Посвящается
шахтерам Кузбасса...

Посвящается
шахтерам Кузбасса...

POLYTRAUMA

POLYTRAUMA

POLYTRAUMA

SEPTIC COMPLICATIONS

Edited by
MD, Professor,
academician of the Russian
academy of natural sciences
V.V. Agadzhanyan

NOVOSIBIRSK
"NAUKA"
2005

ПОЛИТРАВМА

ПОЛИТРАВМА

ПОЛИТРАВМА

СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Под редакцией
доктора медицинских наук,
профессора, академика РАЕН
В.В. Агаджаняна

НОВОСИБИРСК
“НАУКА”
2005

УДК 616-001-031.12/.14-06 : 616.94
ББК 54.58
П 50

Авторы

В.В. Агаджанян, И.М. Устьянцева, А.А. Пронских, А.В. Новокшонов, А.Х. Агаларян

Политравма. Септические осложнения / В.В. Агаджанян, И.М. Устьянцева, А.А. Пронских и др. — Новосибирск: Наука, 2005. — 391 с.
ISBN 5–02–032500–7.

Книга всесторонне охватывает современные представления о септических осложнениях при политравме. Материал изложен с единых позиций системного подхода с учетом новых данных о молекулярных механизмах развития системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции. Рассмотрены основные патофизиологические и иммунологические аспекты, системы оценки сепсиса и органной дисфункции, принципы и методы прогнозирования и лечения септических осложнений травм опорно-двигательного аппарата, черепно-мозговой травмы, общие принципы лечения хирургических заболеваний при политравме.

Книга предназначена травматологам-ортопедам, хирургам, нейрохирургам, другим специалистам хирургического профиля, реаниматологам и специалистам в области медико-биологических наук (патофизиологам, иммунологам и др.), т.е. всем, кто принимает участие в лечении пострадавших с политравмами.

Табл. 14. Ил. 76. Библиогр.: 671 назв.

Authors

V.V. Agadzhanyan, I.M. Ustyantseva, A.A. Pronskikh, A.V. Novokshonov, A.H. Agalaryan

Polytrauma. Septic complications / V.V. Agadzhanyan, I.M. Ustyantseva, A.A. Pronskikh et al. — Novosibirsk: Nauka, 2005. — 391 p.

The book covers all aspects of the modern concepts of septic complications that develop in polytrauma, which are presented from the single perspective of a system approach with recognition of the new data on molecular mechanisms of systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome development. Major pathophysiologic and immunologic aspects, sepsis and organ dysfunction assessment scores, principles and methods of the prognosis of development and treatment of septic complications caused by musculosceletal injuries, brain injury; general principles of surgical treatment in polytrauma are reviewed.

The book is intended for traumatic surgeons, orthopedists, general surgeons, neurosurgeons, other surgical professionals, intensive care specialists and specialists in medical biology (pathophysiologists, immunologists, etc.), i.e. for everyone who takes part in the treatment of patients with polytrauma.

Tabl. 14. Fig. 76. Ref. 671.

Рецензенты

академик РАН, РАМН, доктор медицинских наук, профессор *С.П. Миронов*
академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор *В.А. Козлов*

Утверждено к печати Ученым советом
Федерального государственного лечебно-профилактического учреждения
«Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров»

Без объявления

ISBN 5–02–032500–7

© В.В. Агаджанян, И.М. Устьянцева, А.А. Пронских и др., 2005
© Оформление. «Наука». Сибирская издательская фирма РАН, 2005

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Ваграм Ваганович Агаджанян,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН
Ирина Марковна Устьянцева,
доктор биологических наук, член-корреспондент РАЕН
Александр Хачатурович Агаларян, кандидат медицинских наук
Андрей Александрович Пронских, доктор медицинских наук
Александр Васильевич Новокшонов, доктор медицинских наук

ПРЕДИСЛОВИЕ

Многолетний опыт исследования и лечения политравм в Федеральном государственном лечебно-профилактическом учреждении «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров» обобщен в монографии «Политравма» [2003] под редакцией известного отечественного травматолога-ортопеда доктора медицинских наук, профессора В.В. Агаджаняна. В книге отражены важнейшие общепатологические процессы в аспекте развития научно-практической концепции травматической болезни, которая включает в себя разработку системы организации медицинской помощи, эффективных методов диагностики, лечения и реабилитации. Это позволило обосновать новый методологический подход к выбору тактики хирургического лечения, а также разработать способы оценки выраженности деструктивных и регенераторно-восстановительных процессов, развития гнойно-воспалительных процессов в посттравматическом периоде.

В монографии, представляемой читателю, рассмотрены итоги работы, связанные с различными аспектами осложнений, возникающих при политравме.

Книга всесторонне охватывает современные представления о воспалительных и гнойно-септических осложнениях при политравме, которые изложены с учетом новых данных о механизмах развития воспаления, созвучных нашему времени. Эта проблема, несомненно, перспективна и требует интенсивного клинического внедрения.

Так, в монографию включены описание экзогенных и эндогенных причин воспаления, описание молекулярных механизмов биологических вариаций системной воспалительной реакции, а также системы оценки развития сепсиса и полиорганной дисфункции, принципы и методы прогнозирования развития, лечения и профилактики осложнений после политравмы.

В монографии последовательно излагается история вопроса, обсуждаются особенности терминологии и концептуальные проблемы развития септических осложнений травм опорно-двигательного аппарата, черепно-мозговой травмы, общие принципы лечения хирургических заболеваний у пострадавших с политравмами.

В заключение хотелось бы отметить, что эта обобщающая книга отличается практической направленностью, удачно и своевременно восполняет существенный пробел в крайне необходимых сведениях о концепциях сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока на основе принципов доказательной медицины, которые позволят лучше понять взаимосвязи развития и осуществлять профилактику септических осложнений при политравме с учетом особенностей оказания специализированной медицинской помощи.

Директор Центрального
научно-исследовательского института
травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова,
Главный травматолог МЗ РФ,
академик РАН и РАМН,
профессор *С.П. Миронов*

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДГ — антидиуретический гормон
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АФК — активные формы кислорода
БСЛ — белок, связывающий липополисахарид
БТШ — белки теплового шока
ВБИ — внутрибольничные инфекции
ГМ-КСФ — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ЗГК — запрограммированная гибель клетки
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкины
ИФН — интерферон
КТ — компьютерная томография
КТРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
ЛПС — липополисахарид
ЛСБ — липополисахарид, связанный белком
ЛТ — лейкотриен
НФ-κВ — нуклеарный фактор-κВ
ОИТ — отделение интенсивной терапии
ПГ — простагландин
ПМН — полиморфно-ядерные лейкоциты
ПОН — полиорганная недостаточность
ПЦ — простациклин
РТШ — реакция теплового шока
СКПР — синдром компенсаторной противовоспалительной реакции
СПОД — синдром полиорганной дисфункции
СРБ — С-реактивный белок
ССПР — синдром системной противовоспалительной реакции
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
T_3 — трийодтиронин
ТТГ — тиреотропный гормон
ТХ — тромбоксан
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФНО — фактор некроза опухоли
ЭФР — эпидермальный фактор роста
CARS — синдром компенсаторной противовоспалительной реакции
iNOS — индуцированная синтаза оксида азота
MARS — синдром системной противовоспалительной реакции
MODS — синдром полиорганной дисфункции
SIRS — синдром системной воспалительной реакции
α2-M — α2-макроглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Медико-демографические показатели наиболее полно аккумулируют весь диапазон воздействующих на состояние здоровья населения факторов социально-экономического, поведенческого, генетического, природно-климатического и экологического генеза. В течение последних лет состояние здоровья населения России вызывает оправданную озабоченность не только работников здравоохранения, но и сотрудников государственных институтов и широкой общественности.

За относительно короткое время столь инертный медико-демографический показатель, как рождаемость снизился вдвое и практически сохраняет свои низкие значения. Смертность за тот же период возросла в 1,5 раза. Естественный прирост населения превратился в свою противоположность, и в стране впервые за ее послевоенную историю сложилась ситуация депопуляции. За счет превышения смертности над рождаемостью страна стремительно теряет население. На 1 июля 2000 г. потери составили 6 млн 371,3 тыс. чел. [Перхов В., Лившиц А., 2001; Сингаевский А.Б. и др., 2002].

Кроме того, демографический переход популяции сопровождается реструктуризацией патологии, в частности причин смерти. Последовательно снижается удельный вес экзогенных причин и соответственно нарастают эндогенные и квазиэндогенные. Последние включают в себя причины «накопленного» генеза вследствие онтобиологических процессов старения, прежде всего новообразования и хронические болезни системы кровообращения. К числу экзогенных принадлежат главным образом травмы и отравления с выходом на первые ранговые места. Так, в течение 2000 г. лечебно-профилактическими учреждениями Минздрава РФ зарегистрировано 12,6 млн травм, отравлений и других последствий воздействия внешних факторов [Миронов С.П., 2002]. Среди причин смертности политравма занимает третье место, а в группе лиц моложе 40 лет — первое. Она отличается особой тяжестью клинических проявлений, сопровождается значительным нарушением жизненно важных функций организма, трудностью диагностики, сложностью лечения [Ерюхин И.А., 2002; Политравма, 2003].

Практически все пострадавшие с политравмами имеют общие или местные осложнения, которые определяют тактику и методы лечения повреждений, а при недостаточной диагностике и профилактике ведут к усугублению тяжести состояния пострадавших.

Для пострадавших с политравмой характерно одномоментное образование больших количеств собственных разрушенных тканей, которые «запус-

кают» реакцию воспаления. Ввиду чрезвычайно большого количества антигенного материала, особенно при наличии травматического шока, у пациентов с политравмой закономерно отмечается снижение иммунной реактивности уже в остром периоде травматической болезни. В постшоковом периоде, когда экзо- и эндогенная бактериальная инвазия как патогенетический фактор выдвигается на первый план, недостаточность иммунной защиты предрасполагает к возникновению воспалительных и гнойно-септических осложнений.

По мере увеличения наших знаний об угрожающих жизни повреждениях и взаимосвязях биологических реакций при политравме мы понимаем, что ключевыми моментами в успешном лечении пострадавших являются профилактика полиорганной недостаточности и тщательный уход за такими больными. Еще одним слабым звеном является дилемма пролонгированного пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ). У больных, находящихся в ОИТ, развивается иммуносупрессия. И мы еще не можем понять, почему. Больные подвержены воздействию организмов, которые резистентны к антибиотикам. Продолжительная ИВЛ может привести к пневмонии. Очень распространена нозокомиальная инфекция. Таким образом, у больных, которым необходимо длительное нахождение в ОИТ, развиваются проблемы, которые ограничивают их выживаемость. Смертность больных в ОИТ не изменилась за последние 10–15 лет [Marshall J.C., Taneja R., 2002]. Это бросает нам вызов и является нашим слабым звеном.

На протяжении всей истории современной медицины существовала проблема, связанная с органными системами, выполняющими роль первичного фактора, приводящего к заболеваемости и смертности после травматического повреждения. В настоящее время ограничивающей органной системой выступает не отдельный орган, а комплекс, который мы сейчас называем «полиорганной недостаточностью» (ПОН).

В публикуемых сообщениях о больных с ПОН появилось четкое определение органной недостаточности и факторов, способствующих ее развитию: тяжелое метаболическое поражение после травмы и (или) операции; развитие сепсиса, сопровождаемого тяжелой воспалительной реакцией; нарушения кровообращения; ограничения органной функции вследствие ранее имевшегося заболевания [Deitch E.A. et al., 2002].

Клинические факторы, описанные Горисом и соавт., продемонстрировали, что тяжелое воспаление, связанное с тканевым некрозом, может привести к активизации медиаторов, угнетающих кровообращение и изменяющих органную функцию, и в этом случае инфекция не является обязательным элементом. Выявление того, что у больных с ПОН часто развивалось септическое состояние без бактериальной инфекции, привело к появлению описания небактериального септического клинического статуса [Meakins J.L. et al., 1980; Marhall J.C., 1994].

Заявление Согласительной конференции Американской коллегии грудных хирургов (ACCP) и Общества медицины критических состояний (SCCM) 1992 г. ввело в обиход понятие синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [Bone R.C. et al., 1992].

Концепция SIRS получила всеобщее распространение среди клиницистов и исследователей.

Очень важно обратить внимание на клиническое использование стратификации пациентов с политравмой в зависимости от стадии заболевания, поскольку улучшение ведения этих больных в критическом состоянии с тяжелой инфекцией является следствием развития системы стадийности сепсиса, которая лучше характеризует синдромы на основе предрасполагающих факторов и преморбидных условий, природы сопутствующей инфекции, характеристики ответа хозяина и степени выраженности органной дисфункции [Levy M.M. et al., 2003].

В этой монографии мы попытались изложить существующие концепции сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока на основе принципов доказательной медицины, различных мнений многих авторов и нашего собственного опыта лечения осложнений при политравме, которые остаются приоритетными среди основных вопросов, обсуждаемых клиницистами и исследователями в медицинском сообществе.

Сколько еще нужно ждать, пока мы сможем переносить результаты исследований в клиническую практику для улучшения клинических исходов? По-видимому, до тех пор, пока не появятся новые доказательства, которые оправдывают изменения этих категорий, описывающих ответ организма на инфекцию.

Представленная монография — это обобщение основных результатов многолетних исследований авторов, посвященных характеру и тяжести поздних осложнений политравмы, которые позволят нам лучше понять взаимосвязи развития и осуществлять профилактику гнойно-септических осложнений при политравме.

Каждая новая информация все более проясняет мозаичную картину гнойно-септических осложнений, и мы надеемся, что материалы, опубликованные в этой монографии, будут полезными в определении стратегий по их лечению как для клиницистов, так и для исследователей.

Авторы благодарят академика РАН и РАМН С.П. Миронова, академика РАМН В.А. Козлова за дружеское участие и критические замечания, высказанные в процессе работы над данной монографией.

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность губернатору Кемеровской области Аману Гумировичу Тулееву, заместителю Председателя Совета Федерации Светлане Юрьевне Орловой, спонсорам: Г.И. Козовому («Распадская угольная компания»), В.Г. Лаврику и Ю.П. Кушнярову (ОАО ОУК «Южкузбассуголь»), И.В. Зюзину (УК «Южкузбассуголь»), Л.Н. Опарину (ОАО «Южный Кузбасс»), без поддержки которых выход книги был бы невозможен.

Надеемся, что настоящая монография будет полезным пособием для врачей различных специальностей.

Авторский коллектив с благодарностью примет все объективные замечания и учтет их в дальнейшей работе.

Глава 1
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Историческая перспектива

Гнойно-септические заболевания и осложнения представляют сферу исключительного внимания врачей различных специальностей в силу своей распространенности и высокого уровня летальности [Гельфанд Е.Б. и др., 2000; Pinner R.A. et al., 1996; Balk R.A., 2000]. Невозможно предсказать общее количество осложнений, которые могут возникнуть даже у одного и того же пострадавшего. В то же время известны многие осложнения, которые встречаются довольно часто, хотя варианты их течения у каждого больного имеют свои особенности, зависящие от его возраста, предшествующих заболеваний, адекватности проводимого лечения, квалификации медицинского персонала, качества ухода за больным и множества других факторов [Селезнев С.А. и др., 2004].

Политравма редко протекает без осложнений, и наличие их является скорее правилом, чем исключением. Среди большого количества обследованных нами пострадавших с политравмой, находившихся на лечении в Федеральном государственном лечебно-профилактическом учреждении «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров», только у 18 % не наблюдалось развитие осложнений. При неосложненном течении посттравматический период политравмы заканчивается благоприятным исходом. В зависимости от характера развивающихся осложнений течение посттравматического периода политравмы бывает весьма вариабельным, а подчас непредсказуемым [Агаджанян В.В. и др., 2003].

По данным ФГЛПУ «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров» [Агаджанян В.В. и др., 2003], у 11,1 % пострадавших с политравмой течение травматической болезни утяжеляется развитием различных гнойно-септических осложнений. Наиболее частыми осложнениями являются нагноение ран (8,8 %) и различные виды некрозов (6,7 %). Открытые переломы костей и особенно наличие свободнолежащих костных отломков могут привести к развитию остеомиелита (4,6 %).

Повреждения мягких тканей несут в себе потенциальную возможность развития такого грозного осложнения, как газовая гангрена. При отсутствии своевременного и адекватного лечения смертность от газовой гангрены достигает 80–90 %.

В последние годы снижение летальности в остром периоде травматической болезни стало «компенсироваться» увеличением тяжелых инфекционных осложнений в ее раннем и особенно позднем периодах. Состояние пострадавшего в этом периоде травматической болезни значительно утяжеляется при развитии сепсиса.

1.1. Historical perspective

По нашим данным, это осложнение отмечается у 4 % (1995–2004 гг.) пациентов с политравмой, количество больных с осложненным течением политравмы, в том числе с сепсисом, увеличилось почти в 3 раза. В половине случаев сепсис возникает на 2–3-й неделе после политравмы, когда наиболее вероятен пик истощения защитных функций иммунной системы. Наиболее частыми причинами смерти при осложненном течении политравмы являются пневмонии, перитониты и раневая инфекция. Несмотря на относительно небольшое число случаев сепсиса, высокий уровень летальности (40 %) и большая длительность лечения заставляют уделять этой проблеме повышенное внимание.

Все осложнения позднего периода травматической болезни при политравме связаны с присоединением вторичной инфекции. Как известно, возбудителем инфекций является условно-патогенная грамположительная и/или грамотрицательная микрофлора [Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В., 1997]. Бактериальные патогены выступают в роли триггера клеток иммунного реагирования, активация которых приводит к запуску сложного каскада цитокиновых взаимодействий, лежащих в основе развития врожденных (неспецифических) и приобретенных (специфических) реакций иммунитета. Механизмам естественной резистентности, которые являются одним из компонентов воспалительной реакции, отводят доминирующую роль в защите от условно-патогенной микрофлоры. При незначительном количестве возбудителя резерва тканевых, гуморальных и клеточных факторов, как правило, хватает для эффективной инактивации и элиминации патогена посредством его опсонизации и фагоцитоза. В случае массивной бактериальной контаминации или неэффективности локального ответа происходит диссеминация инфекции, что клинически манифестирует развитие генерализованного внутрисосудистого воспаления (сепсиса).

Клиническая картина сепсиса многогранна, обусловлена токсическим поражением различных органов и тканей и может проявляться циркуляторными расстройствами, нарушениями свертывающей системы крови, кардио- и нефропатией, развитием токсического гепатита, неврологическими расстройствами и острой дыхательной недостаточностью [Руднов В.А., 1997]. Указанные дисфункции и нарушения лежат в основе синдрома полиорганной недостаточности (ПОН).

За последнее десятилетие представление о патогенезе сепсиса и ПОН существенно расширилось [Bone R.C. et al., 1992; Deitch E.A. et al., 2003]. Стало очевидным, что ответная реакция со стороны клеток иммунной системы на бактериальную агрессию носит двухфазный характер. Первая фаза сопряжена с продукцией провоспалительных цитокинов, участвующих в организации воспалительного ответа. Вторая обусловлена выбросом противовоспалительных медиаторов и направлена на ограничение воспаления. При этом чрезмерная выраженность или продолжительность той или иной фазы может негативно сказываться на исходе заболевания, что во многом предопределяет летальный исход на поздних этапах гнойно-септического процесса при политравме.

Следует отметить, что бимодальная концепция септического процесса опирается преимущественно на данные экспериментальных исследований и

теоретические представления о закономерностях развития системной воспалительной реакции [Bone R.C. et al., 1992].

1.2. Терминология и концептуальные проблемы

Некоторые думают, будто все, что делалось или было написано более 10 лет назад, не стоит внимания. В этом случае они упускают не только тот факт, что история повторяется, но и выдвигают идеи, которые в прошлом не были восприняты. Порой исследуют то, что уже опубликовано. Просто не был проведен детальный обзор литературы. Поэтому, что касается исторической перспективы, то мы постараемся ответить на вопросы: какова же объективная ситуация в практической оценке наличия взаимосвязи между характером развития системной воспалительной реакции и клиническими особенностями гнойно-септического процесса, в частности, связанного с формированием полиорганных нарушений, а также как мы пришли к тому состоянию дел, в котором находимся сейчас в области лечения сепсиса и органной дисфункции при тяжелых травматических повреждениях.

1.2. Терминология и концептуальные проблемы

Сепсис: историческая перспектива. Согласно статистическим данным США и Европейского Союза, сепсис остается одной из ключевых клинических проблем и сопровождается смертностью до 28–50 % [Angus D.C., Wax R.S., 2001]. Ежедневно от сепсиса в мире умирают более 1400 чел. [Мальцева Л.А. и др., 2004; Angus D.C., Wax R.S., 2001]. Прогнозируемый рост заболеваемости сепсисом на ближайшее столетие составляет 1,5 % в год, что связано как с ростом продолжительности жизни населения, так и с распространением ВИЧ, с успехами трансплантационной хирургии, развитием госпитальной инфекции, резистентной к антибиотикам, в том числе антибиотикам последних поколений [Weinstein R.A., 2001]. Экономическое бремя лечения тяжелого сепсиса достигает $22 100 на пациента [Dellinger R.Ph. et al., 2004].

Слово «сепсис» впервые употреблено Гиппократом для описания одного из двух противоборствующих механизмов разрушения ткани. *Сепсисом* назывался процесс гниения или разрушения, связанный с болезнью или умиранием; и это понятие применялось к таким биологическим явлениям, как гниение овощей и образование гноя в ране. В противоположность этому, *сепсисом* называлось такое разрушение ткани, которое давало жизнь. Примером здесь может быть переваривание пищи или ферментизация винограда при производстве вина [Majno G., 1991]. Это слово стали использовать в медицине для описания клинических состояний, характеризующихся разложением, например локализованные инфекции, связанные с разрушением ткани. Интересно отметить, что даже в XIX столетии значение слов, производных от слова «сепсис», включало в себя понятие процесса, представляющего собой нечто большее, чем простую инфекцию. Например, в своем «Введении в патологию» (1873 г.) Грин (Green «*Introductory Pathology*») описывает инфекционные процессы, сопровождаемые отдаленными метастатическими абсцессами, как «пиемические» и сохраняет использование слова «септицемический» для описания диссеминированных инфекций без образования отдаленных абсцессов. Флинт в «Принципах медицины» (1880 г.)

1.2. Terminology and conceptual challenges

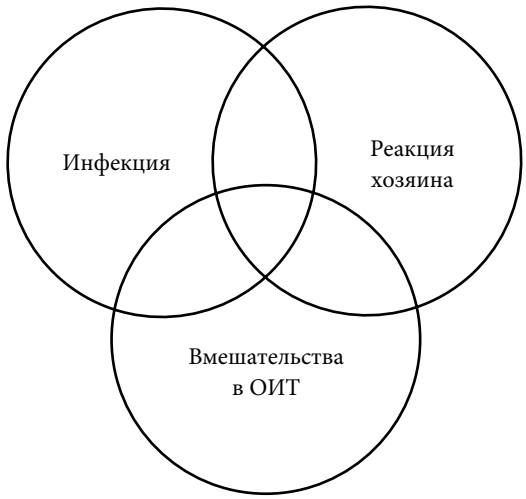
(Flint «Principles of Medicine») отметил, что «хорошие исследователи не смогли обнаружить бактерии при септицемии», и предположил, что разлагающиеся жидкости содержат вещество, названное им «сепсином», которое может вызвать клинические проявления сепсиса после его инъекции подопытным животным.

Современные концепции воспаления уходят своими корнями в труды исследователей XVIII и XIX веков. Британский хирург Джон Хантер (1728–1793) считал воспаление защитной реакцией [Hunter J., 1823], тогда как Юлиус Фридрих Кохнхайм (1839–1884) полагал, что данный процесс является прежде всего состоянием измененной сосудистой реактивности [Menkin V., 1940]. Описанный Мечниковым процесс фагоцитоза заложил основу современного понимания взаимодействий хозяин — патоген.

В начале XX столетия понятие сепсиса было синонимом диссеминированной жизнеугрожающей инфекции, сопровождаемой бактериемией. К концу XX в. несколько наиболее важных медицинских достижений вызвали необходимость решения вопросов по терминологии [Bone R.C., 1991]. Во-первых, использование мощных антимикробных препаратов позволило быстро воздействовать на патогенные микроорганизмы и, тем самым, лечить инфекции. Однако только элиминация бактерий не приводила к разрешению клинических синдромов, свидетельствуя о том, что сепсис представляет собой нечто большее, нежели клиническое проявление неконтролируемой микробной пролиферации [Marshall J.C., Sweeney D., 1990]. Во-вторых, достижения в понимании взаимодействий между хозяином и микроорганизмом показали, что летальность при сепсисе опосредуется косвенно через высвобождение сложной сети медиаторных веществ хозяина, а не через прямые цитопатические эффекты микроорганизмов [Michalek S.M. et al., 1980]. И наконец, высокотехнологичное развитие отделений интенсивной терапии изменило природу острого заболевания. До этого периода развитие заболевания характеризовалось нарушением нормальной физиологической функции, при котором либо наблюдалось быстрое реагирование на лечение, либо так же быстро отмечалось резкое ухудшение состояния больного. Усовершенствование оказания интенсивной помощи позволило осуществлять продолжительную поддержку жизни больных, выживание которых полностью зависело от экзогенной искусственной поддержки жизни. Такие критические больные имели спектр исключительно ятрогенных проблем, которые характеризовались развитием глубокого, но потенциально обратимого нарушения жизненно важной функции органных систем, которое было связано с инфекцией и воспалительным ответом хозяина [Meakins J.L. et al., 1980].

В начале XXI столетия мы сталкиваемся с неразрешимыми проблемами, которые, по всей видимости, не только отражают терминологическую несогласованность, но и фактически являются следствием расширения нашего понимания комплексных взаимодействий между инфекцией и организмом больного (рис. 1.1). Активизация воспалительного ответа — это высокоспециализированный процесс, который защищает организм от угрозы со стороны враждебного окружения. Однако внедрение эффективных технологий реанимации и поддержки органных систем изменило такую реакцию на некий новый ятрогенный механизм заболевания.

В данной главе мы преследовали три цели: 1) оценить сильные и слабые стороны существующих определений сепсиса и сопутствующих ему состояний; 2) идентифицировать пути улучшения уже имеющихся определений; 3) установить методологии, позволяющие повысить точность, воспроизводимость и/или клиническую ценность диагноза сепсиса. Мы думаем, что описание терминологии, максимально пригодной для широкого использования в клинической практике, необходимо для улучшения понимания процесса и оптимизации лечения.



1.3. Инфекция, сепсис и септический шок

Рис. 1.1. *Схема влияния комплексного взаимодействия трех элементов (инфекции, ответа хозяина на инфекцию, специфических вмешательств в отделении интенсивной терапии) на гомеостаз в посттравматическом периоде политравмы.*

1.3. Инфекция, сепсис и септический шок

1.3.1. Инфекция

Инфекцию определили как **патологический процесс, вызываемый инвазией патогенных или потенциально патогенных микроорганизмов в обычно стерильные ткани, жидкости или полости организма**. В здоровых эпителиальных и слизистых тканях организма сложные популяции природных, в основном не патогенных, организмов представляют собой нормальную флору хозяина [Lee A., 1985]. Физические свойства эпителиального барьера, а также множество локальных иммунологических реакций предотвращают проникновение чужеродных организмов в более глубокие ткани. Присутствие этой флоры называется **колонизацией**; если нормальный состав природной флоры изменяется и это изменение приводит к заболеванию, то говорят о существовании **патологической колонизации**. Поскольку колонизация является необходимым первым шагом к инвазии ткани микроорганизмами, по крайней мере в отсутствие крупного повреждения анатомического эпителиального барьера, патологическая колонизация становится предпосылкой к инфекции. Изменений в составе нормальной флоры, как таковых, достаточно для того, чтобы обеспечить инвазию ткани. Например, как показано Berg R.D. [1981], нарушение нормальной анаэробной флоры кишечника после пероральной антибиотикотерапии приводило к значительному повышению концентрации грамотрицательных организмов в слепой кишке и микробиологическим признакам бактериальной транслокации в брыжеечные лимфоузлы.

Это определение в значительной мере сходно с используемыми в документах согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов / Общества медицины критических состояний (ACCP/SCCM) 1992 г. [Bone R.C. et al., 1992], но оно несовершенно. Например, колиты, вызываемые *Clostridium difficile*, являются результатом чрезмерного размножения этих бактерий в толстой кишке, которая изначально явно не стерильна. Более того, клинические проявления вызванного *C. difficile* колита не связа-

ны с внедрением бактерий в обычно стерильные ткани, а в большей мере — с цитопатическими эффектами экзотоксина, секретируемого микроорганизмом. Также важна точка зрения J.C. Hurley [1995] относительно того, что часто существует явно обоснованное подозрение на наличие инфекции, но оно не подтверждается микробиологическими исследованиями.

В прошлом считалось, что сепсис непременно сопровождается бактериемией (присутствие бактерий в крови) и в результате этого в качестве синонима для «сепсиса» использовалось понятие «септицемия». Не так давно установлено, что бактериемия присутствует только у небольшого числа больных с клиническими признаками сепсиса: в многоцентровом исследовании развития сепсиса, к примеру, было выявлено, что всего 32 % больных имели подтвержденную бактериемию в кровотоке [Sands K.E. et al., 1997]. Более того, бактериемия у критических больных обычно отражает наличие колонизации в сосудистом русле, а не диссеминацию организмов из очага инфекции [Brun-Buisson C. et al., 1996]. Соответственно наличие сепсиса (наличие инфекции + системный ответ на нее) можно предполагать и без микробиологического подтверждения [Bone R.C., 1991].

1.3.2. Ответ хозяина

Понятие «инфекция» охватывает взаимодействия хозяин — патоген с позиции патогена; описание ответа хозяина более проблематично. Локализованная инфекция дает кардинальные признаки воспаления, описанные Цельсусом более 2000 лет назад: rubor (покраснение), calor (жар), dolor (боль), tumor (опухоль), а Galen добавил function laesa (потеря функции). Клиническая картина воспаления представляет собой, скорее, функциональный ответ хозяина, нежели возбуждающий стимул: воспаление сустава, например, может быть следствием нарушения обмена веществ (подагра), аутоиммунного нарушения (ревматоидный артрит) или инфекционного процесса (септический артрит).

Однако, когда воспаление представляет собой исключительно локализованный процесс, то системное дисфункционирование может быть выражено в форме недомогания, лихорадки, тошноты и миалгии в совокупности с лабораторными признаками активированного системного ответа, представленного чаще всего лейкоцитозом. Эти симптомы известны большинству людей, перенесших локализованный воспалительный процесс типа фарингита или ринита при обычной простуде. Более тяжелая системная симптоматика возникает при таких серьезных инфекциях, как пневмония и перитонит, из которых и следует концепция сепсиса — системная воспалительная реакция на инфекционную инвазию [Bone R.C. et al., 1992]. В рамках рассматриваемой концепции клинические проявления воспаления могут быть представлены как в виде локализованного процесса, так и в виде системного расстройства, которые в самых тяжелых формах своего проявления одинаково угрожают жизни. Именно это экстремальное состояние реаниматологи принимают за тяжелый сепсис или септический шок. Но в то время как концепция сепсиса в целом принята, характеристика его как клинического процесса представляется более противоречивой. Очень важно, чтобы клиницисты и исследователи были готовы к немедленному распознаванию и диагностике сепсиса, эффективному лечению инфекции распространенными и доступными препаратами.

Если определять сепсис как системный ответ хозяина на инфекцию, то к неопределенности, которая является неотъемлемой частью диагностики инфекции, добавляется проблема выбора диагностических критериев для описания этого ответа. К сожалению, используемые в клинической практике диагностические критерии сепсиса отчасти выбраны произвольно: отсутствует «золотой стандарт», основываясь на котором можно было бы «откалибровать» предлагаемые критерии.

Для клинициста, осуществляющего уход за отдельным больным, эти головоломки представляют только теоретический интерес. Поскольку диагностика инфекции может быть затруднена, решения, возникающие по постановке диагнозов, выбору антибиотикотерапии, выполнению, например, лапаротомии и дренирования абсцесса, принимаются, скорее, на основании клинического опыта, нежели на основании использования произвольно установленной группы диагностических критериев. У одного больного, например, после абдоминальной травмы наличие потенциально летального перитонита вследствие разрыва анастомоза можно подозревать и при необъяснимой респираторной недостаточности или тромбоцитопении, что, в свою очередь, обязывает продолжать дальнейшие исследования и вводить антибиотики. У того же больного появление лихорадки и лейкоцитоза в ранний послеоперационный период может быть связано с ателектазом.

Критерии должны широко использоваться как клиницистами, оказывающими помощь у постели больного, так и исследователями, проводящими обсервационное наблюдение и клинические наблюдения, чтобы улучшить понимание процесса и оптимизировать его лечение. Они должны быть достаточно чувствительными для идентификации большинства пациентов с этим синдромом.

Критерии не должны быть громоздкими/затруднительными, чтобы не вызвать сопротивление клиницистов при их запоминании и использовании. Любые критерии, включающие лабораторные исследования, должны быть испытанными, а также широкодоступными в настоящее время либо в ближайшем будущем. Критерии должны быть применимы к взрослым, детям и новорожденным.

1.3.3. Сепсис как синдром

Устоявшиеся рабочие определения синдромов несовершенны, и их периодически следует усовершенствовать на основе новых данных по патофизиологии или в связи с новыми возможностями диагностических тестов.

Клиническое испытание нового вида лечения сепсиса требует создания объективных и воспроизводимых критериев для включения больных в такое исследование. В более ранних исследованиях W. Schumer [1976] и E.J. Ziegler с соавт. [1982] при выборе группы больных использовали клинические суждения. Исследователи, планировавшие клиническое исследование, полагали, что с помощью сочетания физиологических расстройств, которое они называли «септическим синдромом» (тахикардия, тахипноэ, гипо- и гипертермия и органная дисфункция, развивающаяся у больных с предполагаемой инфекцией), можно выделить группу больных, у которых лечение, направленное на подавление медиаторов с помощью высоких доз метилпреднизолона, могло бы быть успешным при сепсисе. Согласие по этим

1.3. Infection, sepsis and septic shock

критериям достигалось путем неформальной договоренности, а не на основании эпидемиологических данных.

Любой синдром представляет собой совокупность симптомов, признаков и лабораторных показателей, которые имеются у больных с различными заболеваниями. С другой стороны, критерии, связанные с септическим синдромом, широко распространены у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, а ограниченные исследования среди больных, отвечающих данным критериям, показали отсутствие четко определенного паттерна ответа хозяина.

Неудовлетворенность имеющейся терминологией для описания сепсиса у критических больных явилась основанием для того, чтобы Американская коллегия грудных хирургов (ACCP) и Общество медицины критических состояний (SCCM) созвали в 1991 г. в Чикаго Согласительную конференцию по терминологии, на которой появилась новая концепция — синдром системного воспалительного ответа (SIRS). Участники Согласительной конференции попытались «предложить концептуальные и практические ограничения для определения системного воспалительного ответа на инфекцию, который является нарастающим повреждающим процессом, попадающим под общее определение сепсиса, и включает также связанную с сепсисом органную дисфункцию». Таким образом, SIRS был определен как клинические проявления системного воспаления вне зависимости от причины; сепсис определен как клинический синдром системного воспаления и инфекции [Bone R.C. et al., 1992]. Предполагалось, что SIRS запускается локальной или генерализованной инфекцией, травмой, термическим повреждением или асептическим воспалительным процессом. SIRS диагностировали при наличии более чем одного из приведенных симптомов:

1. Температура >38,0 °С или <36,0 °С
2. ЧСС >90 уд./мин
3. Частота дыхания >20 вдохов в минуту или Pa_{CO_2} <32 мм рт. ст.
4. Лейкоциты >12 000 кл./мм^3, <4000 кл./мм^3 или >10 % незрелых или дисковых форм

По критериям SIRS выделяется большая и разнородная группа больных, включая и тех, у которых инфекция отсутствует. Согласно предложенной схеме, больные с SIRS и инфекцией имеют *сепсис*. Если сепсис сопровождается серьезными нарушениями функции органных систем, тогда говорят, что у больного *тяжелый сепсис*. И если сепсис сопровождается артериальной гипотензией, несмотря на «адекватное» восстановление внутрисосудистого объема, тогда ставится диагноз *септического шока* [Bone R.C. et al., 1992].

Данные последних испытаний, касающиеся новых вмешательств, определили необходимость возврата к определениям 1992 г. и их модификации для лучшего отражения сегодняшнего понимания патофизиологии этих синдромов [Vincent J.-L. et al., 2000; Moreno R. et al., 1999]. Кроме того, многие клиницисты уверены, что рекомендации Согласительной конференции 1992 г. не обеспечивают четкого определения сепсиса. Недавнее исследование Европейского общества специалистов по интенсивной терапии (ESICM) и Общества медицины критических состояний (SCCM) обнаружило, что 71 % респондентов не ссылаются на общепринятые определения сепсиса, тяже-

лого сепсиса и септического шока, принятые Согласительной конференцией ACCP/SCCM [Vincent J.-L. et al., 2000]. Расхождение в клиническом понимании и соответственно в анализе клинических испытаний делает необходимым пересмотр определений сепсиса и сопутствующих ему состояний 1992 г. В связи с этим в декабре 2001 г. в Вашингтоне и состоялась Международная конференция по определению сепсиса, спонсированная SCCM, ESICM, ACCP, Американским торакальным обществом и Обществом по хирургическим инфекциям.

1.3.4. Системное воспаление в ответ на инфекцию

Levy и соавт. составили список возможных симптомов системного воспаления в ответ на инфекцию [Levy M.M. et al., 2003]:

Общие симптомы

Лихорадка (температура >38,0 °C)
Гипотермия (температура <36,0 °C)
Частота сердечных сокращений >90 в минуту или более двух квадратичных отклонений от возрастной нормы
Тахипноэ
Изменение психического статуса
Значительный отек или задержка жидкости >20 мл/кг в течение 24 ч
Гипергликемия (концентрация глюкозы в плазме крови >120 мг/дл или 7,7 ммоль/л) в отсутствие диабета

Показатели воспаления

Лейкоцитоз (число лейкоцитов >12 000/мкл)
Лейкопения (число лейкоцитов <4000/мкл)
Более чем 10 % лейкоцитов представлены незрелыми клетками
Уровень С-реактивного белка в плазме крови превышает нормальные значения на 2 квадратичных отклонения
Содержание прокальцитонина в плазме крови превышает нормальные значения на 2 квадратичных отклонения

Гемодинамические показатели

Артериальная гипотензия* (систолическое давление <90 мм рт. ст., среднее артериальное давление <70 мм рт. ст. или систолическое давление снизилось на 40 мм рт. ст. от рабочего уровня у взрослого или на 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы у детей) S_{vO_2}>70 %
Сердечный индекс >3,5 л/(мин · м^2)

Признаки органной дисфункции

Артериальная гипоксемия (Pa_{O_2}/Fi_{O_2}<300)
Острая олигурия (диурез <0,5 мл/кг в час или мочевина >45 ммоль/л в течение по крайней мере 2 ч)
Концентрация креатинина в крови >0,5 мг/дл
Коагуляционные нарушения (время свертывания в 1,5 раза выше нормы или активированное частичное тромбопластиновое время >60 с
Илеус (отсутствие перистальтики)
Тромбоцитопения (число тромбоцитов <10 000/мкл)
Гипербилирубинемия (общий билирубин >4 мг/дл или 70 ммоль/л)

Признаки нарушения тканевой перфузии

Гиперлактатемия (>1 ммоль/л в артериальной крови)
Уменьшение капиллярного наполнения или появление симптома белого пятна

* У детей в норме Sv_{O_2} выше 70 % (75–80 %), а сердечный выброс равен 3,5–5,5 л/(мин · м^2), следовательно, приведенные критерии не могут использоваться при диагностике сепсиса у новорожденных и детей.

1.3. Infection, sepsis and septic shock

В конечном итоге эта схема, приводящая в систему физикальные и лабораторные данные, помогает опытному клиницисту заключить, что у инфицированного пациента, по-видимому, сепсис («выглядит, как больной с сепсисом»). Признаки, указывающие на начальные проявления органной дисфункции, могут быть первыми симптомами, отмечаемыми клиницистом при оценке состояния больного. По этой причине авторы включили в список критериев, которые могут использоваться в диагностике сепсиса, такие проявления, как гемодинамическая нестабильность, артериальная гипоксемия, олигурия, коагулопатия, нарушение функции печени. Важно отметить, что среди симптомов, представленных выше, нет ни одного, специфического для сепсиса. Высокий сердечный выброс обычно наблюдается после обширных хирургических вмешательств или политравмы. Артериальная гипотензия может вызываться множеством причин, таких как вторичная острая левожелудочковая недостаточность вследствие ОИМ или кровопотери. Коагулопатия может вызываться лекарственными средствами или же быть связанной со многими другими заболеваниями помимо сепсиса. Важно, чтобы практикующий врач «держал в уме» только те симптомы, которые невозможно объяснить другими, кроме сепсиса, причинами.

Диагностическими критериями сепсиса у детей служат показатели воспаления + инфекция с гипер- или гипотермией (ректальная температура >38,5 °С или <35,0 °С), тахикардия (может отсутствовать у пациентов с гипотермией) и по крайней мере одно из следующих проявлений органной дисфункции: изменение психического статуса, гипоксемия, гиперлактатемия или скачущий пульс.

Выбор наиболее значимого показателя в каждой из групп признаков, приведенных выше, остается спорным. Предполагается, что наиболее значимый показатель должен отражать или степень отклонения от нормы, или степень предрасположенности к сепсису.

В связи с этим принято решение остановить выбор на необходимости ежедневного мониторинга приведенных показателей у конкретного пациента. Группа пришла к согласию, что в будущем при возможности на ранних стадиях воспалительного ответа на инфекцию диагноз сепсиса будет ставиться пациентам с использованием четырех произвольных критериев. Вместо этого пока клиницисты должны идентифицировать у постели больного множество симптомов и, несмотря на доказательства инфекции, декларировать, что пациент «выглядит, как больной с сепсисом». Если нет очевидного источника инфекции, клиницисты предпринимают поиск инфекционного начала по признакам и симптомам, связанным с сепсисом. Использование слова «некоторые» отражает клинические реалии, возникающие у постели больного, в большей степени, чем необходимость изобретать произвольный список симптомов в качестве критериев включения в клиническое испытание. Определение сепсиса должно отражать реальную ситуацию у постели больного и этим облегчить клиническую диагностику, или же определение дает возможность исследователям разработать простые и четкие критерии включения в клиническое испытание. С точки зрения группы авторов, облегчение процесса прикроватной диагностики является более приоритетным, чем усовершенствование исследовательских критериев включения [Russell J.A. et al., 2000].

1.3. Инфекция, сепсис и септический шок

Полиорганная недостаточность и синдром полиорганной дисфункции. Изолированное повреждение отдаленных органов во время критического заболевания было впервые описано более 150 лет назад. Тогда T.B. Curling [1842] наблюдал кровотечение в верхнем отделе ЖКТ как осложнение ожоговой травмы. Почечная и печеночная дисфункции вследствие травмы были частыми осложнениями во время Второй мировой войны [Bywaters E.G.L., Beall O., 1941; Bywaters E.G.L., 1946]. Острая респираторная недостаточность, известная под названием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), впервые описана в 1963 г. как осложнение перитонита, и впоследствии как осложнение целого ряда острых угрожающих жизни травм [Ashbaugh D.G. et al., 1967].

В начале 1970-х годов ряд авторов высказывали предположение, что органное повреждение при критическом заболевании не является обособленным осложнением; часто обнаруживалось, что одновременно либо последовательно нарушаются функции сразу нескольких органов [Skillman J.J. et al., 1969; Tilney N.L. et al., 1973; Baue A.E., 1975]. Baue A.E. [1975] первым предположил, что критическое заболевание — это не только потеря функций одной отдельной системы, но и комбинированное нарушение функций нескольких систем, и предложил рассматривать его (названное им «множественная, прогрессивная или последовательная недостаточность систем») как отдельный синдром критического заболевания. В целом ряде последующих сообщений его развитие тесно связывалось с развитием инфекции [Bell R.C. et al., 1983].

Данный процесс получил немалое число названий: полиорганная недостаточность, полисистемная органная недостаточность, недостаточность отдаленных органов и совсем недавно — синдром полиорганной дисфункции (MODS/СПОД) [Bone R.C. et al., 1992]. На Согласительной конференции ACCP/SCCM было рекомендовано использовать термин СПОД для описания рассматриваемого процесса с двух позиций. Во-первых, физиологические проявления СПОД представляют некую совокупность потенциально обратимой дисфункции. Во-вторых, было учтено, что этот процесс является определенным синдромом — последовательностью активации системного воспалительного ответа. Однако на этой конференции не были определены специфические критерии данного синдрома.

Для количественной оценки степени тяжести органной дисфункции при критическом заболевании разработан ряд описательных систем [Marshall J.C. et al., 1995; Vincent J.-L. et al., 1996; Le Gall J.R. et al., 1996; Bernard G., 1997]. Эти системы трудно различить, однако имеющиеся небольшие отличия очень существенны (табл. 1.1).

Все предлагаемые системы дают оценку дисфункции шести систем: респираторной, почечной, печеночной, гематологической и ЦНС. Показатели увеличиваются по мере усиления дисфункции. Шкала оценки полиорганной дисфункции [Marshall J.C. et al., 1995] была разработана для определения нарушенной физиологии вне зависимости от терапии, и все ее показатели — физиологические. В результате для количественной оценки сердечно-сосудистой функции сформулирован новый показатель — частота сердечных сокращений в зависимости от давления, вычисляемый как сумма ЧСС и ЦВД, поделенная на среднее артериальное давление. В соответствии с этой

Таблица 1.1

Сравнение систем оценки синдрома полиорганной дисфункции (СПОД/MODS)

Показатель	MOD [Marshall J.C. et al., 1995]	SOFA [Vincent J.-L. et et., 1996]	LOD [Le Gall J.R. et al., 1996]	Brussels score/ Брюссельская система оценки [Bernard G., 1997]
Шкала	0–4 (максимум 24)	0–4 (максимум 24)	0–5 (максимум 22)	0–4 (максимум 24)
Тип переменной	Физиологическая	Физиологическая и терапевтическая	Физиологическая	Физиологическая
Сердечно-сосудистая переменная	ЧСС по давлению	Артериальное давление, дозировка вазопрессоров	ЧСС, артериальное давление	Артериальное давление, pH
Время установления	Репрезентативное значение (первое АМ)	Наихудшее значение	?	Наихудшее значение

Примечание. MOD (multiple organ dysfunction) — полиорганная дисфункция, SOFA (sepsis-related organ failure assessment) — оценка органной недостаточности, связанной с сепсисом, LOD (logistic organ dysfunction) — логистическая органная дисфункция.

шкалой регистрируются репрезентативные ежедневные значения каждой переменной, а не наихудшие зарегистрированные показатели, что отражает состояние стабильной дисфункции и позволяет снизить объем артефактов, возникающих по причине аномальных значений и отражающих более интенсивное измерение.

Противоречия в методах, используемых для описания органной дисфункции, отражают внутреннюю сложность процесса. Активация системной воспалительной реакции является частым предшественником развития СПОД, а этот синдром представляет в некотором смысле системную *functio laesa* тяжелого воспаления. Но СПОД развивается только потому, что мы можем замедлять и даже предотвращать смертельный исход посредством использования специфических технологий для поддержки органных систем. С другой стороны, СПОД представляет собой метафору для описания процесса медицинской помощи при интенсивной терапии. И наконец, органная дисфункция часто развивается у больного с определенным ранее возникшим хроническим физиологическим дефицитом, а дифференциация между острой обратимой дисфункцией и хронической необратимой недостаточностью может быть затруднена.

Тяжелый сепсис (сепсис с органной дисфункцией). Определение тяжелого сепсиса остается неизменным и относится к такому осложнению сепсиса, как органная дисфункция. Тяжелый сепсис — наиболее частая причина гибели пациентов ОИТ, не страдающих ишемической болезнью сердца: это приблизительно 150 000 чел. ежегодно в Европе и более 200 000 — в США. Органная дисфункция может диагностироваться с использованием критериев J.C. Marshall et al. [1995], оценок по шкале SOFA [Vincent J.-L. et al., 1996]. В педиатрической практике используются критерии органной дисфункции,

1.3. Инфекция, сепсис и септический шок

разработанные Wilkinson et al., Proulx et al., Doughty et al., или шкалы PEMOD или PELOD [Vincent J.-L. et al., 2000].

Септический шок. Понятие «септический шок» у взрослых относится к состоянию острой циркуляторной недостаточности, характеризующейся персистирующей артериальной гипотензией, не объяснимой какой-либо другой причиной [Bone R.C. et al., 1992]. Гипотензия определяется как снижение артериального давления (<90 мм рт. ст., у детей менее 2 квадратичных отклонений от возрастной нормы), среднее артериальное давление <60 мм рт. ст. или падение систолического давления на 40 мм рт. ст. ниже «рабочих» значений, несмотря на адекватное возмещение объема в отсутствие какой-либо другой причины гипотензии. Новорожденные и дети способны лучше поддерживать сосудистый тонус по сравнению со взрослыми, поэтому у них шоковое состояние развивается задолго до того, как выявляется гипотензия. В педиатрической практике септический шок определяется как тахикардия (может отсутствовать при гипотермии) с симптомами уменьшения перфузии (ослабление периферического пульса по сравнению с центральным, изменение его наполнения, времени капиллярного наполнения более чем на 2 с, «мраморные» или холодные конечности, снижение диуреза). Гипотензия у детей — это поздний признак шока, признак декомпенсированного шока.

Совершенствование системы стадий сепсиса. Несмотря на то что описания сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока приведены выше, эти термины не позволяют точно охарактеризовать и выявить стадию патологического процесса. Клиническое использование стратификации пациентов в зависимости от стадии заболевания позволяет определить исходный уровень риска развития неблагоприятного исхода и выявить потенциальный ответ на инфекцию. Такие системы, как формальные, так и неформальные, широко используются в клинической медицине. Возможно, наиболее развитые и точные подходы к стратификации заболевания существуют в онкологии. Система TNM, разработанная Pierre Denoix в 1946 г. [Denoix P.X., 1946], классифицирует злокачественные опухоли, основываясь на описании самой первичной опухоли (T), метастазов в региональные лимфатические узлы (N) и отдаленных метастазов (M). Каждый домен располагается в последовательном порядке, для того чтобы обозначить размерность патологического участка. Для любого типа опухоли выживаемость коррелирует с определенной подгруппой системы TNM.

Используя вариации подхода TNM, авторы разработали схему классификации сепсиса, названную PIRO, которая стратифицирует пациентов на основе предрасполагающих условий, природы и характера повреждения (в случае сепсиса-инфекции), природы и величины ответа хозяина и степени сопутствующей органной дисфункции (табл. 1.2) [Levy M.M. et al., 2003]. Очень важно обратить внимание на то, что концепция PIRO рудиментарна, и потребуются ее широкое тестирование и дальнейшая доработка, чтобы она могла реально войти в широкую клиническую практику.

Предрасположенность. Преморбидные факторы вносят значительный вклад в исход сепсиса, модифицируя как течение заболевания, так и выбор подходов к терапии. Последние данные показали, что генетические факторы играют более значимую роль в преждевременной гибели при сепсисе, чем такие общеизвестные факторы, как злокачественные новообразования или

Таблица 1.2

Система стадий сепсиса PIRO (predisposition, insult infection, response, organ dysfunction) [Levy M.M. et al., 2003]

Фактор	Настоящее	Будущее	Объяснение
Предрасположенность (Predisposition)	Преморбидная инвалидизация со снижением возможности кратковременной выживаемости. Культурные или религиозные убеждения, возраст, пол	Генетический полиморфизм компонентов воспалительного ответа (TIR, TNF, IL-4, CD 14); углубление понимания специфического взаимодействия между патогенами и хозяином при болезни	(Настоящее) Преморбидные факторы при остром повреждении воздействуют на потенциальную инвалидизацию и летальность. Последствия нежелательных событий отягощаются при наличии генетической предрасположенности (Будущее)
Инфекционное повреждение (Insult infection)	Выделение культуры и определение чувствительности возбудителей к антибиотикам, определение ответственности за контроль над инфекцией	Испытание микробных продуктов (липополисахарид, человеческая, бактериальная ДНК); профиль генов транскрипции	Специфическая терапия, непосредственно направленная против внутриклеточных повреждений, требует обнаружения и характеристики этого повреждения
Ответ (Response)	SIRS, другие признаки сепсиса, шока, содержание С-реактивного белка	Неспецифические маркеры активации воспаления (прокальцитонин, IL-6) или нарушение ответной реакции хозяина (HLA-DR); определение специфических мишеней терапии (протеин С, TNF, RAF)	Как риск гибели, так и потенциальный ответ на терапию очень различаются при неспецифической оценке при различной тяжести заболевания (шок). Специфическая, медиатор-направленная терапия назначается на основании присутствия и активности медиатора
Органная дисфункция (Organ dysfunction)	Органная дисфункция как число пораженных систем или данные оценки по шкалам MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD	Мониторинг клеточного ответа на повреждение — апоптоз, цитопатическая гипоксия, клеточный стресс	Ответ на опережающую повреждение терапию (нацеленную на микроорганизмы или ранние медиаторы) невозможен, если повреждение уже существует

заболевания сердца. Однако помимо генетической вариабельности, на ведение пациентов с сепсисом и, следовательно, исход болезни совершенно определенно влияют преморбидное состояние здоровья, обратимость сопутствующих заболеваний и влияние религии и культурного уровня человека, которые формируют особенности подхода к лечебной тактике. Важно также понимать, что множество предрасполагающих факторов могут оказывать действие на формирование заболевания и его исход как сходными, так и взаимоисключающими путями. Каждый из факторов также может иметь различные степени риска на разных стадиях течения инфекционного процесса, меняться в зависимости от характера ответа организма на инфекцию и структуры органной дисфункции. Например, иммуносупрессия может уве-

личивать персональный риск инфекции, уменьшать степень выраженности воспалительного ответа пациента и оказывать опосредованное влияние на органную дисфункцию. Точно так же, как генетический полиморфизм аллелей гена, TNF_2 может приводить к более выраженному воспалительному ответу на вторжение в организм. Это уменьшает персональный риск инфекции, но увеличивает риск чрезмерного повреждения организма у инфицированного пациента. Авторы нацеливают исследователей на дальнейший анализ комплексного взаимодействия факторов предрасположенности к развитию, стадийному прогрессированию и исходам сепсиса.

Инфекционное повреждение. Локализация, тип и распространенность инфекции оказывают значительное влияние на прогноз. Двусторонняя бронхопневмония является более распространенным процессом, чем очаговая пневмония, а разлитой каловый перитонит — чем аппендицит. Изучение летальности среди пациентов основных групп по отношению к больным, получавшим плацебо (контроль), в недавнем рандомизированном контролируемом испытании новых препаратов для вспомогательной терапии сепсиса совершенно очевидно установило, что пневмония и интраабдоминальная инфекция связаны с более высоким риском летальности, чем инфекция мочевого тракта. Пациенты с вторичной нозокомиальной бактериемией имеют более высокую летальность по сравнению с больными с первичной катетер-ассоциированной бактериемией. Также доказано, что эндогенный ответ макроорганизма на грамположительные бактерии отличается от ответа на внедрение грамотрицательных микроорганизмов. Например, в ранних работах с антителами, действующими непосредственно против эндотоксина, предполагалось, что положительный эффект будет значительным у больных с грамотрицательной инфекцией или эндотоксинемией и что лечение окажется вредным при грамположительной инфекции.

Ответ макроорганизма (хозяина). Доказано, что ответ макроорганизма трудно охарактеризовать. Предполагаемыми маркерами тяжести ответа являются уровень циркулирующего прокальцитонина и интерлейкина-6 и др. Когда идентифицируются новые медиаторы, требуются эпидемиологические исследования, устанавливающие, насколько новая составляющая медиаторного ответа будет полезной для определения стадии заболевания. В дальнейшем оптимальный набор биологических маркеров для каждой стадии сепсиса будет определять характер лечебного воздействия.

Органная дисфункция. По аналогии с системой TNM наличие органной дисфункции при сепсисе подобно наличию метастазов при раке. Несомненно, тяжесть органной дисфункции — важная детерминанта прогноза сепсиса. В то же время она менее заметно помогает в терапевтической стратификации. Тем не менее существуют доказательства, что нейтрализация фактора некроза опухоли (TNF), раннего медиатора воспалительного каскада, более эффективна у пациентов без значительной органной дисфункции, тогда как дротрекогин-альфа (активированный) обеспечивает преимущества для пациентов с более тяжелым течением болезни. Современные шкалы могут использоваться для количественного описания степени органной дисфункции.

Предлагаемая модель PIRO обладает потенциальной способностью к отделению заболевания в результате инфекции от заболевания в результате ответа на инфекцию. Вмешательства, которые модулируют ответ, могут не-

благоприятно воздействовать на способность к сдерживанию инфекции, напротив, вмешательства, у которых маловероятно наличие инфекционных мишеней, будут полезны, если заболевание развивается в результате ответа хозяина. Преморбидные условия устанавливают исходный риск вне зависимости от инфекционного процесса, в то время как возникновение органной дисфункции исходно должно быть предотвращено.

Система PIRO предлагается как матрица для будущих исследований и работ по ее развитию в большей степени, чем модель, которая будет принята. Для ее детальной разработки потребуется широкая историческая оценка природы сепсиса, чтобы выделить те переменные, которые предсказывают не только неблагоприятный исход, но также потенциальный ответ на лечение. Избранные параметры могут значительно различаться в зависимости от аспектов сепсиса, подлежащих изучению, быть различными, например, если сосредоточиться на антибиотикотерапии пневмонии, на оценке нового ингибитора тирозинкиназы или оптимизации микроциркуляции при сепсисе. Методологический выбор столь же обширен, как и вставший перед онкологами и системой TNM более чем за полувековую историю после ее внедрения.

Таким образом, приведенный в этом разделе обзор данных на основе принципов доказательной медицины и различных мнений многих авторов свидетельствует о том, что проблемы определения сепсиса еще будут обсуждаться в медицинском сообществе.

Основным обсуждаемым и приоритетным вопросом остается важность точной диагностики сепсиса у постели больного. Заключения могут быть суммированы в следующем виде: существующие концепции сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока остаются полезными для клиницистов и исследователей до тех пор, пока не появятся новые доказательства, которые оправдывают изменения этих категорий; расширенный список признаков и симптомов сепсиса поможет лучше отражать клиническую эффективность лечения; действующие определения сепсиса могут быть уточнены по мере того, как улучшится понимание иммунологических и биохимических характеристик этих условий; улучшение ведения больных с политравмой в критическом состоянии является, по-видимому, следствием развития системы стадийности сепсиса с учетом предрасполагающих факторов и преморбидных условий, природы сопутствующей инфекции, характеристики ответа хозяина и степени выраженности органной дисфункции.

Медицинские знания — это не просто статический набор неоспоримых фактов, прежде всего это динамический, постоянно развивающийся процесс, что обусловливает постоянное усовершенствование в области изменений концепций и терминологии. Дебаты, ведущиеся по поводу терминологии, отражают эволюционный процесс.

1.4. Внутригоспитальная инфекция

Внутрибольничные инфекции остаются одной из острейших проблем современной медицины и приобретают все большую медицинскую и социальную значимость при лечении пострадавших с политравмами [Внутрибольничные инфекции, 2004].

1.4. Внутригоспитальная инфекция

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) (госпитальная, внутригоспитальная, больничная, нозокомиальная) — инфекции, заражение которыми происходит в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

Согласно опыту практических наблюдений, ВБИ возникают у 5–7 % больных ЛПУ. По данным официальной статистики, ежегодно в России регистрируется от 50 до 60 тыс. случаев внутрибольничного инфицирования, однако, по расчетным данным, эта цифра в 40–50 раз выше [Акимкин В.Г., 2005]. Присоединение ВБИ к основному заболеванию увеличивает риск развития гнойно-септических осложнений и продолжительность пребывания пациента в стационаре [Политравма, 2003]. Летальность в группе лиц с ВБИ значительно превышает таковую среди аналогичных групп больных без ВБИ. Минимальный экономический ущерб, наносимый ВБИ, ежегодно составляет более 5 млрд руб. [Акимкин В.Г., 2004].

В последние десятилетия в связи с бурным развитием медицины и изменением социально-экономического состояния страны появились факторы, способствующие росту заболеваемости ВБИ, — значительный рост числа антибиотикорезистентных госпитальных штаммов, устойчивых к воздействию антибиотиков последних поколений, сложность проведения дезинфекции и стерилизации медицинской аппаратуры (в том числе эндоскопической техники), ухудшение социально-экономических условий.

Проблема борьбы с госпитальными инфекциями является актуальной и требует разработки специальных программ, предусматривающих комплекс мероприятий по профилактике ВБИ на различных уровнях, в том числе и в каждом конкретном ЛПУ.

Оптимизация концепции профилактики внутрибольничных инфекций в современном многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении. В Научно-клиническом центре охраны здоровья шахтеров разработана и внедрена в практику научно обоснованная система эффективных организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения госпитальных инфекций.

Эта система базируется на стандартах, соответствующих следующим направлениям:

1. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за ВБИ (структура управления системой инфекционного контроля, учет и регистрация госпитальных инфекций).
2. Совершенствование лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ВБИ (микробиологическое обеспечение инфекционного контроля).
3. Повышение эффективности дезинфекционных и стерилизационных мероприятий.
4. Разработка стратегии и тактики применения антибиотиков.
5. Оптимизация мер борьбы с ВБИ с различными путями передачи и их профилактики.
6. Рационализация основных принципов госпитальной гигиены.
7. Оптимизация основных принципов профилактики ВБИ медицинского персонала (обучение персонала, охрана здоровья персонала).
8. Оценка экономической эффективности мероприятий по профилактике ВБИ.

1.4. Hospital infection

Если рассматривать всю совокупность госпитальных инфекций, то их разумно разделить на две группы: традиционные инфекционные болезни и гнойно-септические инфекции. Между этими группами существует принципиальное различие в плане факторов риска и причин возникновения. Существенное влияние на возникновение традиционных инфекций оказывает санитарно-техническое состояние ЛПУ (отделения, приемные, стационарные, водоснабжение, канализация, вентиляция, организация питания и т.п.). Основной причиной возникновения и распространения гнойно-септических инфекций является лечебно-диагностический процесс.

Для выявления причин возникновения и распространения гнойно-септических инфекций необходимо проведение эпидемиологического анализа на основе исчерпывающих сведений о лечебно-диагностическом процессе, что может выполнить только госпитальный эпидемиолог. Особенностью и преимуществом именно российской системы является наличие в ЛПУ освобожденного госпитального эпидемиолога. Главная его задача — проведение эпидемиологической диагностики для организации адекватных мероприятий.

Для организации учета и регистрации госпитальных инфекций разработаны определения случаев госпитальных инфекций, карты учета случаев инфекций и факторов риска, формы учета микробиологических исследований и данных об антибиотикочувствительности. На основе данных регистрации организовано эпидемиологическое наблюдение: мониторинг развития эпидемического процесса, выявление источников инфекции, путей и факторов передачи, ежедневный анализ новых случаев госпитальных инфекций или носительства. По результатам эпидемиологического наблюдения организовывались адекватные мероприятия.

Совершенствование лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ВБИ предполагает оптимизацию системы взятия и доставки клинического материала в лабораторию; совершенствование методов выделения и идентификации микроорганизмов — возбудителей ВБИ на основе использования автоматизированных (полуавтоматизированных) систем с коротким (3—5 ч) режимом инкубации; разработку методов количественного учета и анализа условно-патогенных микроорганизмов, выделяемых из различного клинического материала, на основе создания и использования автоматизированного рабочего места врача — клинического микробиолога и локальных сетей для оперативной передачи информации; стандартизацию методов определения чувствительности возбудителей ВБИ к антибиотикам и химиопрепаратам, а также к дезинфектантам; разработку и применение экспресс-методов микробиологической диагностики ВБИ.

Повышение эффективности дезинфекционных мероприятий предполагает использование новых эффективных, малотоксичных, экологически безопасных средств дезинфекции, широкое применение в повседневной практике дезинфектантов для предстерилизационной обработки, внедрение и развитие производства отечественных дезинфекционных препаратов.

Повышение эффективности стерилизационных мероприятий требует использования современной стерилизационной аппаратуры, средств химической стерилизации, оптимизации методов химического, бактериологического и термического контроля работы стерилизационного оборудования, включая эндоскопическое.

Оптимизация потребления лекарственных средств, основанная на создании эффективной системы контроля и мониторинга лекарственного обеспечения, позволяет эффективно решать проблемы клинического и экономического характера в медицине. В стратегическом плане организован отдел экспертизы качества лечения, в составе которого работают хирург, терапевт, педиатр, клинический фармаколог. Использование единой внутрибольничной медицинской информационно-аналитической системы позволило учитывать все затраты на лечение каждого пациента, разработана и внедрена система персонифицированного обеспечения пациентов лекарственными средствами, что позволило контролировать использование медикаментозной терапии в соответствии с лекарственным формуляром Центра. Рационализация основных принципов госпитальной гигиены предполагает обеспечение условий оптимального размещения, питания и лечения пациентов, обеспечение оптимальных условий труда медицинского персонала, ведение санитарно-просветительской работы среди сотрудников.

Таким образом, преимущество предлагаемой системы профилактики ВБИ в ЛПУ заключается в следующем:

— во включении в эту деятельность всех сотрудников медицинского учреждения;

— в более глубоком понимании своих задач сотрудниками, так как данные о ВБИ необходимы прежде всего для изучения их внутри ЛПУ с целью информирования медицинских работников о результатах деятельности по борьбе с ВБИ;

— в постоянной и ответственной работе по совершенствованию профилактических и противоэпидемических мероприятий;

— в постановке задач и разработке методов по их осуществлению силами медицинского персонала учреждения;

— в понимании, что недостатки в работе связаны с недостатками системы борьбы с ВБИ, а не с недостатками работы отдельных лиц;

— в эпидемиологическом надзоре и комплексе эффективных организационных, дезинфекционных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости при ВБИ.

1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы

1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы

В настоящее время на основании предварительных исследований (приведенного выше эпидемиологического исследования и недавних моделей прогнозирования в разд. 1.2, 1.3) высказывается предположение, что посттравматический синдром полиорганной дисфункции (СПОД) возникает в результате дисфункционального воспалительного ответа (рис. 1.2).

Реанимационные мероприятия после политравмы приводят к развитию состояния системного гипервоспаления (т.е. синдрома системной воспалительной реакции (ССВР)). Первоначальная интенсивность ССВР зависит от объема повреждения тканей, степени шока и наличия факторов со стороны хозяина (таких, как возраст и сопутствующее заболевание). ССВР, от легкой до умеренной степени, разрешается как только хозяин выздоравливает [Moore F.A. et al., 1996]. Однако, если первичная травма массивная («одно-

1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma

ударная» модель), то возникающий в результате ССВР может ускорить раннюю ПОН. С другой стороны, ранняя ПОН может возникнуть тогда, когда травмированные больные подвергаются ранним вторичным воспалительным воздействиям («двухударная» модель). Соответствующим образом системы отрицательной обратной связи (т.е. синдром компенсаторной противовоспалительной реакции (СКПР)) пытаются ингибировать определенные компоненты ССВР, тем самым ограничивая аутодеструктивное воспаление. Такая защитная реакция может привести к замедленной иммуносупрессии. Интенсивность и продолжительность СКПР коррелируют с первичным ССВР. Следовательно, больные с тяжелыми повреждениями при политравме испытывают более выраженное замедленное иммуноподавление и подвержены высокому риску возникновения тяжелых инфекционных осложнений, главным образом пневмонии, которые могут усугубить раннюю ПОН или запустить позднюю ПОН [Moore F.A., Moore E.E., 2002].

Лабораторные и клинические исследования показывают, что желудочно-кишечный тракт играет важнейшую роль в приведенной парадигме. Шок, который приводит к возникновению гипоперфузии кишечника, представляется одним из важных факторов, стимулирующих развитие осложнений. В более ранних исследованиях основное внимание было сосредоточено на бактериальной транслокации как на унифицирующем механизме возникновения раннего и позднего септического синдрома, характеризующего посттравматический СПОД [Moore F.A., 1999]. В последующих исследованиях высказано предположение, что определяющими могут быть другие кишечно-специфические механизмы, на основании которых: а) бактериальная транслокация может способствовать раннему рефрактерному шоку; б) у больных, перенесших шок, реперфузия кишечника, по всей видимости, является источником провоспалительных медиаторов, которые могут усилить развитие ССВР; в) ранняя гипоперфузия кишечника становится этапом для прогрессивной дисфункции кишечника, поскольку кишечник является резервуаром патогенов и токсинов, которые способствуют возникновению позднего СПОД [Moore F.A. et al., 1996].

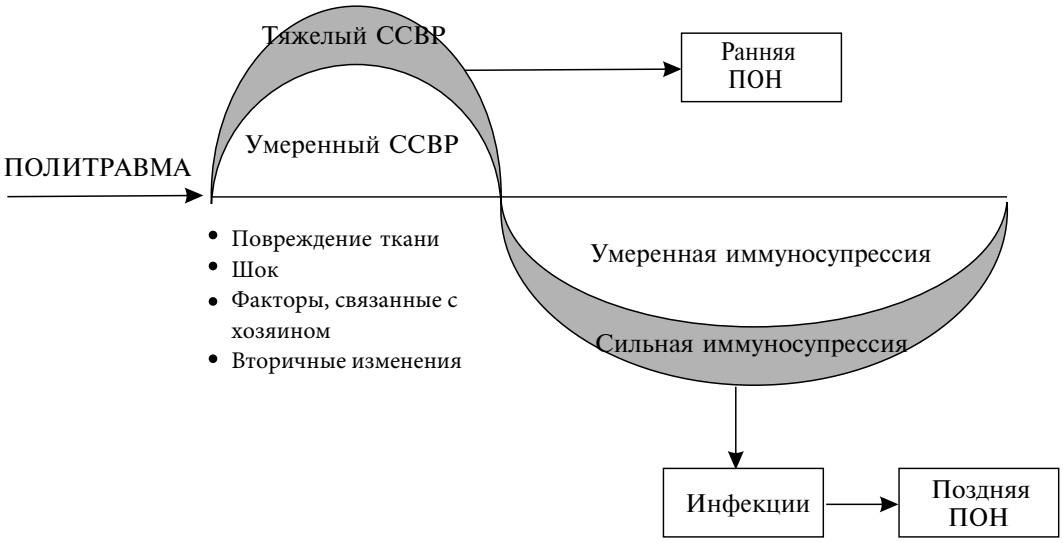


Рис. 1.2. *Развитие полиорганной недостаточности при политравме.*

1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы

Синдром полиорганной дисфункции (СПОД), вызванный сепсисом и системным воспалением, не отличается во внешнем проявлении от СПОД, вызванного травмой [Poole G.V., 2002]. Хотя их этиология может быть разной, тем не менее патогенетические механизмы, лежащие в основе развития органной дисфункции, практически абсолютно схожи. Несомненно, что тяжелые инфекции играют определенную роль в развитии СПОД у больных с политравмой, требующих длительного лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ). В этом случае продолжительная механическая вентиляция и гемодинамический мониторинг связаны с высокой вероятностью развития инфекционных осложнений.

1.5.1. Клинические взаимосвязи

Когда мы начали немного понимать молекулярные процессы, происходящие при воспалительной реакции у пострадавших с политравмой, то стало ясно, что не у всех больных, у которых развивается органная недостаточность, имеется инфекция. У них может быть синдром системного воспаления или, как сейчас принято характеризовать это состояние, синдром системной воспалительной реакции (ССВР/SIRS). По первоначальному определению разница между ССВР и сепсисом состоит в том, что больные с сепсисом имеют инфекцию (или, по крайней мере, положительные результаты культивирования на бактерии или грибки), которая является предполагаемой причиной воспалительного состояния. Хотя считается, что сепсис отличается от ССВР наличием инфекции, вполне очевидно, что проявления сепсиса и ССВР не различимы и их исходы могут быть сходными [Goris R.J. et al., 1985; Poole G.V. et al., 1993]. Сильное системное воспаление само по себе достаточно для того, чтобы вызвать органную дисфункцию, но тяжелые инфекции все же играют свою определенную роль в патогенезе многих причин СПОД.

СПОД могут вызвать разные инфекции. Двумя наиболее часто выделяемыми инфекциями являются пневмония и интраабдоминальные абсцессы. Любой микроорганизм, который инвазирует паренхиму легких, может быть причиной развития СПОД. Сюда относятся грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибки и дрожжи, а также вирусы. Классически пневмонию можно выявить при наличии лихорадки, лейкоцитоза и инфильтрата на рентгенограммах грудной клетки у больного с продуктивным кашлем, гноем в слюне и плевритной болью в грудной клетке. Однако интубированные и находящиеся на механической вентиляции больные в ОИТ не могут пожаловаться на кашель и плевритную боль. Трахейная интубация приводит к колонизации верхних дыхательных путей рядом микробов, любой из которых может быть потенциально инвазивным. Рентгенограммы легких больных, находящихся на механической вентиляции, часто имеют инфильтраты. Некоторые из этих инфильтратов вызываются инвазивными легочными инфекциями (пневмонии), но многие из них являются результатом ателектазов, контузий, эффузий или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Количественные результаты культивирования, полученные с использованием катетеров с защищенными щеточками или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), могут помочь при дифференциации инфекции от ко-

1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma

лонизации у больных, находящихся на длительной искусственной вентиляции.

Стали очевидны диагностические ограничения обзорных рентгенограмм в ОИТ, и поэтому проведение компьютерной томографии (КТ) оказалось более чувствительным диагностическим инструментом для идентификации легочных инфильтратов. Вполне понятны логические проблемы выполнения КТ-сканирования у критических больных, а дополнительные затраты и риск, связанные с транспортировкой, могут не оправдать диагностическое превосходство КТ. Иногда даже нет необходимости идентифицировать легочные инфильтраты, поскольку системное воспаление и органная дисфункция могут быть вызваны только гнойным трахеобронхитом. При подозрении на наличие легочной инфекции разумно в ранние сроки начинать антибиотикотерапию. Однако, если результаты количественного культивирования проб, полученные с помощью защищенной щеточки или БАЛ, не указывают на наличие легочной инфекции, то продолжение эмпирического лечения антибиотиками может быть пагубным. Пролонгированные курсы лечения множеством антибиотиков с широким спектром действия могут вызвать появление резистентных микроорганизмов. К тому же нет однозначных данных, которые бы говорили об улучшении динамики ССВР при использовании антибиотиков.

Интраабдоминальные абсцессы могут возникать после абдоминальной операции и проникновения в просвет кишечника или мочеполовую систему, а также вследствие первичной интраабдоминальной инфекции, такой как аппендицит или дивертикулит. Дополнительно к локальным воспалительным абсцессам такие первичные инфекции могут привести к вторичным абсцессам в брюшной полости и иногда в плотных органах, таких как печень. Многие из этих первичных и вторичных абсцессов можно дренировать неинвазивно, хотя может потребоваться последующее лечение основного заболевания. Некоторые из таких абсцессов недоступны с помощью чрескожных подходов или не разрешаются после установления чрескожного дренажа. В таких случаях обычно необходим открытый хирургический дренаж. К сожалению, и иногда это даже парадоксально, у больных, у которых уже развился СПОД, может не быть клинического улучшения после дренирования интраабдоминального абсцесса. Как только воспалительный процесс достиг системного уровня, он может стать самоподдерживаемым. Если он не ослабнет, то организм хозяина будет «уничтожаться». Все это свидетельствует о важности идентификации возбудителя и лечения интраабдоминальных инфекций до возникновения органной дисфункции или, по крайней мере, до того, как органная дисфункция перешла в недостаточность [Norton L.W., 1985]. Одно время считалось, что зависимость между интраабдоминальными абсцессами и СПОД настолько велика, что у всех больных со СПОД и риском образования интраабдоминальных абсцессов рекомендовалось проводить лапаротомию. Однако при этом либо не обнаруживалось никаких абсцессов, либо небольшое количество обнаруженного и дренированного гнойного материала не было причиной развития системного воспалительного процесса [Polk Jr.H.C., Shields C.L., 1997]. Современные подходы основаны на идентификации абсцессов с помощью проведения радиографических обследований, особенно КТ, а лапаротомия проводится только в

случае, если у больного нельзя дренировать абсцесс с помощью минимально инвазивного подхода [Bunt T.J., 1986].

1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы

Другие инфекции, связанные с развитием СПОД, проявляются некрозом мягких тканей, медиастинитом, легочными абсцессами, грудной эмпиемой, эндокардитом, инфекцией верхних мочевых путей и колитом, вызванным *Clostridium difficile*. Понятно, что в принципе любая инфекция, обладающая достаточным системным воздействием (даже тяжелая виремия), может привести к состояниям, которые будут представлять благоприятную почву для развития СПОД.

Кроме того, значительные воспалительные процессы могут также вызвать СПОД. Данный механизм лежит в основе развития СПОД у многих травмированных больных. Классическим примером заболевания, которое может привести к органной дисфункции в отсутствие инфекции, является панкреатит. В большинстве случаев панкреатит имеет умеренную степень тяжести, и он самоограничен. Иногда у больного с панкреатитом имеются проявления сильного воспаления и органной дисфункции. Это подчеркивает важность нескольких критериев для прогноза исхода острого панкреатита [Ranson J.H.C. et al., 1974]. Повышение уровня азота мочевины в крови, вероятно, представляет собой гемоконцентрацию, а не раннюю почечную дисфункцию, и вызвано системной потерей целостности эндотелия капилляров, что, в свою очередь, отвечает за секвестрацию жидкости, наблюдаемую при тяжелом панкреатите. Рост уровня основного дефицита является признаком гипоперфузии и, вероятно, связан с дефицитом внутрисосудистого объема, вызываемым «капиллярной утечкой». Гиповолемия вызывает органную ишемию, которая приводит к органной дисфункции. Появление гипоксемии в течение первых 48 ч является неоспоримым проявлением легочной дисфункции, а также одним из определяющих событий тяжелого острого панкреатита до развития инвазивной инфекции. Конечно, может возникнуть инфекция панкреатического некроза или околопанкреатической жидкости, а это может вызвать ухудшение клинического состояния и нарушение органной функции. Однако такие изменения не обязательно являются осложнениями панкреатита, которые должны привести к СПОД [Isenmann R. et al., 1999]. Проявлениями состояний, которые связаны со СПОД, могут быть воспалительные заболевания кишечника [Caprilli R. et al., 2000], трансплантацию гематопоэтических стволовых клеток [Haire W.D., 1999] и субарахноидальное кровотечение [Gruber A. et al., 1999]. Данный список примеров далеко не окончательный, и СПОД аналогичным образом развивается после крупной операции, не имевшей осложнений, у пациентов, которые в остальном были практически здоровыми.

Последняя категория предрасполагающих к СПОД факторов включает в себя множество состояний, которые могут привести к гипоперфузии и ишемии. Они являются причиной СПОД после травмы с геморрагическим шоком, но повреждение отдаленных органов можно также наблюдать после ЖК-кровотечения, разрыва аневризм аорты и других причин гиповолемии. Сильная рвота и понос, а также критическое истощение объема при диурезе или диализе могут потенциально привести к органной дисфункции. СПОД возникает при регионарной или системной гипоперфузии. В качестве примеров здесь можно назвать экстракорпоральное кровообращение, инфаркт

1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma

миокарда и легочную эмболию. Все эти состояния являются причиной гипоперфузии, которая может вызвать органную дисфункцию из-за тканевой гипоксии. Во время приступа тканевой ишемии развивается «кислородная задолженность». Восстановление внутрисосудистого объема и тканевой перфузии, а также коррекция гипоксемии должны привести к положительному кислородному балансу. К сожалению, в недавно проведенных исследованиях было показано, что, даже если достигнута нормоволемия у больного, это не означает, что он больше не нуждается в реанимационных мероприятиях [Miller P.R. et al., 1998]. Некоторым таким больным может потребоваться инвазивный мониторинг для оптимизации реанимационных мероприятий.

Вне зависимости от этиологии СПОД нам известно, что цитокины, высвобожденные активированными макрофагами и другими клетками, отвечают за стимуляцию как резидентных, так и циркулирующих иммунных клеток, которые после этой стимуляции выполняют свою роль в воспалительном процессе. Возникающее в результате этого воспаление обычно ограничено областью повреждения. При сепсисе и СПОД воспаление переходит из локального в системное. Этот переход распознается, когда у больного поднимается температура, появляются тахикардия и тахипноэ, т.е. больной становится «септическим». Выявление некоторых цитокинов, отвечающих за индуцирование данных изменений, и определение их специфических функций, по-видимому, может помочь понять некоторые из проявлений сепсиса/ССВР. Это должно позволить вмешиваться в воспалительный процесс до того, как он выйдет из-под контроля. На настоящий момент все такие терапевтические вмешательства оказались неэффективными. Кроме того, необходимо провести дифференциацию причин СПОД на различные категории, хотя в чистом виде эти состояния редко обнаруживаются в клинической практике. Обычно у больного наблюдается сочетание предрасполагающих состояний, включая локализованное тканевое повреждение и воспаление, инфекции и дефициты объема, которые вместе взятые предрасполагают к развитию повреждения и дисфункции отдаленных органов. Распределить относительное влияние каждого из этих факторов представляется сложным и имеющим малое практическое значение, поскольку усилия должны быть направлены на выявление и коррекцию всех причинных нарушений, которые вызывают СПОД у критических больных при политравме.

1.5.2. Заболеваемость

Заболеваемость СПОД, вызванным сепсисом или ССВР, очень изменчива в силу различия причин и большого разнообразия определений органной дисфункции. Частота, с которой возникает СПОД, зависит от возраста больных, наличия сопутствующего заболевания, повреждений и лечения, применявшегося ранее. Риск развития СПОД больше у больных в возрасте 55–65 лет [Darling G.E. et al., 1988; Sauaia A. et al., 1994], но оценка влияния возраста проведена в основном только у травмированных больных, и ее нельзя переносить на пациентов других групп. По всей видимости, не возраст как таковой увеличивает вероятность развития СПОД у пожилых, а, скорее всего, взаимосвязь возрастных особенностей с имеющимися заболеваниями. Отсутствие физиологического резерва в одной или более органной

системе значительно увеличивает риск полной недостаточности этих систем. Степень тяжести дефицита внутрисосудистого объема также связана с заболеваемостью СПОД. Однако какой бы критерий не использовался для руководства реанимационными мероприятиями, любые усилия должны быть направлены на восстановление внутрисосудистого объема и тканевой перфузии до адекватных уровней.

На наш взгляд, крайне важным и часто не учитывающимся фактором в развитии СПОД является влияние ранее проводимых лечебных мероприятий у больного. Известно, что аминогликозиды могут увеличить риск развития почечной дисфункции у диабетического больного с уросепсисом. Сердечная дисфункция возможна у больного со злокачественными образованиями, принимавшего близкие к максимальным дозы адриамицина и поступившего в ОИТ с нейтропеническим энтероколитом. Порог развития респираторной и печеночной дисфункции будет значительно снижен у пожилых, продолжительное время куривших и употреблявших алкоголь. Такие сценарии вполне очевидны, но иногда сама терапия, направленная на поддержку органа, может способствовать прогрессированию органной дисфункции. Например, стало ясным, что традиционные стратегии искусственной вентиляции могут способствовать развитию СПОД, а трансфузии законсервированной крови являются независимым прогностическим фактором развития СПОД [Moore F.A. et al., 1997; Zallen G. et al., 1999].

В результате вышеизложенного отметим, что сегодня очень трудно установить подлинную распространенность СПОД из-за большого разнообразия определений органной дисфункции и отличительных критериев, используемых в клинической практике. В зависимости от контингента больных и критериев их поступления в ОИТ общая заболеваемость СПОД составляет 5–20 %. Более низкая заболеваемость отмечается в больницах с относительно широкими критериями поступления в ОИТ. Если учитывать показатели больных, у которых развивается дисфункция или недостаточность одного органа (например, только ОРДС), тогда общая заболеваемость может быть выше и достигать 40–50 %.

1.5.3. Развитие СПОД у септического больного

Более ранняя литература по СПОД характеризовалась попытками описать точную последовательность органных повреждений и определить временной интервал развития каждой из органных систем. Например, в одном из первых сообщений по СПОД N.L. Tilney и др. [1973] описывали последовательность проявлений органной недостаточности у 18 больных, выживших после операции по поводу разрыва аневризмы брюшной аорты. Авторы сообщали, что у них недостаточность поджелудочной железы развивалась на 2-й день с последующим развитием респираторной недостаточности спустя всего несколько часов, затем — недостаточность печени и нервной системы, соответственно на 5-й и 6-й день. Недостаточность нижнего отдела ЖКТ возникала примерно на 7-й день, сердечная недостаточность — на 9-й день, а недостаточность верхнего отдела ЖКТ — на 12–14-й день после операции [Tilney N.L. et al., 1973]. Хотя у всех больных была почечная недостаточность, время развития почечной дисфункции не уточнялось, вероят-

1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma

но, она возникала сразу же после операции. Еще в одном раннем исследовании СПОД, проведенном D.E. Fry и др. [1980], сообщалось о 533 больных, подвергшихся экстренной операции. Органная дисфункция возникала у 87 больных с предшествующей «септицемией» (кроме 4 больных). Затем возникала легочная (через 2,3 сут), печеночная (через 5,7 сут) дисфункция, ЖК-кровотечение (через 9,9 сут) и почечная дисфункция (через 11,6 сут). В отличие от этих результатов, B. Eiseman и др. [1977] в своем исследовании не смогли выделить точной последовательности возникновения органной недостаточности у 42 больных со СПОД.

Легкие часто являются первым органом, проявляющим дисфункцию, но динамику и последовательность возникновения других дисфункций трудно предсказать; это, вероятно, зависит от специфической этиологии, а также от сопутствующих заболеваний больного, появившихся у него ранее. Критерии, которые используются для определения дисфункции, помогают определить динамику органной недостаточности. Предложен ряд стандартизованных определений [Marshall J.C. et al., 1995], но они в той или иной степени отличаются друг от друга, и поэтому ни один из критериев определения дисфункции не стал универсальным. Несмотря на некоторое сходство в последовательности развития органных дисфункций у больных СПОД, клиническое течение обычно атипично и требует уточнения.

Клиническое течение СПОД может быть тяжелым и продолжительным или молниеносным. Состояние больных со СПОД либо улучшается, либо эти больные умирают. Уровень смертности при СПОД коррелирует с числом органных систем, в которых возникла недостаточность, и такой простой анализ обладает высокой ценностью. При более точных описаниях клинического течения была проведена корреляция уровня смертности и показателя по шкале полиорганной дисфункции [Baue A.E. et al., 1998]. По мере увеличения числа органов с признаками дисфункции и усугубления степени тяжести этих дисфункций показатель СПОД увеличивается. Более высокие показатели СПОД связаны с более низкой вероятностью выживания. Хотя такие системы шкал помогают прогнозировать смертность (или выживаемость), все же они не помогают глубже понять механизмы, приводящие к СПОД, и предотвратить развитие органной дисфункции.

Таким образом, наличие недостаточности одного органа связано с уровнем смертности в пределах 15–20 %. Летальность увеличивается почти линейно по мере появления дополнительных органных дисфункций: примерно на 40 % при недостаточности двух органов, на 60–80 % при недостаточности трех органов и практически на 100 % при недостаточности четырех и более органов или при наивысшем показателе СПОД. Поскольку СПОД был выделен почти 30 лет назад, мы наблюдаем значительный прогресс в диагностических исследованиях, в появлении более эффективных и менее токсичных антибиотиков. Гемодинамический мониторинг и вентиляция стали более сложными и точными, а минимально инвазивные виды лечения снизили риск при лечении абсцессов. Мы наблюдаем появление новых фармакологических средств для лечения воспалительного процесса. Однако все эти достижения незначительно повлияли на исход при СПОД, что является самой сложной проблемой данного синдрома [Marshall J.C. et al., 1995]. Тем не менее такая ситуация подталкивает к проведению дальнейших исследований в этой области.

1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы

Приведенный в этой главе обзор данных на основе принципов доказательной медицины и различных мнений многих авторов свидетельствует о том, что наличие недостаточности одного органа при политравме связано с уровнем смертности в пределах 15–20 %. Летальность увеличивается почти линейно по мере появления дополнительных органных дисфункций: примерно на 40 % при недостаточности двух органов, на 60–80 % при недостаточности трех органов и практически на 100 % при недостаточности четырех и более органов или при наивысшем показателе синдрома полиорганной дисфункции (СПОД).

При изложении материала мы преследовали три цели: 1) оценить сильные и слабые стороны существующих определений сепсиса и сопутствующих ему состояний; 2) идентифицировать пути улучшения уже имеющихся определений; 3) установить методологии, позволяющие повысить точность, воспроизводимость и/или клиническую ценность диагноза сепсиса. Мы думаем, что описание терминологии, максимально пригодной для широкого использования в клинической практике, необходимо, чтобы улучшить понимание процесса и оптимизировать его лечение.

Клинические факторы, описанные Горисом и соавт., продемонстрировали, что тяжелое воспаление, связанное с тканевым некрозом, может привести к активизации медиаторов, угнетающих кровообращение и изменяющих органную функцию, и в этом случае инфекция не является обязательным элементом. У больных с ПОН часто развивалось септическое состояние без бактериальной инфекции, что описано Микинсом и Маршаллом как небактериальный септический клинический статус [Meakins J.L., Marshall J.S., 1986].

Несомненно, воспаление может быть без инфекции или по крайней мере без культуры каких-либо организмов. Стало очевидным, что многие воспалительные процессы генерализованной природы могут быть вызваны организмами, которые невозможно культивировать. Это особенно касается вирусных инфекций. В настоящее время новые технологии могут помочь определить некоторые из этих процессов как имеющие инфекционную природу с помощью выявления инфекционных организмов, присутствующих в кровотоке. Так, полимеразная цепная реакция позволяет детектировать ДНК микробов в крови с большей чувствительностью, чем культивирование проб крови. Имеются и другие новые технологии для обнаружения недетектируемых патогенов. Эти технологии могут подтвердить наличие воспалительных процессов, вызванных вирусом, прочими организмами или другими нозологическими формами, которые невозможно было выявить ранее.

Заявление Согласительной конференции Американской коллегии грудных хирургов (ACCP) и Общества медицины критических состояний (SCCM) 1991 г. ввело в обиход понятие синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [Bone R.C. et al., 1992]. Предполагалось, что SIRS запускается локальной или генерализованной инфекцией, травмой, термическим повреждением или асептическим воспалительным процессом. SIRS диагностировали при наличии более чем одного из перечисленных симптомов: температура тела <36,0 °С или >38,0 °С; частота дыхания >20 в минуту или Pa_{CO_2} <32 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений >90 ударов в минуту; количество лейкоцитов <4000/мл или >12 000/мл.

Концепция SIRS получила всеобщее распространение среди клиницистов и исследователей. Поиск в Medline с января 1992 г. по май 2002 г. выявил почти

1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma

800 публикаций, в которых понятие SIRS упоминалось в заглавии или в реферате.

Bone и соавт. определяли «сепсис» как SIRS + инфекцию, «тяжелый сепсис» — сепсис с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией, «септический шок» как сепсис с артериальной гипотензией, несмотря на адекватное восполнение объема [Bone R.C. et al., 1992]. Эти общие определения в настоящее время широко используются в клинической практике и служат основой для критериев включения в различные клинические испытания.

Международная конференция по определениям сепсиса 2001 г. Общества медицины критических состояний, Европейского общества специалистов по интенсивной терапии, Американской коллегии торакальных хирургов, Американского торакального общества, Общества по хирургическим инфекциям не сообщила о заслуживающих внимания новых определениях сепсиса, поскольку кроме расширения списка признаков и симптомов, отражающих клинический прикроватный опыт, нет каких-либо доказательств для того, чтобы изменить какое-нибудь из существующих определений [Levy M.M. et al., 2003].

Несмотря на пользу концепции SIRS, диагностические критерии SIRS, опубликованные в 1992 г., являются сверхчувствительными и неспецифичными, так как клиническое проявление системного воспаления многообразно и его биохимические характеристики могут быть более упорядоченными. Исследователи выявили повышение уровня циркулирующего интерлейкина-6, адреномедулина, растворимых CD14, sELAM-1, MIP-1a, внеклеточной фосфорилазы A_2 и С-реактивного белка у пациентов, соответствующих критериям SIRS 1992 г. В последующем, если это подтвердится эпидемиологическими исследованиями, возможно, что использование чисто биохимических или иммунных показателей будет предпочтительнее для идентификации критериев системного воспаления, нежели клинические данные. Возможно, что воспаление проявляется, когда повышается концентрация циркулирующего интерлейкина-6, прокальцитонина или С-реактивного белка, но для подтверждения данного заключения необходимы масштабные проспективные испытания [Levy M.M. et al., 2003].

Очень важно обратить внимание на клиническое использование стратификации пациентов в зависимости от стадии заболевания. Улучшение ведения больных политравмой в критическом состоянии с тяжелой инфекцией является следствием развития системы стадийности сепсиса (PIRO), которая характеризует синдромы на основе предрасполагающих факторов и преморбидных условий, природы сопутствующей инфекции, характеристики ответа организма и степени выраженности органной дисфункции [Levy M.M. et al., 2003]. В будущем предполагается развитие системы стадийности, которая характеризует прогрессирование сепсиса, и это обеспечит базу для внедрения новой системы PIRO как генерирующей гипотезы моделей будущих исследований.

Основным обсуждаемым и приоритетным вопросом остается важность точной диагностики сепсиса у постели больного. Заключения могут быть суммированы в следующем виде: существующие концепции сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока остаются полезными для клиницистов и исследователей до тех пор, пока не появятся новые доказательства, оправдывающие изменения этих категорий; расширенный список признаков и симптомов сепсиса поможет лучше отражать клиническую эффективность лечения; действующие определения сепсиса могут быть уточнены по мере того, как улучшится

1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы

понимание иммунологических и биохимических характеристик этих условий; улучшение ведения больных с политравмой в критическом состоянии является, по-видимому, следствием развития системы стадийности сепсиса с учетом предрасполагающих факторов и преморбидных условий, природы сопутствующей инфекции, характеристики ответа хозяина и степени выраженности органной дисфункции.

Медицинские знания — это не просто набор неоспоримых фактов, прежде всего, это динамическая, постоянно развивающаяся система, что обусловливает постоянное усовершенствование концепций и терминологии. Дебаты, ведущиеся по поводу терминологии, отражают эволюционный процесс.

The data review given in this chapter is based on the principles of evidence-based medicine and opinions of many authors. It shows that a single-organ failure in polytrauma patients results in 15–20 % mortality. The mortality level increases almost linearly as additional organ dysfunctions appear: in two-organ failure it reaches 40 %, in three-organ failure — 60–80 %; in the failure of four and more organs or in the highest multiple organ dysfunction syndrome (MODS) score it reaches nearly 100 %.

The aims of this chapter were: 1) to assess strong and weak points of the current definitions of sepsis and coexisting states, 2) to identify possible ways to improve the existing definitions, 3) to find methods that can help to improve accuracy, reproducibility and/or clinical value of the diagnosis of sepsis. We believe that description of terminology that would be most appropriate for a wide clinical use is quite essential for better understanding of the disease process and optimal management.

Clinical factors described by Goris et al. have clearly demonstrated that severe inflammation associated with tissue necrosis can lead to activation of mediators that depress the circulation and alter organ functions; and in this case the infection is not a mandatory element. The recognition that patients developing MOF often developed what appeared to be a septic state — but without bacterial infection — led to the description of the nonbacterial septic clinical state by J.L. Meakins and J.L. Marshall [1986].

Undoubtedly there can be inflammation without infection or at least without culture of any organism. It has become evident that many inflammatory processes of a generalized nature may be caused by organisms which cannot be cultured. This holds particularly true with viral infections. Nowadays new technologies may help to define some of those processes as being of an infectious nature by the determination of infectious organisms present in the bloodstream. For example, the polymerase chain reaction can detect microbic DNA in blood with more sensitivity than blood culture. There are also other new techniques that are used to find undetected pathogenes. These technologies can confirm the presence of inflammatory processes induced by a virus, other organism or some other entity which have been impossible to identify previously.

In the statement of the concensus conference of American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine in 1991 a new term «systemic inflammatory response syndrome» (SIRS) was introduced [Bone R.C. et al., 1992]. It was suggested that SIRS is induced by local or generalized infection, injury, thermal injury or nonseptic inflammatory process. SIRS was described as the response manifested by two or more of the following symptoms: body temperature <36.0 °C or >38.0 °C; respiratory rate >20 breaths/min or Pa_{CO_2} <32 mmHg; heart rate >90 beats/min; white blood cell count <4000 cells/ml or >12 000 cells/ml.

1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma

SIRS conception has been widely accepted among physicians and investigators. Medline search of publications from 1992 through 2002 gave 800 results where SIRS was mentioned either in a title or abstract.

Bone et al. defined sepsis as SIRS + infection, «severe sepsis» as sepsis with organ dysfunction, hypoperfusion and hypotension, «septic shock» as sepsis with artherial hypotension in spite of an adequate volume replacement [Bone R.C. et al., 1992]. These general definitions are widely used now among clinicians and serve as a basis for inclusion criteria in various clinical trials.

The International Conference on Sepsis Definition in 2001 of the Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Society of Surgical Infections did not report any new definitions of sepsis that deserve attention because, except an extension of the list of signs and symptoms reflecting clinical bedside experience, there are no facts that necessitate any alteration of the existing definitions [Levy M.M. et al., 2003].

Despite the usefulness of SIRS concept the diagnostic criteria of SIRS published in 1992 are oversensitive and non-specific because clinical manifestation of a systemic inflammation can take various forms and its biochemical characteristics have not been prioritized yet. Many studies have shown increased levels of circulating interleukin-6, adrenomeduline, soluble CD14, sELAM-1, MIP-1a, extracellular phosphorylase A_2, and C-reactive protein in patients corresponding to the SIRS criteria accepted in 1992. It is possible in the future that purely biochemical or immunological values rather than clinical values will be used for identification of systemic inflammation criteria, should it be verified in further epidemiological studies. It is quite probable that inflammation is expressed when circulating IL-6, procalcitonine or C-reactive protein concentrations are increased; although large-scale prospective trials are needed for such a conclusion to be confirmed [Levy M.M. et al., 2003].

Much attention should be paid to the clinical application of patient stratification depending on the disease stage. Improved management of critically ill polytrauma patients with severe infection results from the development of the sepsis staging system (PIRO: Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction) which allows to characterize syndromes based on predisposing factors and premorbid conditions, the source of the concomitant infection, host reactions and the level of organ dysfunction [Levy M.M. et al., 2003]. The future will depend on the development of the staging system that characterizes sepsis progress which, in its turn, ensures a basis for introduction of the new system PIRO as a generating hypothesis for future research models.

One of the high priority question that is most discussed is the bedside diagnosis of sepsis. It can be concluded that: the current concepts of sepsis, severe sepsis and septic shock remain helpful for clinical and experimental use until new data appear that justify substitution of these categories; an extended list of signs and symptoms of sepsis will help to better reflect clinical efficacy of the treatment; improved understanding of immunological and biochemical parameters will result in more accurate definitions of sepsis; improved management of critically ill patients with multiple injuries is most likely associated with the development of sepsis staging system that considers predisposing factors and premorbid conditions, nature of concomitant infections, host reactions and level of organ dysfunction.

Medical knowledge is not purely a statistic set of incontestable facts, but, first of all, it is a dynamic, constantly developing process which makes for a constant progress in concepts and terminology. The evolutionary process is reflected in multiple discussions of the definitions.

Глава 2
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Воспаление относится к филогенетически старейшим типам защитной реакции организма на различные повреждения и имеет целью устранение причины, локализацию повреждения, удаление поврежденных тканей с последующей регенерацией или восстановлением тканей и их функций. Причина, вызывающая воспалительную реакцию, может носить биологический (бактерии, плесени, вирусы, паразиты), физический (травма, излучение), химический или метаболический характер (гипоксия, нарушение метаболизма) [Necas E., 2000].

В реальных условиях каждый болезненный процесс имеет свою причину. Если эта причина экзогенна, ее можно установить. Но факт ее установления еще не очень приближает нас к выявлению способов, с помощью которых она вступает во взаимодействие с живым организмом, вызывая возникновение болезненного процесса. Эта причина не действует на организм изолированно, она проявляется в комбинации с другими факторами, а различные организмы различаются по своим генетическим и анамнестическим особенностям. Все это делает понимание процессов, происходящих при указанной ситуации, делом весьма нелегким и способствует тому, что медицина одновременно является и наукой, и искусством.

Поэтому неудивительно, что и эта наша попытка молекулярной интерпретации возникновения и течения болезненных процессов должна была столкнуться с причинами, вызывающими воспаление. Исходя из уровня, на котором те или иные процессы были изучены, мы посчитали правильным прежде всего охарактеризовать ту или иную известную причину с молекулярной точки зрения, затем привести известные факты о природе и типе ее взаимодействия с живым организмом и только потом обсудить биохимические и иммунологические изменения, которые возникают как следствие взаимодействия причины и организма.

Разобрать все причины, вызывающие развитие воспаления, практически невозможно. Поэтому мы разделили их на две основные группы: причины физические (травма) и биологические (действие микроорганизмов и вирусов), что в общем соответствует тем уровням, на которых они действуют на организм. Конечно, это подразделение не идеально, но с дидактической точки зрения оно вполне приемлемо.

2.1.1. Процесс повреждения клетки и ее гибель

Время существования клетки ограничено достаточно узкими рамками: митоз — дифференцировка — митоз или отторжение. У делящихся клеток весь этот цикл занимает обычно несколько дней. Исключение составляют

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

клетки, которые после дифференцировки больше не делятся, а остаются в фазе С1. Эти клетки могут существовать в течение ряда лет и даже на протяжении всей жизни организма (нервные клетки). Продолжительность клеточного цикла для каждого типа клеток известна, но мы практически ничего не знаем о способах ее регулирования. Очевидно, эта информация записана в ДНК. В идеальных условиях этот процесс должен бы проходить при отсутствии вредных воздействий до своего естественного (и следовательно, предопределенного) конца. Сегодня это рассматривается в качестве одной из форм дифференцировки: согласно установленной программе происходит репрессия синтеза структур, обеспечивающих анаболические процессы, а катаболические ферменты становятся ответственными за все остальное (например, дифференцировка и гибель эритроцитов). В жизни, однако, так не бывает, и идеальное течение жизненных процессов постоянно нарушается как факторами внешней среды, так и активным вмешательством самого носителя клеток, т.е. нас самих. Эти разрушающие воздействия принуждают клетки нашего организма прикладывать значительные усилия для сохранения своего существования, и все это в границах установленного для них жизненного цикла.

Сохранение существования клетки подразумевает, как мы уже говорили выше, сохранение схемы их структурной упорядоченности. Это является не чем иным, как проявлением генетической информации, полученной от предков и содержащейся в молекулах ДНК. Далее, предполагается получение достаточного количества свободной энергии (чаще всего в форме АТФ), с помощью которой указанную структуру можно поддерживать в функциональном состоянии в течение предопределенного времени. Оба этих фактора в своих взаимоотношениях просто необходимы для поддержания существования клетки. Нарушение одного или другого из них приводит к функциональным расстройствам, а в тяжелых случаях и к прекращению существования клетки.

Именно поэтому теоретическая и практическая медицина с давних времен пыталась выяснить объективные механизмы, обеспечивающие поддержание существования клеток не только в физиологических условиях, но и в условиях экстремальных, а также определить, когда эти механизмы отказывают и клетка погибает. Исходные макроскопические исследования со временем были дополнены микроскопическими на всех уровнях разрешения имеющихся в наличии оптики и методов исследования.

Развитие биохимии и молекулярной биологии (а сегодня эти понятия считаются синонимами) позволило сопоставить данные о структурном устройстве клеток и их субклеточных компонентов с данными об их молекулярном строении, пространственной организации и метаболизме. Сейчас мы все больше приближаемся к тому времени, когда можно будет рассматривать физиологические и патологические процессы, происходящие на молекулярном уровне, одновременно как с теоретических, так и с практических позиций и искать приемлемые объяснения их возникновения и течения.

Интенсивные работы на протяжении ряда прошедших лет позволили получить в этом направлении ряд интересных результатов, на основании которых можно проводить обобщения. Попытаемся изложить их в краткой форме.

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Среди многих причин, вызывающих функциональные расстройства клеток и даже их гибель, на первом месте стоит ишемия. Первично она развивается на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и травм, а в ряде других случаев она является ведущим типом повреждения клеток, хотя первичные причины бывают другими. По сравнению с другими причинами, вызывающими нарушения клеток, ишемию можно считать «чистой» причиной, т.е. не вносящей в организм белковых веществ чужеродной природы. Поэтому ее чаще всего и моделируют в эксперименте.

Ишемию обычно определяют как уменьшение притока крови к тканям, что сопровождается уменьшением притока O_2 и субстратов. По степени выраженности она может быть частичной или полной. В эксперименте полную ишемию моделировать не удается по причине наличия систем коллатерального кровотока, да и на практике она проявляется не так уж часто.

Процесс повреждения и гибели клеток в условиях ишемии был исследован на тканях трех типов: на миокарде, почках и в печени. Причины, по которым были выбраны именно эти органы, обусловлены потребностями практики: например, необходимость выявить особенности метаболизма, которые ограничивают использование почек для трансплантации, или выяснить процессы, сопровождающие реваскуляризацию ишемического миокарда, и т.п. В классической общей патологии различают клетки здоровые (нормальные) и клетки с нарушенными функциями (вследствие регрессивных и прогрессивных изменений), а также мертвые клетки, которые проявляются в виде некроза ткани, имеющие самые различные формы.

С функциональной (биохимической) точки зрения у клеток чаще всего исследуют:

1) фазу начальных изменений;
2) фазу обратимых изменений;
3) фазу необратимых изменений;
4) фазу посмертных изменений (фазу появления некроза).

Фаза начальных изменений

В случае ишемии ситуация более или менее ясна: речь идет о прекращении поступления кислорода и субстратов обмена, о замедлении выведения продуктов обмена веществ. Все это в начальной фазе не сопровождается структурными изменениями, а проявляется в виде нарушений обмена энергии, что и является основным типом функциональных нарушений клетки как в этой фазе, так и в фазе обратимых изменений. Свободная энергия (в виде АТФ) в этой ситуации используется в большей мере для обеспечения транспортных процессов, а в миокарде еще и для поддержания сократительной функции.

В физиологических условиях кислород свободно проникает путем диффузии внутрь митохондрий, где и становится конечным акцептором электронов в системе транспорта электронов, обычно называемой дыхательной цепью. Транспорт электронов в системе обеспечивает векторный перенос протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану. Возникший градиент протонов становится кладовой энергии, находящейся в двух формах: в форме градиента концентрации, созданного разницей концентраций про-

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

тонов H^+ и, следовательно, разными значениями pH по обеим сторонам внутренней митохондриальной мембраны, и в форме электрического градиента, обусловленного разной концентрацией зарядов [Мусил Я., 1985]. Концентрационный градиент обеспечивает энергией возникновение АТФ из АДФ и неорганического фосфата и, кроме того, прямо обеспечивает транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы в митохондрии, связанный со взаимным обменом Na^+ (выводится из митохондрий) и H^+ (поступает из цитоплазмы в митохондрии). В физиологических условиях протоны никаким другим способом не могут пройти через внутреннюю митохондриальную мембрану внутрь митохондрий.

В случае уменьшения или даже прекращения притока кислорода возникает следующая ситуация: прекращается транспорт электронов по дыхательной цепи (им не на что связываться), а в результате этого прекращается создание градиента протонов. Исчезновение их градиента проявляется несколькими способами: прекращается транспорт Ca^{2+} внутрь митохондрии и, более того, отмечается обратнонаправленное движение этих ионов, так как обычно концентрация Ca^{2+} в митохондриях (порядка нескольких миллимолей на литр) в тысячу раз превышает таковую в цитоплазме (порядка нескольких микромолей на литр). Прекращается выход Na^+ из митохондрий и останавливается синтез АТФ. Следует обратить внимание на то, что остановка всех указанных процессов не происходит мгновенно. Они на протяжении нескольких минут еще реализуются, но с прогрессивно снижающейся интенсивностью. Кислород присутствует в тканях даже при отсутствии притока крови. Он связан с гемоглобином, или растворен в тканевой жидкости. Кроме вышеописанных изменений перемещения ионов кальция и натрия, в митохондриях отмечается постепенное снижение концентрации АТФ, причем в течение первых 15 мин ее концентрация снижается на 20 %, а в течение последующих 15 мин — на 7 % от исходного значения. Одновременно в цитоплазме повышается концентрация АМФ + PO_4^{3-}. Так как при этом происходит и увеличение концентрации Ca^{2+}, в цитоплазме изменяются соотношения концентраций: адениловых нуклеотидов [АТФ] / [АДФ] + [АМФ] и активируется гликолиз. Ca^{2+} активирует протеинкиназу, переводящую неактивную фосфорилазу В в активную фосфорилазу А, которая, расщепляя гликоген, обусловливает появление в цитоплазме первого субстрата гликолиза — Glc-1-P. АМФ активирует фосфофруктокиназу и тем способствует дальнейшему течению гликолиза. Пируват, возникающий как продукт гликолитического расщепления глюкозы (гликогена), однако, не может подвергнуться окислительному декарбоксилированию и превратиться в ацетил-КоА. Избыток НАД·Н при участии лактатдегидрогеназы восстанавливает до лактата, концентрация которого в цитоплазме в течение первых 15 мин ишемии повышается более чем в 10 раз. Концентрация лактата в дальнейшем по мере протяженности ишемии растет постоянно и равномерно. Концентрация же других промежуточных продуктов гликолиза практически не меняется. Из-за потери способности митохондрий окислять НАД·Н в них быстро снижается концентрация субстратов цитратного цикла (цитрата, малата, α-оксоглутарата), но повышается концентрация глутамата, который не может подвергнуться окислительной дегидратации. Концентрация аспартата не меняется. Активность ферментов дыхательной цепи не изменяется на протя-

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

жении всего периода обратимых поражений клетки. Их обратимость и обусловлена тем, что после восстановления притока кислорода и субстратов транспорт электронов и производство АТФ восстанавливаются в полном объеме (рис. 2.1).

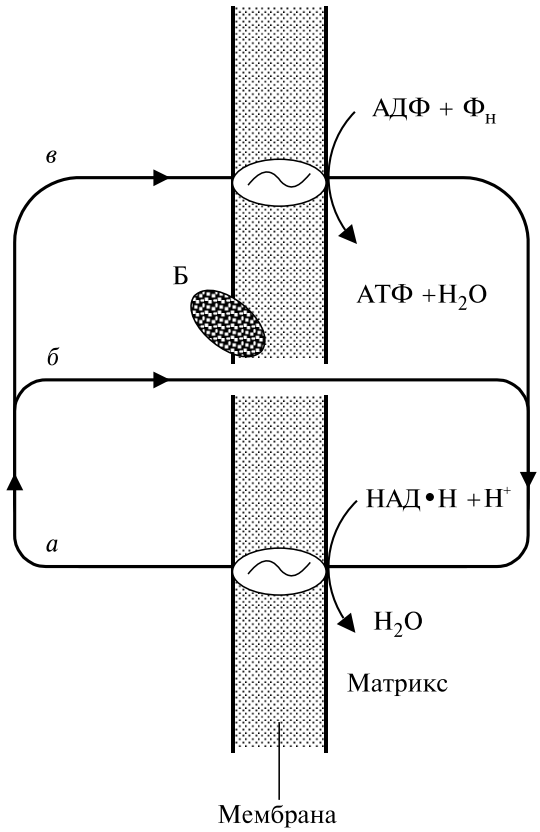


Рис. 2.1. *Схема механизмов образования (АТФ).*

Матрикс — матрикс митохондрии; Б — белок, делающий возможным перенос протона через мембрану; а, б, в — пути, по которым могут двигаться протоны.

Снижение pH (повышение концентрации H^+) в цитоплазме приводит к следующим последствиям: снижение активности фосфофруктокиназы результируется снижением интенсивности гликолиза, и это при условии (и несмотря на него), что клетка еще обладает определенными запасами гликогена, которые так и остаются неиспользованными. В этот момент начинает проявляться значительный недостаток АТФ, который ранее хотя бы частично покрывался гликолизом. Это, в свою очередь, приводит к следующим нарушениям: к увеличению изменений проницаемости мембран и, как следствие, к увеличению пассивного переноса ионов через мембраны; из митохондрий вместе с K^+ начинают выходить и молекулы воды. Перемещения молекул воды влияют на структуру эндоплазматического ретикулума, который значительно расширяется. Поэтому, а также из-за отсутствия АТФ останавливается синтез белков. Хроматин ядра все более концентрируется по его периферии.

Прогрессирующая недостаточность АТФ и перемещения воды и ионов в дальнейшем начинают сказываться на структуре клеточных органоидов.

Фаза обратимых изменений

Чаще всего изменения субклеточных структур встречаются в митохондриях. В матриксе митохондрий, как правило, присутствуют аморфные кристаллические образования гидроксиапатитового типа, представляющие собой продукт избыточного накопления Ca^{2+} в матриксе. Эти образования первыми исчезают из митохондрий. По мере снижения образования АТФ наблюдается конденсация матрикса митохондрий. Эта ситуация напоминает физиологическую стадию перехода от состояния покоя митохондрий (состояние 4) к активному дыханию (состояние 3), которая регулируется содержанием АДФ. В физиологических условиях при избытке АДФ матрикс приобретает «конденсированную форму», но в присутствии кислорода мо-

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

ментально увеличивается транспорт электронов, усиливается окислительное фосфорилирование и матрикс вновь принимает «ортодоксальную форму». В отсутствие O_2 развивается избыток АДФ, который связывается со структурами, обеспечивающими фосфорилирование (F0—F1). Изменения конформации этих структур и проявляются конденсацией матрикса, а так как фосфорилирования не происходит, митохондрия некоторое время находится в состоянии конденсации. Усиливающаяся проницаемость внутренней митохондриальной мембраны приводит к тому, что в матриксе начинают накапливаться ионы натрия и вода. Матрикс митохондрий постепенно приобретает вид, очень похожий на «ортодоксальный», но затем он увеличивается в объеме, что проявляется увеличением объема всей митохондрии и деформацией крист. Постепенное снижение pH матрикса митохондрий приводит к частичной денатурации находящихся в нем белков, что проявляется наличием мелких хлопьевидных структур, содержащих Ca^{2+}. И все-таки до этого момента все структурные изменения митохондрий обратимы.

Мембранные структуры эндоплазматического ретикулума вначале не подвергаются никаким изменениям, но их проницаемость повышается. При этом все-таки отмечается дилатация структур ретикулума (а иногда и пластинчатого комплекса), но все это еще не оказывает значительного влияния на способность мембран связывать рибосомы их внешней поверхностью. Однако способность связывать мРНК меняется, что и является одной из причин остановки белкового синтеза в этой все еще обратимой фазе.

Цитоплазматические мембраны также довольно долго сохраняют свою форму. Прежде всего поражаются мембраны клеток, снабженные микровыростами, например клетки проксимальных канальцев почек. Деформация этих участков клеток вероятнее всего обусловлена структурными изменениями микрофиламентов, вызванных недостатком АТФ. Другой тип деформаций мембран наблюдается у клеток, не имеющих микровыростов. Но и в этом случае гипотетической причиной изменений считаются нарушения функции микрофибрилл: микрофибриллы в условиях недостаточности АТФ постоянно пребывают в сокращенном состоянии, в результате чего некоторые участки мембраны как бы «отрываются» под давлением «избыточной» цитоплазмы, а другие образуют эндоцитозные вакуоли, например гипоксические вакуоли апикальных зон гепатоцитов. Активность типичных мембранных ферментов (маркеров мембран) — 5-нуклеотидазы, или Na^+-K^+-зависимой АТФазы при этом не меняется даже в тех случаях, когда изменения вида мембраны можно обнаружить обычными гистологическими методами. Из-за недостаточности АТФ в мембранах снижается активность АТФазы, что приводит к повышению проницаемости мембран.

Ядро клетки с самого начала возникновения гипоксии подвергается ряду изменений, прогрессивно усугубляющихся, но еще обратимых. Прежде всего это относится к перераспределению хроматина в ядре (маргинальный гиперхроматоз), что тесно связано с постоянно понижающимися значениями pH и представляет собой основу для прекращения синтеза РНК. Молекулярная основа этого процесса до сих пор не выяснена.

Лизосомы в обратимой фазе не подвергаются никаким структурным изменениям. Не меняется и их форма. Не удалось показать выход лизосомных ферментов в цитоплазму клетки.

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Все до сих пор описанные изменения принадлежат фазе обратимого повреждения клетки, а это означает, что при восстановлении кровотока и притока кислорода к клетке ее метаболизм нормализуется, а структурные изменения клетки и ее органелл исчезают.

Фаза необратимых изменений

Характеризуется углублением метаболических и структурных изменений. Клетка, которую мы теперь можем обозначать как погибшую, не способную к жизни или попросту мертвую, не вырабатывает свободной энергии, а поэтому теряет способность поддерживать механизмы гомеостаза. В результате этого прогрессивно начинают интенсифицироваться процессы катаболизма, связанные с определенными структурами. Отмечается перемещение ионов между цитоплазмой клетки и окружающей средой, что в конечном итоге приводит к выравниванию их концентраций в обоих указанных пространствах. Протоны выходят из клетки в окружающую среду. Вместе с ними из клетки начинают выходить молекулы белков и цитоплазматических ферментов. Все митохондрии представляются набухшими, и вследствие продолжающейся денатурации белков их матрикс становится как бы образованным из грубых волокон, представляющих собой протеинаты кальция, что типично для данной фазы. Митохондрии в этой фазе теряют способность производить АТФ, но активность дыхательных ферментов при этом может быть сохранена. Они могут переносить электроны в присутствии соответствующих акцепторов, но не способны обеспечить фосфорилирование АДФ в АТФ. Из митохондриальных мембран исчезают молекулы фосфатидилхолина и фосфатидилсерина (главные субстраты фосфолипазы 2) и возникают мультимембранные структуры, похожие на липосомы, что, очевидно, обусловлено взаимодействием фосфатидовых кислот, возникающих в результате расщепления фосфолипидов (эти кислоты in vitro используются для приготовления искусственных липосом). Рибосомы отделяются от мембран эндоплазматического ретикулума, а цитоплазматические мембраны становятся проницаемыми для макромолекул (белки, ферменты). Можно наблюдать первые признаки фрагментации мембран, сопровождающиеся проникновением витальных красителей внутрь клетки. Лизосомы начинают увеличиваться в объеме.

Фаза появления некроза

Фаза появления некроза выходит из предыдущей и характеризуется прогрессирующей дезинтеграцией клеточных структур и появлением новых морфологических образований, образующихся, по всей вероятности, на основе физических и химических свойств соединений, возникающих в ходе предыдущей фазы. Срок наступления данной фазы и ее продолжительность зависят от типа клеток. Обычно можно сказать, что проходит несколько дней до наступления состояния полного равновесия градиентов. Отмечается прогрессирующее расщепление молекул ДНК, РНК и белков, что проявляется увеличением содержания кислого растворимого фосфата и аминокислот. Очевидно, особая роль в этом отводится гидролазам, выходящим из лизосом и

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

активируемым кислой реакцией среды. Вследствие этих процессов разрушается структура ядра (кариолиз). Интересно, что еще на протяжении 2–3 дней течения некроза можно обнаружить остатки мембран митохондрий как результат их особого химического строения. Цитоплазматические мембраны и мембраны эндоплазматического ретикулума, от которых уже отделились рибосомы и которые сами уже подвергаются разрушению, образуют фрагменты, из которых спонтанно получаются трубчатые и везикулярные формы, т.е. такие структуры, которые и в данной ситуации сохраняют свою структурную стабильность, обусловленную взаимодействием гидрофобных (алифатических) цепей их молекул. Гидролитическое расщепление в дальнейшем прогрессирует, и затем из указанных образований возникают многослойные, ламинарные упорядоченные округлые образования (ранее обозначенные Вирховым как миелиноподобные структуры), в составе которых обнаруживаются избытки фосфолипидов, фосфатидных кислот, жирные кислоты и холестерол. pH постепенно возвращается к физиологическим значениям. При этом активность лизосомных ферментов снижается (их оптимум лежит в пределах pH 4,0–5,0). Вследствие этого выводятся кальциевые соли жирных кислот и избыток белков в форме их денатурированных частиц.

Из всего сказанного следует, что существует значительная разница между моментом смерти клетки и ее некрозом. Некроз является отражением совокупности изменений, происходящих при жизни клетки или ткани в зависимости от степени их выраженности.

Само собой разумеется, что мы не будем смешивать понятия смерти клетки и смерти организма. Организм может жить и после смерти значительного числа клеток, если, конечно, речь не идет о гибели клеток, обусловливающих выполнение его жизненно важных функций. Необратимая точка (point of no return) определяет время изучения изменений, сопутствующих повреждению и гибели клетки, характеризующих период, прошедший от момента повреждения до окончания обратимой фазы и наступления фазы необратимых изменений. Для миокардиоцитов этот период (при 37 °C) занимает 20 мин, а для клеток почек и печени — 25–40 мин. В опытах на почках крыс, проведенных при температуре 0 °C, нормальные значения всех ключевых метаболитов и ультраструктурных характеристик отмечались на протяжении 72 ч после начала ишемии.

Описанный период изменений структуры и функции указанных клеток, разумеется, действителен только для течения гипоксии, вызванной экспериментально. Однако в самом грубом приближении они соответствуют и всем прочим видам клеток, и иным причинам, которые могут вызвать повреждение, а значит, и гибель клеток. В зависимости от факторов, вызывающих указанные изменения, и интенсивности их воздействия они сказываются только на скорости протекания указанных процессов, но ни в коей мере не на их последовательности. Так, например, в первую очередь может быть поражена структура или целостность цитоплазматической мембраны. Поэтому сначала мы увидим изменения в распределении ионов. Временами первичный агент повреждения настолько агрессивен, что моментально вызывает необратимые изменения. В этом случае (например, при тяжелом ожоге) мы и видим в качестве первых изменений необратимые поражения клеток — некроз в качестве первого признака поражения клеток.

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Молекулярная основа каждого индивидуального процесса в действительности объясняется причиной первичного поражения клеток, которую обычно бывает очень тяжело установить. Это осложняется тем, что каждая клетка, находясь в составе ткани, когда она функционально зависит от других клеток, в момент нанесения повреждения должна сама беспокоиться о сохранении собственного существования, поддерживать его за счет собственных ресурсов с неизвестным результатом. Некоторые из клеток могут остаться в фазе обратимых изменений, а другие проходят через эту фазу и погибают.

С помощью каких же способов можно определить эти изменения? Если они проходят на молекулярном уровне, — то, очевидно, способами исследования этого уровня, т.е. химическими методами (электрические изменения являются следствием изменений химических). Однако химические изменения, выявляемые, например, с помощью обычных клинико-биохимических исследований, устанавливаются с опозданием (только после того, как продукты обмена, образовавшиеся в результате поражения клеток, выходят в интерстиций и оттуда в кровь) и являются неспецифическими, так как, за исключением редчайших случаев, результаты клинико-биохимического обследования не дают ответа на вопрос, в какой клетке наступило повреждение, каков его тип, какова степень повреждения клетки, каково количество погибших клеток и т.д. И невзирая на это, данные клинико-биохимических исследований в настоящее время поставляют основной объем информации, которую медицина способна получить о больном человеке. А раз это так, очевидно, все-таки стоит попробовать как можно глубже проникнуть в молекулярные процессы, происходящие в больном организме, с тем чтобы их раньше или позже можно было использовать для объяснения основы болезненного процесса с целью его своевременного и объективного определения, а потом, возможно, и для рациональной терапии.

2.1.2. Политравма как физическая причина воспаления

Политравма с молекулярной точки зрения представляет собой нарушения организации тканей, клеток и субклеточных структур под воздействием внешних сил. В узком смысле речь прежде всего идет о способе воздействия внешней силы и о размерах поврежденной области. Совершенно очевидно, что между резаной раной, нанесенной в стерильных условиях, и размозжением ткани, которое обычно сопровождается инфекцией, должны существовать определенные различия. Эти различия заключаются прежде всего в количестве клеток, которые будут уничтожены уже в самый момент приложения внешней силы, различия будут и в количестве клеток, расположенных вблизи раны и обеспечивающих процесс ее заживления. Истина состоит в том, что процесс заживления начинается в момент нанесения травмы без всякого переходного периода. Эту ситуацию можно сравнить с положением «действие—противодействие» в химических системах (действие одновременно вызывает противодействие, имеющее ту же силу, но обратное направление). При этом судьба клеток, получивших обратимые повреждения, зависит от притока жизненно необходимых веществ (особенно кислорода), что и является в этой фазе лимитирующим фактором заживления. С помощью изучения ферментативной активности раны и прилежащих тканей удалось

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

выявить две зоны: в центре раны находится зона с прогрессивно снижающейся активностью всех ферментов. Кроме этой зоны, которая образована погибшими и некротически измененными клетками, образуется вторая зона, имеющая ширину 100–300 мкм, в которой активность ферментов нарастает начиная с первого часа после нанесения травмы. Прежде всего увеличивается активность протеаз и других гидролаз. Считается, что эти ферменты, расщепляя макромолекулярные компоненты гибнущих клеток, обеспечивают быструю поставку основных «строительных материалов» к вновь образующимся клеткам. При этом речь не идет о ферментах, находящихся в плазме крови, в эритроцитах или лейкоцитах [Раны и раневая инфекция, 1990].

Одновременно отмечается стимуляция клеток этой зоны к росту и делению. Стимулятором этого процесса является эпидермальный фактор роста (ЭФР) — полипептид с молекулярной массой 6045, имеющий известный аминокислотный состав. В его молекуле отсутствуют Ala, Phe и Lys. ЭФР стимулирует рост клеток эпидермиса и других эпителиальных клеток, включая эпителий роговицы. Он способствует и канцерогенезу указанных клеток, спровоцированному химическими агентами. Главным проявлением его действия является стимуляция синтеза ДНК в клетках, прилежащих к ране, и в фибробластах. Кроме этого «долговременного» эффекта, ЭФР обладает и «кратковременным» действием, проявляющимся в течение первых нескольких минут после нанесения травмы и заключающимся в интенсификации транспорта углеводов, аминокислот и аминосахаров (предшественники мембранных гликопротеидов) внутрь клетки. Увеличивается и транспорт [$^{86}Rb^{+}$], который в эксперименте стимулирует K^{+}. Механизм действия этого фактора заключается во взаимодействии с клетками, рост которых он стимулирует. Количество реагирующих молекул различно и для разного вида фибробластов было установлено в пределах 40 000–100 000 молекул на клетку. Связывающая способность эпидермального фактора роста высока (K_d $(2–4)\cdot 10^{-10}$). Механизм действия заключается в его взаимодействии с рецепторами, а затем проникновении в клетку комплекса фактор — рецептор, включая и ту часть мембраны, с которой рецептор связан. После проникновения в клетку комплексы дают начало мультивезикулярным тельцам, активирующим протеинкиназы (очевидно, опосредованно через аденилатциклазу). Увеличение молекул ДНК, таким образом, является первым признаком заживления раны. О других механизмах этого процесса будет сказано в разд. 2.2.

Локальные изменения нельзя рассматривать в отрыве от общих изменений. Метаболические изменения, возникающие в пораженном участке, зависят от общих изменений, обусловленных нервными и гуморальными реакциями на травму. При наивысшем своем проявлении эти изменения могут обусловить наступление шока, о чем подробно рассказано в разд. 2.3. Здесь мы только приведем перечень метаболических, или, точнее, «гиперметаболических» изменений, которые наступают сразу после повреждения и зависят от указанных общих изменений.

При очень сильном механическом воздействии часть клеток погибает уже в момент его приложения и продукты их распада покрывают большую или меньшую часть поверхности (некрозы). Так как участки некроза лишены каких-либо защитных свойств, они становятся благоприятной почвой для микробов самых разных видов (разд. 2.1.3).

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Политравма приводит к развитию ряда метаболических процессов, целью которых является поддержание соответствия между уровнем гликемии и повышенными энергетическими потребностями организма, которые увеличиваются с обычных 7500 кДж/сут (1800 ккал/сут) у здоровых людей до 10 450 кДж/сут (2500 ккал/сут) у хирургических больных.

Для покрытия этих высоких энергетических потребностей в крови существуют два источника: глюкоза и жирные кислоты. Глюкоза является главным источником энергии для клеток ЦНС и крови, для других клеток эту роль выполняют жирные кислоты.

Так как с момента травмы пораженный организм постоянно и длительно находится под влиянием катехоламинов (адреналина), высвобождающихся в результате центрального влияния, что вызвано стрессом (боль, страх и т.п.), он в течение первых часов после травмы может обеспечить себе необходимый уровень глюкозы за счет расщепления гликогена в печени (переход фосфорилазы b в a). Однако запасы гликогена в печени (около 200 г) исчерпываются в течение нескольких часов.

Поступление глюкозы извне (с пищей) либо ограничено, либо практически исключено, а поэтому для создания необходимого уровня гликемии необходимо включать резервные механизмы, основанные на гликонеогенезе. Гликонеогенез базируется на двух источниках. Одним из них является лактат, возникающий на периферии в результате гликолитического расщепления глюкозы и попадающий с кровотоком в печень. Гликолиз постепенно активируется по мере ухудшения переноса кислорода к пораженным клеткам. В печени лактат окисляется в пируват, входит в митохондрии и частично окисляется в цитратном цикле, а частично через малат, становится исходным соединением для возникновения глюкозы или гликогена. Так как на периферии содержание гликогена очень низко, то он быстро расходуется и поэтому нужно искать другой источник поддержания необходимого уровня гликемии. Таким источником являются аминокислоты белков мышечных клеток (чаще всего имеющих разветвленную цепь Val, Ile, Leu), высвобождающиеся в результате внутриклеточного гидролиза. После переаминирования и декарбоксилирования они через сукцинил-KoA превращаются в оксалоацетат и пируват. С помощью той же трансаминазы, которая отобрала у них $-NH_2$, образовавшийся пируват превращается в аланин, который с кровью переносится в печень, где и дезаминируется. NH_3 становится источником N для активированного синтеза мочевины, что приводит к отрицательному азотистому балансу. Пируват тем же способом превращается в глюкозу. В течение первых дней после нанесения повреждения этим путем разрушается до 75 г мышечных белков ежедневно. Затем это количество снижается. Расщепление белков сопровождается повышенным выходом K^+ из клеток и его повышенным выведением из организма. Потеря 1 г N с мочой обычно сопровождается потерей 2,5–3,0 молей K^+.

Остаток необходимой энергии покрывается за счет расщепления жира в адипозоцитах, что катализируется липазой, активируемой адреналином.

Повышение уровня аланина в крови обусловливает повышение (и даже синтез) инсулина. Однако, невзирая на его высокое содержание в крови, показатели гликемии в посттравматическом периоде снижаются, и утилизация глюкозы тканями тоже снижается. Объяснение этому факту до сих пор

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

не найдено. Возможно, это происходит из-за взаимодействия продуктов распада с мембранными рецепторами, которые в результате перестают реагировать с собственными молекулами инсулина. Утилизация глюкозы клетками снижается, что приводит к увеличению уровня ее содержания в крови и к дальнейшему разрушению аминокислот.

Ускоренное разрушение жиров и жирных кислот путем β-окисления в гепатоцитах вызывает увеличение содержания ацетил-KoA. Возникает относительная недостаточность пирувата, а следовательно, и оксалацетата, который мог бы возникнуть из пирувата в результате реакций карбоксилирования. Поэтому избыток ацетил-KoA не может быть превращен в цитрат и затем окислен в цикле трикарбоновых кислот. Он становится источником кетоновых тел (ацетоацетата и β-гидроксибутирата), которые вместе с лактатом способствуют возникновению метаболического ацидоза.

Результатом чрезмерного гидролитического расщепления АТФ является повышение температуры тела. Одним из источников этого могут быть так называемые «субстратные циклы», например цикл, происходящий между фруктозо-1,6-дифосфатазой и фосфофруктокиназой. В субстратных циклах АТФ переносится от одного соединения к другому, а затем гидролитически расщепляется.

При «открытой» конформации протоны могли бы возвращаться в митохондрии, даже не требуя наличия аэробного фосфорилирования. В этом случае субстрат просто окислялся бы и из него не образовывалась бы АТФ. Энергия при окислении двууглеродных фрагментов до CO_2 в цитратном цикле освобождалась бы в виде тепла. В ходе самого цикла образовывалась бы одна молекула АТФ при субстратном фосфорилировании сукцинил-KoA:

$$\text{Сукцинил-KoA} + \text{ГДФ} \rightarrow \text{Сукцинат} + \text{ГТФ} + \text{KoASH}$$
$$\text{ГТФ} + \text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{ГДФ}$$

АТФ необходима при повышенном транспорте Na^+ и K^+ под воздействием Na^+, K^+-АТФазы, локализованной в цитоплазматической мембране. Под влиянием адреналина проницаемость мембран для Na^+ и K^+ повышается (рис. 2.1).

Поэтому всегда нужно стараться снизить продуцирование и силу действия адреналина. После коррекции параметров внутренней среды следует обеспечить достаточный приток энергии, возместить потерю белков и обеспечить достаточный перенос кислорода к пораженным клеткам.

В обычных случаях хирургических ран продуцирование и выведение адреналина спонтанно снижается в течение первых суток после операции. При политравмах влияние повышенной концентрации адреналина длится очень долго, что и является одной из причин метаболических особенностей при обширных повреждениях.

2.1.3. Действие микроорганизмов

Из огромного количества микробов для человека патогенными (т.е. вызывающими заболевания) являются только некоторые. Течение вызванного ими патологического процесса и его особенности в зависимости от обстоятельств могут быть различными. Это зависит от взаимодействия между мик-

робной клеткой и клеткой организма. В первую очередь речь идет о взаимодействии поверхностных структур микробов и носителя или о взаимодействии продуктов жизнедеятельности микробных клеток и поверхностных структур клеток носителя. В данном разделе будем рассматривать главным образом взаимодействие организма с патогенными микробами.

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Микробные клетки имеют другой состав и структурную организацию по сравнению с клетками высших организмов, на которые они и нападают. В зависимости от реакции микробов на постепенное окрашивание кристалл-виолетом и йодом с докраской сафранином О (окраска по Граму) они подразделяются на грамположительные (окрашиваются в синий цвет) и грамотрицательные (окрашиваются в красный цвет). Отличия в окрашивании объясняются различиями в порядке расположения поверхностных структур микробных клеток, при этом внутриклеточная организация их одинакова. Схематически эти различия показаны на рис. 2.2, *а*, *б*.

Жгутики присутствуют у микробов обоих типов. Они состоят из глобулярных субъединиц, называемых флагелинами, из которых образуются и более высокоорганизованные структуры (филаменты и протофибриллы), проходящие через клеточную оболочку и заканчивающиеся на структурах цитоплазматической мембраны. Ферменты дыхательной цепи и система переноса протонов, поставляющие энергию для их ротационного движения, располагаются вдоль их длинной оси. Фимбрии (пили) присутствуют только у грамотрицательных микробов.

Микробы обоих типов могут образовывать капсулу. Это оболочка, состоящая из высокомолекулярных соединений глюкозамингликанов (например, гиалуроновой кислоты), полисахаридов, поли-D-глутамата и т.д., находящихся в консистенции геля.

Под капсулой расположена клеточная оболочка, основная структура которой одинакова для микробов обоих видов. Она состоит из параллельно расположенных цепей полисахаридов, которые в поперечном направлении связаны между собой короткими пептидными цепями. Вся структура, окружающая слоем (или слоями) микробную клетку, обозначается как пептидогликан или муреин. Эта структура обеспечивает микробной клетке ригидность структуры и формы и является главной причиной ее механической прочности. У грамположительных микробов оболочку можно легко отделить от лежащей под ней цитоплазматической мембраны и подвергнуть исследованию. Основным полисахаридом оболочки является муропептид, образованный дисахаридом, состоящим из N-ацетилглюкозамина (X) и N-ацетилмурамовой кислоты (V). Карбоксильная группа кислоты связана пептидной связью с олигопептидом, состав которого у различных микробов различен. Полиглициновый мостик связывает олигопептиды и полисахариды в единую структуру. Концевой D-аланин обеспечивает резистентность микробной оболочки к действию всех протеаз животного происхождения. Эту структуру в месте дисахаридной связи может расщепить только фермент лизоцим, присутствующий в слезах и в яичном белке.

Грамположительные и грамотрицательные виды микробов отличаются дополнительными компонентами пептидогликанового слоя. Они образованы другими полимерами: тейхоевой кислотой, полисахаридами и белками. Тейхоевая кислота представляет собой линейную цепь, в которой чередуются

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

связанные эфирными связями молекулы глицерола (иногда рибитола) и фосфаты.

К С-2 глицерола с помощью гликозидной связи присоединяются N-ацетилглюкозамин, D-аланин или D-глюкоза. Полисахариды клеточной оболочки состоят из рамнозы, глюкозы, галактозы или маннозы, а иногда

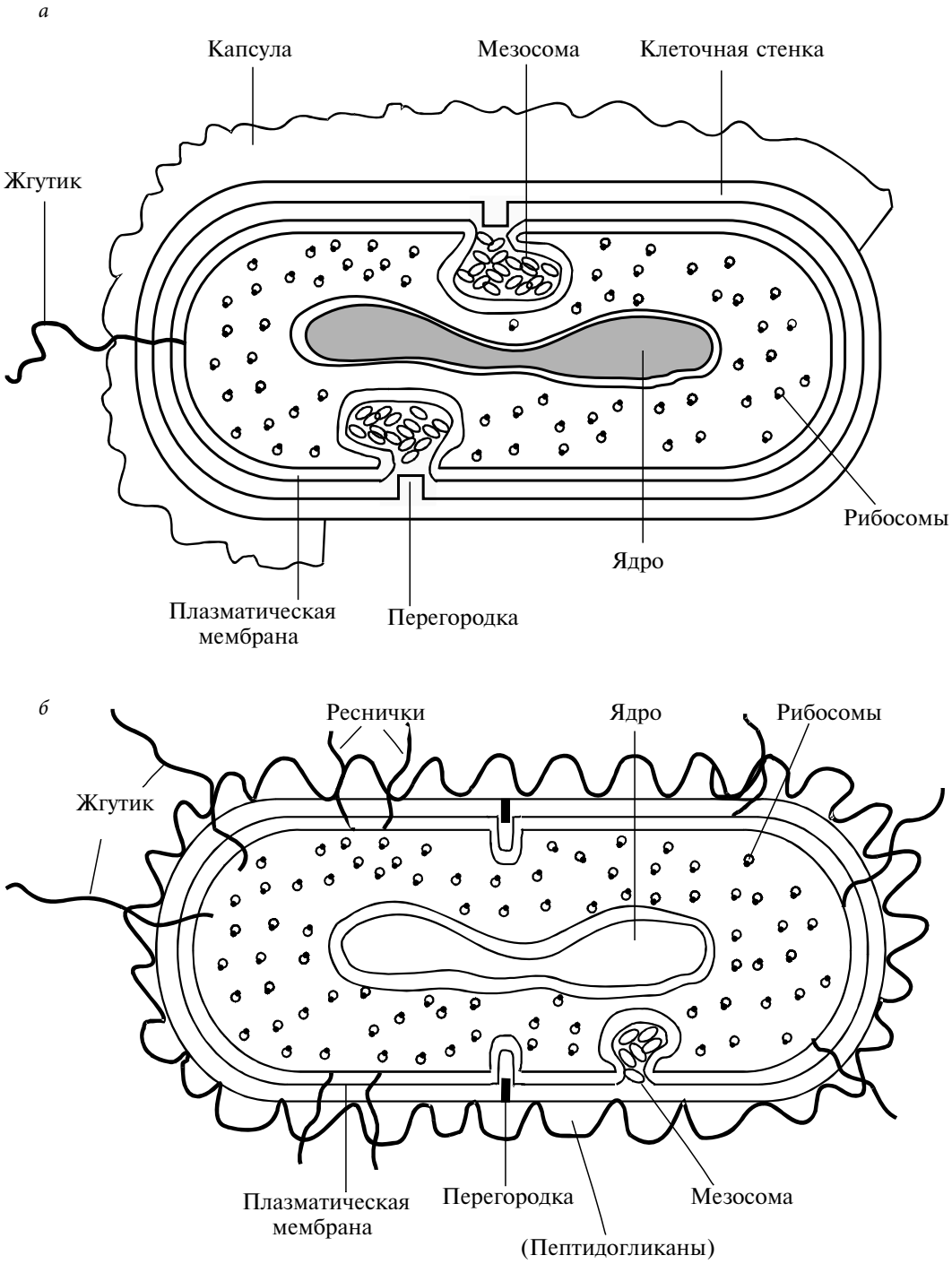


Рис. 2.2. *Схематическое изображение грамположительной микробной клетки (а) и грамотрицательной микробной клетки (б).*

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

и сиаловой кислоты. Их состав и структурное упорядочивание чрезвычайно вариабельны и иногда структурная организация очень напоминает организацию гликопротеидных или гликолипидных компонентов цитоплазматических мембран клеток-носителей. Как полисахариды, так и белки являются хорошими антигенами и в некоторых случаях перекрестно реагируют с антигенами клеток человека.

Клеточная оболочка грамотрицательных бактерий устроена гораздо сложнее, и ее структура до сих пор в подробностях неизвестна. Она состоит из макромолекулярного липополисахарида, в строении которого принимают участие олигосахариды, полисахариды и гликолипиды.

В качестве примера можно привести схему упорядочивания липополисахаридных компонентов у *Sal. thyphimurium* (рис. 2.3). Наружный слой образуется полисахаридом, состоящим из абеквозы, маннозы, рамнозы и галактозы. Этот олигосахарид обладает антигенными свойствами и обозначается как часть О-антигена (различная у разных серотипов). Он ковалентно связан с наружным ядром, образованным общим для всех серотипов полисахаридом, состоящим из галактозы, глюкозы и N-ацетилглюкозамина (область I). Посредством промежуточного члена, образованного L-глицеро-D-манногептозой, этаноламином и фосфатом, называемым «полисахаридом ядра» (область II), область I связывается с липидом А (область III). Связь осуществляет 2-оксо-3-дезоксиоктанат. Ядро липида А образовано N-β-гидроксимиристилглюкозаминофосфатом, гидроксильные группы которого эстерифицируются жирными кислотами. Липид А является основным соединением, обладающим свойствами эндотоксина — липополисахарида, ответственного в самой большей мере за возникновение эндотоксинового шока.

Плазматическая мембрана микробных клеток располагается кнутри от клеточной оболочки. В отличие от мембран высших организмов она в сотрудничестве с другими органеллами обеспечивает практически все метаболические функции микробной клетки.

Нужно отметить и некоторые особенности строения микробных мембран, типичные только для них. Прежде всего микробы не содержат высоконасыщенных жирных кислот, которые необходимы для клеток человека и животных. В состав мембран микробов не входят стероиды и их производные. Это, однако, не означает, что они не могут их метаболизировать, но эти соединения не нужны им для строительства собственных структур. И наконец, последней особенностью является то, что липидные компоненты, присутствующие в микробах, не встречаются в клетках других типов. Примером может служить трегалозо-6,6-бисмиколат — соединение, ответственное за разрушающее действие *Mycobac. tuberculosis.* Для того чтобы патогенные микробы могли вызвать патологический процесс, они должны проникнуть в носителя, сохраниться и размножиться в нем, противодействовать его защитным механизмам и в конечном итоге повредить его. Продукты жизнедеятельности микробов, ответственные за все эти процессы, называются факторами патогенности (вирулентности). С биохимической точки зрения нас прежде всего будут интересовать молекулярные механизмы их действия и взаимодействие со структурами клетки-носителя, т.е. речь будет идти о молекулярных факторах вирулентности.

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

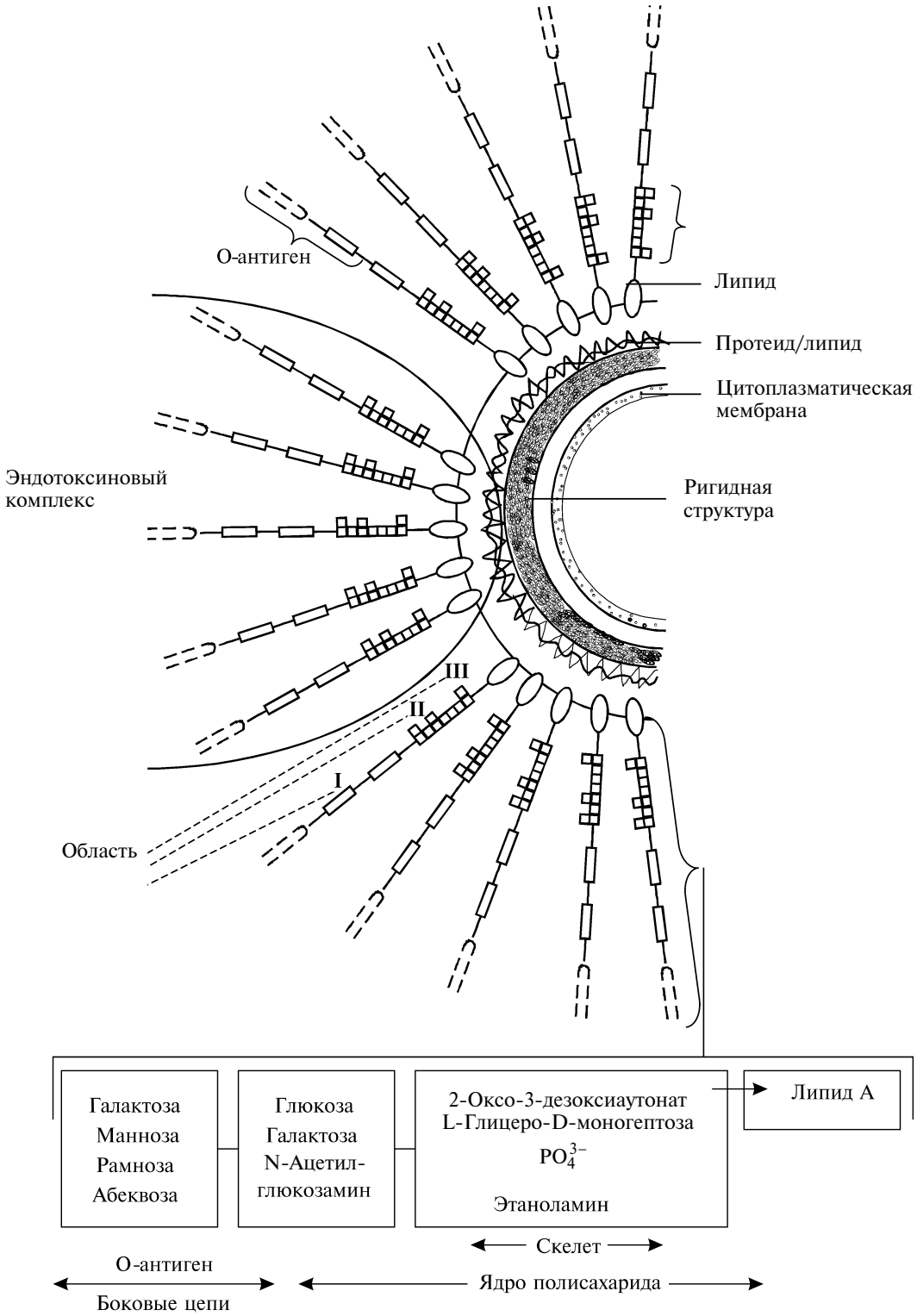


Рис. 2.3. *Схематическое изображение липополисахаридов стенок микробов.*

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Так как микробы могут попасть в организм носителя при травматическом повреждении, инфекционный процесс в большинстве случаев начинается в клетках слизистых дыхательной, пищеварительной и урогенитальной систем. Поверхность этих клеток обычно покрыта слоем гликопротеидов (слизь), макрофагами, IgA и другими микробами — сапрофитами. Чтобы микроб мог размножиться, он должен прежде всего проникнуть в клетку носителя. Связывание микробов обусловлено свойствами их поверхностных структур и соответствующих им структур клеток-носителей. Поэтому определенные виды микробов более прочно связываются определенными видами клеток. Так, например, *Str. mutans* связывается с поверхностью зубов в две стадии: вначале он вступает во взаимодействие с гликопротеидами слюны и в этом комплексе образует пленку на поверхности зуба. Потом возникает прочная связь, осуществляемая полимерами глюкозы [гликаны типа α $(1 \rightarrow 6)$ и а $(1 \rightarrow 3)$]. Вирулентные штаммы стрептококков связываются с поверхностью эпителиальных клеток с помощью белка М. То же происходит и с другими микробами. Возникновение связей объясняется появлением водородных мостиков или чаще гидрофобных связей, откуда следует, что взаимная пространственная ориентация поверхностных структур микробов и клеток-носителей должна быть достаточно тесной. Считается, что связь между микробом (или вирусом) и поверхностью клеток пищеварительного тракта осуществляется посредством лектинов (*E. coli* и т.п.).

В условиях in vivo микробы растут и делятся значительно медленнее, чем в оптимальных условиях in vitro. Лимитирующими факторами являются концентрация не только питательных веществ (прежде всего глюкозы и аминокислот), но и ионов K^+, Mg^{2+}, PO_4^{3-}, а также изменения фенотипа поверхностных структур микробов (обусловленные генетически) и присутствие микробов-сателлитов, конкурирующих с патогенными микробами за субстраты. Ключевыми ионами, необходимыми для роста, у ряда микробов являются ионы железа. Поэтому микробы с целью получения этих ионов в достаточном количестве синтезируют особые соединения, называемые сидерохромами, которые обладают свойствами веществ, способных образовывать хелатные комплексы. Они обеспечивают перенос железа внутрь микробов: *Mycobac. tuberculosis* продуцирует микобактины — липофильные молекулы, связанные в клеточной оболочке, обеспечивающие транспорт железа через липидные слои мембраны, а *E. coli* — энтерохелин, циклический тример дигидроксибензойной кислоты. Оба эти вещества, как и другие подобные им соединения, в силу своей высокой константы ассоциации отбирают железо от трансферрина или лактоферрина, т.е. от тех гликопротеидов, которые связывают железо в физиологических условиях в жидкостях тела. Доказательством правоты этой точки зрения является резкое повышение вирулентности в тех случаях, когда в организм одновременно с патогенными микробами вводят препараты железа.

Организм противодействует микробам с помощью ряда защитных механизмов, которые будут разбираться далее (разделы 2.1.6, 2.2.4). Здесь, однако, надо привести некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микробы (их поверхностно расположенные структуры) влияют на эти защитные механизмы. Липополисахариды грамотрицательных микробов, такие как поли-D-глутамат, образуют комплексы с бактерицидинами сыво-

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

ротки крови. Капсулы бактерий, образованные полисахаридами (пневмококки, менингококки), гиалуроновой кислотой, М-белком (стрептококки), мукопептидами (стафилококки), О-антигеном (энтеробактерии), Vi-антигеном (поли-N-ацетил-D-галактозаминуроновой кислотой) (*Sal. thyphim.*), препятствуют фагоцитозу. Поверхностные структуры клеточных оболочек некоторых микробов (стафилококки) после фагоцитоза способны блокировать ферменты, подвергающие их расщеплению.

Относительно самостоятельной группой соединений, возникающих в результате жизнедеятельности микробов и повреждающих клетки носителя, являются токсины. Мы уже говорили об эндотоксинах, являющихся составной частью клеточной оболочки грамотрицательных бактерий. Эндотоксины оказывают токсическое действие и как продукты роста микробных клеток, и как часть тела микроба при его гидролитическом расщеплении. Наибольшей токсичностью отличается липид А. Его токсическое действие одинаково у всех эндотоксинов, но у различных видов микробов отличается по интенсивности. Механизм токсического действия объясняется повреждением мембран клеток носителя (прежде всего лейкоцитов) путем активации комплемента альтернативным путем (разд. 2.1.6).

Как экзотоксины (или просто токсины) обозначаются продукты жизнедеятельности микробов, которые выделяются ими в окружающую среду и действуют вне зависимости от самой клетки, в которой они образовались. Обычно это сложные белковые макромолекулы, часто состоящие из нескольких субъединиц. Они вступают во взаимодействие с определенными поверхностными структурами клеток-мишеней и повреждают их с помощью специфических механизмов. Действие токсинов зависит от дозы, а так как эти дозы часто бывают крайне низкими, то микробные токсины относят к наиболее токсическим веществам вообще. Тяжесть течения патологического процесса зависит от количества токсина. Все токсины являются хорошими антигенами и их анатоксины (токсины, измененные под действием формола, — токсоиды) могут использоваться для приготовления специфических антител — антитоксинов.

Кроме токсинов, микробы производят ряд метаболитов, имеющих или ферментативную природу (фибринолизин, гиалуронидаза, ДНКаза, НАД$^+$-нуклеотидаза), или характер специфически активных веществ белковой природы (гемолизины О и S, лейкотоксины, эритрогенный токсин), как это, например, было показано для стрептококков группы А. У золотистого стафилококка были обнаружены экзотоксин, энтеротоксин, лейкоцидин, гемолизин, коагулаза, фибринолизин, гиалуронидаза, ДНКаза. Все эти вещества избирательно влияют на метаболизм клеток носителя и в зависимости от их количества обусловливают развитие обратимых или необратимых изменений в клетках и даже их гибель.

2.1.4. Действие вирусов

Вирусы как причина развития патологических процессов действуют на клетки организма-носителя тремя основными способами:

— взаимодействие вируса с клеткой, при котором развиваются необратимые изменения клеточного метаболизма, достигающие такой степени, что клетка погибает (цитоцидное действие);

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

— при взаимодействии вируса с клеткой вначале отмечаются только незначительные нарушения клеточного метаболизма, которые, однако, могут углубляться и остановиться на определенном уровне нарушения; клетка при этом не погибает (промежуточное действие);

— в результате взаимодействия вируса с клеткой наступают такие изменения регуляторных механизмов, что нормальная клетка превращается в опухолевую (онкогенное действие).

Все описанные типы взаимодействия выходят из структуры вирусов, их состава и способов размножения, благодаря чему они и способны вызывать заболевания различного типа. Всем этим вопросам посвящены обширные монографии. Здесь приводится только краткий обзор данных.

Вирусы образованы комплексом макромолекул, способных к репродукции, которая, однако, может произойти только в клетке-носителе. Следовательно, вирусы являются облигатными паразитами.

Химически они состоят из нуклеиновых кислот и белков. Нуклеиновые кислоты бывают двух типов (ДНК и РНК), и в зависимости от их содержания вирусы тоже подразделяются на ДНК- и РНК-вирусы. Фаги — вирусы, паразитирующие на бактериях, — ДНК-вирусы. Вирусы, поражающие другие организмы, могут быть как ДНК-, так и РНК-вирусами.

С функциональной точки зрения нуклеиновые кислоты являются носителями инфекции (попадая в клетку, они реплицируются). Для увеличения своей структурной стабильности, лучшего сопротивления воздействиям среды и для более легкого закрепления на поверхности клетки-носителя с последующим проникновением внутрь ее нуклеиновые кислоты окружают себя молекулами белков, состав которых закодирован в их геноме. От количества белковых молекул в значительной мере зависит и состояние вируса.

Вирион (т.е. инфекционная форма вируса) в основе имеет молекулу ДНК или РНК, которая окружена белковыми субъединицами, называемыми капсомерами. Их совокупность образует оболочку — капсоиду. Кроме того, вирион может быть еще окружен мантией или особым образом упорядоченными выростами.

Вирусы имеют палочковидную или сферическую форму. Палочковидные в своей основе имеют спирально упорядоченные молекулы нуклеиновых кислот, которые могут быть окружены молекулами белка. Сферические вирусы образуют структуры, похожие на кристаллы, которые на основе взаимных связей объединяются в фигуры типа тетраэдра, октаэдра или икосаэдра, в образовании которых принимают участие 12, 14 или 60 частиц. Самой частой сферической формой является форма икосаэдра, где число вирусных частиц превышает 60 в несколько раз.

Молекулы РНК в вирусах всегда линейны и обычно одноцепочечны. Те из них, которые способны сразу выполнять функции мРНК, обозначаются как (+)-тяжи. Комплементарный тяж, возникший вследствие репликации, обозначается как (–)-тяж. Размеры РНК колеблются в пределах $(0{,}3–0{,}7)\cdot 10^6$, что соответствует 900–23 000 нуклеотидам. Порядок нуклеотидов является предметом интенсивного изучения, и сейчас известен порядок максимум 20 % нуклеотидов в самых маленьких вирусах.

Молекулы ДНК в вирусах могут быть односпиральными, но чаще все же они двухспиральные или циркулярные. Их молекулярная масса находится в границах $(2–200)\cdot 10^6$ и более.

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

Вирусная частица содержит белки или одного, или нескольких видов, например, вирус герпеса имеет 24 вида белков. Эти белки являются продуктом проявления генетической информации генома вируса. Они синтезируются в пораженной клетке и после возникновения спонтанно ассоциируют с нуклеиновыми кислотами, образуя вирион. Молекулярная масса этих белков — $(40–70)\cdot 10^3$. С функциональной точки зрения они могут быть подразделены на структурные и функциональные белки. Пока они образуют капсулу, их роль чисто структурная. В других случаях они или обеспечивают прикрепление вируса к поверхности клетки, или облегчают его проникновение в глубь ее (например, нейраминидаза, заключенная в выростах оболочки вируса гриппа вместе с молекулами гемагглютинина). Другие ферменты, заключенные в вирионе, служат прежде всего для целей транскрипции и реже для осуществления других функций внутри клетки. Кроме этих стабильных белков вириона, геном вируса после его проникновения в клетку кодирует синтез ряда других ферментов, репрессоров и других факторов. Эти белки не являются составной частью вириона.

Вирусная инфекция (без учета онкогенного действия) происходит в нескольких сменяющих друг друга стадиях. В первой стадии вирус прикрепляется к поверхности клетки (прилипание), во второй — он проникает внутрь клетки, в третьей стадии вирус сам себя реплицирует, а в четвертой выходит из клетки и цикл повторяется снова.

Прилипание вируса происходит прежде всего к поверхности чувствительных к нему клеток. Например, полиовирус прилипает только к клеткам человека и приматов и, более того, только к клеткам пищеварительной системы и ЦНС. Процесс основывается на комплементарности обеих поверхностей. Предполагается наличие специфических рецепторов на поверхности клетки, способных образовывать гидрофобные связи. Вирусы из групп миксовирусов и парамиксовирусов могут контактировать с любыми клетками, не отдавая предпочтение какому-либо определенному их типу. Это объясняется наличием в выростах их оболочек нейраминидазы, разрушающей гликопротеидные молекулы, покрывающие клетки слизистых оболочек. Прилипание может (но не должно) быть связано с проникновением вируса внутрь клетки. Так, например, вирус гриппа тесно прикрепляется к поверхности эритроцитов, но никогда не проникает в них. Вирус болезни Ньюкасла не только прикрепляется к мембранам клеток, но и внедряется в них, чем и объясняется его высокая вирулентность. В других случаях прилипание является первым шагом по проникновению вируса внутрь клетки. Очевидно, это происходит с помощью пиноцитоза. В результате этого процесса вирусные частицы становятся компонентами фаголизосом (чаще те вирусы, которые, кроме капсиды, обладают и белковой мантией). Под влиянием лизосомных ферментов белки мантии распадаются; белки же капсиды, как правило, бывают связаны значительно прочнее. ДНК-вирусы после проникновения в клетку синтезируют белок, названный «uncoating enzyme» («раздевающий фермент»), под действием которого ДНК освобождается в чистом виде и приступает к репликации.

Малые вирусы, не обладающие мантией, не входят в состав пищеварительных вакуолей, а размножаются непосредственно в цитоплазме.

Репликация вирусных частиц (их нуклеиновых кислот и белков) — основной процесс, обусловливающий развитие вирусной инфекции. В зави-

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

симости от характера нуклеиновых кислот он может протекать несколькими путями.

У простых РНК-вирусов (например, полио) однотяжевая молекула РНК связывается с синтезирующими структурами клетки-носителя и выполняет функции мРНК, а поэтому ее геном быстро реализуется в форме синтеза соответствующих полипептидов. Этим способом образуются как структурные, так и неструктурные белки, к которым относится РНК-полимераза, катализирующая репликацию вирусной РНК путем образования комплементарной РНК (кРНК). Синтезируется гигантская молекула полипептида, которая в дальнейшем расщепляется на белки обычных размеров под действием протеаз клетки.

Собственная репликация РНК, существующая в виде (+)-тяжа, прежде всего подразумевает возникновение комплементарной (–)-РНК, т.е. прежде всего возникает репликативная форма (РФ) РНК, в которой присутствуют и (+)- и (–)-тяжи. На основе (–)-тяжа постепенно синтезируются (+)-тяжи, причем на нескольких участках молекулы РНК одновременно. Эта репликация требует образования комплекса полимераз, в который входят полипептиды, кодируемые как самим вирусом, так и клеткой-носителем.

Более крупные и сложные вирусы (например, вирус гриппа) в составе своего вириона содержат фермент транскриптазу. Но несмотря на это, им хотя бы в ранних фазах необходимо наличие ДНК-зависимой полимеразы II клетки-носителя. Этот фермент чувствителен к действию амантадина, который сейчас рассматривается как препарат, потенциально применимый в терапии гриппа. Только потом наступает транскрипция вирусной РНК, проходящая до двух форм кРНК (полиадениловая) форма РНК является неполной копией рРНК, она ассоциируется с полисомами клетки-носителя и обеспечивает синтез белковых компонентов вируса гриппа (их всего 8). Другая кРНК соответствует полному геному рРНК (она не полиадениловая) и, по-видимому, является предшественником собственной рРНК. Эта реакция катализируется вирусной специфической РНК-зависимой РНК-полимеразой, синтез которой индуцируется в микросомной и ядерной фракциях клетки-носителя.

Репликация ДНК-вирусов отличается тем, что эти вирусы сами несут информацию для синтеза ДНК-полимераз, а также тем, что на ранних стадиях репликации и транскрипции могут использоваться ДНК-полимеразы и транскриптазы клеток-носителей. Самые крупные из этих вирусов (например, вирус коровьей оспы) способны, кроме синтеза ДНК-полимераз, индуцировать и синтез специфических вирусных тимидилатсинтетазы и тимидилаткиназы, дезоксицитидилатгидроксиметилазы и ряда других ферментов.

После репликации вирусных нуклеиновых кислот, транскрипции и синтеза специфических белков вируса отмечается их спонтанная ассоциация, которая происходит как в ядре, так и в цитоплазме клетки-носителя. Количество образовавшихся вирионов в течение короткого времени (несколько часов) в одной клетке может достигать даже нескольких тысяч. Эти вирионы одновременно выходят в кровоток (виремия), и весь цикл повторяется вновь. Механизм высвобождения готовых вирионов из клетки еще не объяснен. Предполагается, что в нем принимают участие микрофиламенты актинового типа (так же, как и при других формах экзоцитоза).

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

До сих пор мы рассматривали вирусную инфекцию с позиции самих вирусов. А что же происходит с пораженной ими клеткой?

Первым результатом наблюдений за последствиями проникновения вируса в клетку (полиовируса в клетку HeLa) было установление повышения синтеза фосфолипидов и увеличения структур гладкого эндоплазматического ретикулума в цитоплазме. Увеличение содержания обоих компонентов (фосфолипидов и белков) значительно — более чем в 10 раз. Меняется и качественный состав указанных структур: количество сфингомиелинов уменьшается, а микросомных белков (специфичных как для клетки-носителя, так и для вируса) — увеличивается. Одновременно и практически с одинаковой скоростью с процессами активации синтеза структур гладкого эндоплазматического ретикулума падает скорость синтеза клеточных РНК и белков, что объясняется ингибирующим действием вируса на уровне синтеза рРНК. Синтез мРНК в первой фазе не меняется, что, очевидно, связано с коротким периодом жизни этой РНК. До сих пор неизвестны способ и средства,

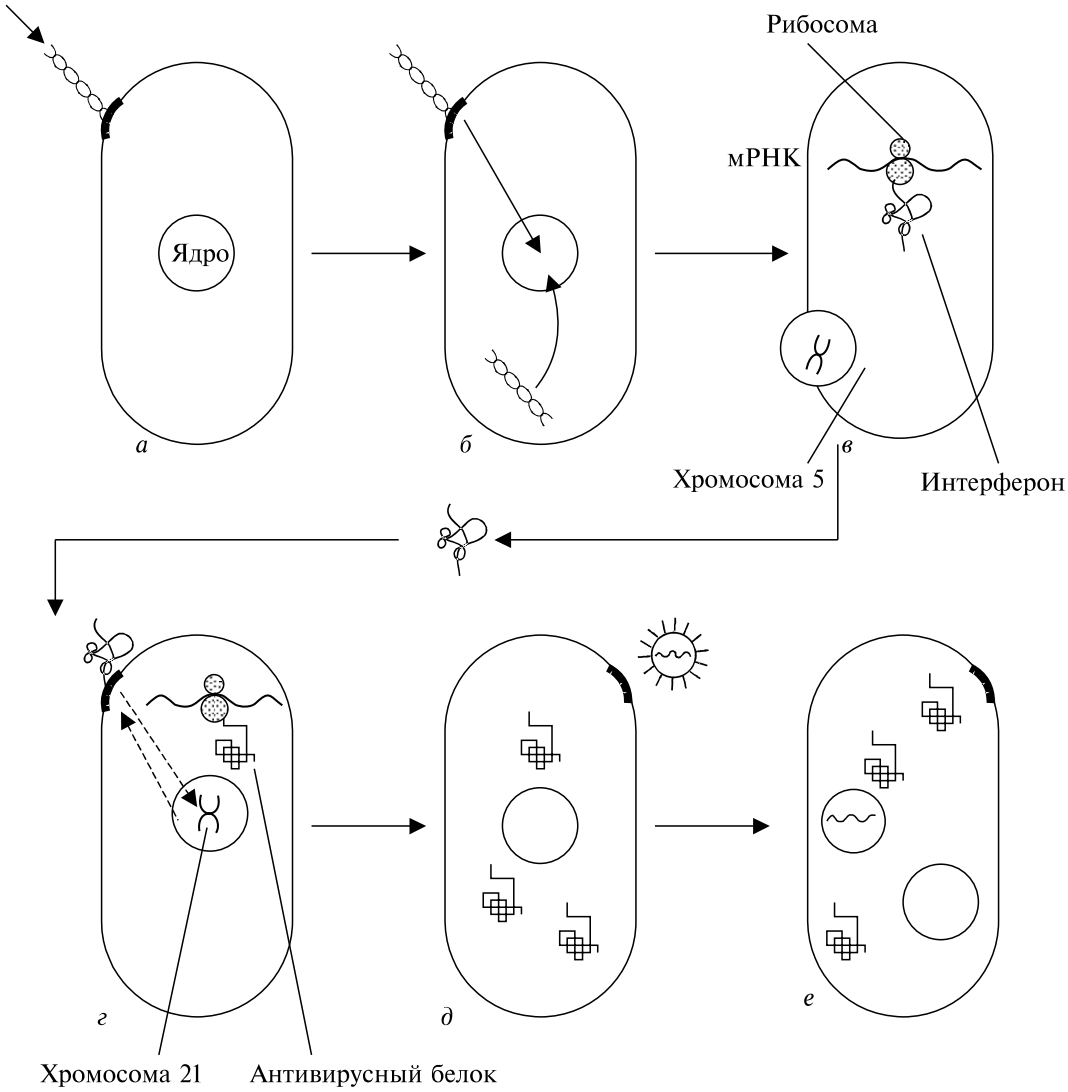


Рис. 2.4. *Схема предполагаемого механизма возникновения и действия интерферона. Двухспиральная вирусная РНК связывается с поверхностным рецептором клетки (а); входит в клетку вместе с рецептором или как таковая (б); двухспиральная РНК является индуктором, вызывающим на хромосоме 5 синтез иРНК, на основе иРНК возникает молекула интерферона (в), которая выводится из клетки в окружающую среду. Освободившийся интерферон связывается с белковыми рецепторами поверхности других клеток, которые кондированы хромосомами (г). Эти или другие хромосомы обеспечивают появление иРНК, на основе которой синтезируется противовирусный белок, защищающий клетку (д). Если эта клетка подвергается воздействию другого вируса (связывается с ее поверхностью или проникает внутрь ее), то он не сможет погубить эту клетку, так как противовирусные белки блокируют синтез РНК или белков вириона (е).*

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

с помощью которых вирусная частица осуществляет контроль над функцией структур, производящих синтез белков и нуклеиновых кислот, и индуцирует на них синтез собственных вирусных макромолекул. Неизвестен и механизм, благодаря которому вирусные частицы так меняют метаболизм клетки, что это приводит к ее гибели. Одно из объяснений этого основывается на представлении о появлении вирусного белка, отвечающего за высвобождение лизосомных ферментов, которые, выходя в цитоплазму, разрушают структуры цитоплазматической мембраны. Дефекты, образующиеся в мембране, облегчают выход из клетки вновь образованных вирионов и способствуют гибели пораженной клетки. Подробности описаны в специальных монографиях.

Пораженная клетка для защиты от вирусов использует особые белки, которые в своей массе получили название «интерферон». Речь идет о группе соединений гликопротеидной природы, имеющих молекулярную массу от 12 000 до 16 000, которая зависит от типа вируса и типа пораженной клетки. Олигосахаридный компонент, присутствующий в их молекулах в количестве 15–20 %, видимо, не обладает противовирусной активностью. Интерферон ингибирует репликацию ряда ДНК- и РНК-вирусов. Первичным местом реакции является клеточная мембрана, располагающая специфическими рецепторами для интерферона. Интерферон возникает в клетках, пораженных вирусом, в то время, когда в клетке начинается транскрипция вирусных РНК, например мРНК. Его синтез индуцируется нуклеиновыми кислотами вируса. На пораженную клетку интерферон не оказывает никакого защитного действия, но он может защищать соседние клетки. Интерферон после синтеза выходит в межклеточное пространство и связывается рецепторами соседних клеток. Рецепторы имеют ганглиозидную природу, а их активный центр — гликопротеидную. Механизм действия объясняется изменениями свойств поверхностной мембраны клеток после их связывания с интерфероном. Предполагается, что после связывания интерферона с рецептором мембраны индуцируется синтез по меньшей мере трех ферментов, которые в активной форме способны препятствовать репликации вируса. Их активация происходит только под воздействием двухтяжевой РНК. В результате этого при отсутствии вирусной инфекции не происходит ингибирования синтеза белков и нуклеиновых кислот (рис. 2.4).

В настоящее время источником интерферона являются лейкоциты и фибробласты человека, так как речь идет о видоспецифичном белке. Гетерологичные препараты не были эффективными. Если бы удалось получить это вещество в очень больших количествах, то его можно было бы использовать для профилактики вирусных заболеваний.

2.1.5. Эндогенные, экзогенные патогены и функциональная роль реакции воспаления

Воспаление — это неспецифичная, патогенетически единая, многокомпонентная биологическая реакция, которая формируется in vivo в ответ на нарушение чистоты внутренней среды многоклеточного организма (межклеточный и внутрисосудистый пулы), появление в ней эндогенных афизиологичных или патологических инфекционных компонентов — патогенов. Авто-

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

ры, характеризуя постоянство внутренней среды, используют термины «гомеостаз» и «нарушение гомеостаза»; эти понятия, мы полагаем, значительно более широкие, чем понятие «чистота». Гомеостаз — это содержание субстратов и катаболитов (аминокислоты, глюкоза, НЭЖК, лактат, мочевина), которые могут меняться в значительной степени [Саркисов Д.С., 1992].

Количественные изменения субстратов и катаболитов не противоречат определению «чистота внутренней среды», лишь бы в ней не было афизиологичных (эндогенных) или патологических, инфекционных (экзогенных) патогенов, которые с целью защиты организма необходимо убирать. Воспаление — синдром неспецифичной защиты хозяина — host defence, при котором in vivo происходит активация многокомпонентной реакции многоклеточного организма. Мы полагаем, что биологическая реакция воспаления поддерживает чистоту внутренней среды.

Асептичное воспаление, которое протекает почти постоянно, имеет цель сохранить чистоту внутренней среды и защитить от эндогенных патогенов, таких как:

а) молекулы белка, которые из цитозоля вышли в межклеточную среду, лимфоток и кровь при нарушении целостности мембраны клеток разных органов, в частности при инфаркте миокарда (креатинкиназа — КК, лактатдегидрогеназа — ЛДГ, миоглобин и тропонины); при системной красной волчанке и ревматоидном артрите;

б) комплексы антиген—антитело, формирующиеся в кровотоке при действии экзогенных патогенов (иммунные комплексы) или эндогенных патогенов (аутоиммунные комплексы); все иммунные комплексы, сформированные во внутрисосудистом пуле, являются, по нашему мнению, вторичными эндогенными патогенами и подлежат удалению;

в) макромолекулы белка, физиологичные компоненты сыворотки

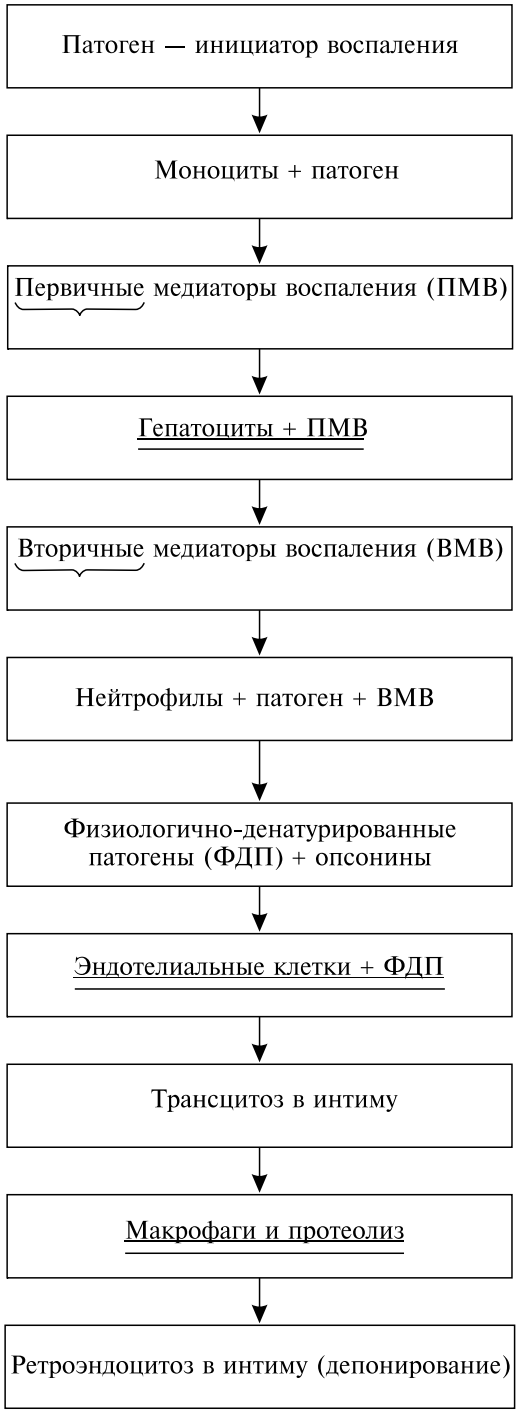


Рис. 2.5. *Схема процесса воспаления.*

крови, например аполипопротеины, которые, имея афизиологичную конформацию (пространственная, стерическая форма молекулы), не являются физиологичными компонентами сыворотки крови.

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

Септическое воспаление, которое развивается существенно реже, имеет целью сохранить чистоту внутренней среды организма и защитить хозяина от действия патологических инфекционных агентов: токсины — ЛПС, вирусы, хламидии, бактерии и паразиты. Это происходит путем инактивации, мобилизации и выведения экзогенных патогенов из внутренней среды организма.

Реакция воспаления формируется in vivo независимо от возраста и пола, в условиях активного иммунного статуса и иммуносупрессии, психической депрессии, дисфункции эндокринных органов и действия большинства лекарственных препаратов. Согласно устоявшемуся стереотипу, воспаление рассматривают как реакцию на экзогенные патогены, в первую очередь инфекционные (рис. 2.5). Однако мы полагаем, что чаще в организме формируется асептичное воспаление в ответ на появление во внутрисосудистом пуле внутренней среды эндогенных патогенов в результате деструкции клеток, нарушения конформации макромолекул или врожденных дефектов первичной структуры протеинов.

Таким образом, воспаление относится к филогенетически старейшим типам защитной реакции организма на различные повреждения и имеет целью устранение причины, локализацию повреждения, удаление поврежденных тканей с последующей регенерацией тканей или восстановлением тканей и их функций. Причина, вызывающая воспалительную реакцию, может носить биологический (бактерии, плесени, вирусы, паразиты), физический (излучение, травма), иммунологический (аутоиммунные заболевания), химический или метаболический характер (гипоксия, нарушение метаболизма). Поэтому далее мы приводим краткий обзорный анализ отдельных систем, участвующих в воспалительной реакции организма при политравме.

2.1.6. Механизмы воспалительной реакции

При развитии воспалительной реакции всегда взаимодействуют эндотелий, тромбоциты, лейкоциты, коагуляционная система плазмы и система комплемента. С учетом аутоагрессивного потенциала некоторых медиаторов, продуцируемых упомянутыми системами, необходимо, чтобы воспалительная реакция — как защитная реакция организма — протекала в темпе и объеме, соответствующих степени повреждения.

Важнейшее условие этого — целенаправленное взаимодействие между вышеуказанными системами. Дисрегуляция и делокализация являются решающими факторами развития аутоагрессивного воспаления. Основным средством межклеточных взаимодействий служат цитокины и адгезивные молекулы. Спектр адгезивных молекул на поверхности клетки зависит от того, активирована иммунокомпетентная клетка или нет. После активации клетки на ее поверхности начинается экспрессия иных адгезивных молекул по сравнению с молекулами в состоянии покоя; благодаря этому активированная клетка способна к новым контактам и может взаимодействовать с другими клеточными системами, что приводит во многих случаях к дальнейшему продуцированию различных типов цитокинов.

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation

Процессы активации клеток и усиления продукции цитокинов способствуют защите организма и желательны на начальных фазах воспаления, однако положительная роль этих процессов становится проблематичной в тот момент, когда степень активации перестает быть адекватной и когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс (чрезмерная экспрессия некоторых типов адгезивных молекул наблюдается, например, при иммунопатологических заболеваниях). Примером отрицательного влияния перепроизводства цитокинов является гиперпролиферация фибробластов и последующий фиброз тканей вследствие повышенной концентрации TGFβ — это типичный пример перехода воспалительного процесса в хроническое течение [Österreicher J. et al., 2000].

Модуляция протеолитическими энзимами активности α2-M приводит к снижению чрезмерно повышенных уровней TGFβ у пациентов с фиброзом [Necas E., 2000].

Каскад воспалительных реакций начинается с активации эндотелия (рис. 2.6). Сначала происходит вазоконстрикция, в которой кроме других медиаторов участвует тромбоксан A2, вырабатываемый активированными тромбоцитами. После краткой вазоконстрикции происходит вазодилатация, вызванная в основном NO, который продуцируется эндотелиальной NO-синтазой в ответ на стимуляцию эндотелия воспалительными цитокинами (TNFα, IL-1, IL-6, INFγ), фактором, активирующим тромбоциты (PAF), и брадикинином (который одновременно повышает сосудистую проницаемость и, таким образом, участвует в развитии отека).

Стимуляция эндотелиальных клеток вызывает, кроме того, экспрессию фосфолипидов на их поверхности. Отрицательно заряженные мембранные фосфолипиды во взаимодействии с фактором Виллебранда позволяют реализовать адгезию тромбоцитов. На поверхности стимулированных эндотелиальных клеток появляются адгезивные молекулы, которые делают возможными адгезию и последующий переход лейкоцитов в воспалительный очаг. Лейкоциты в физиологических условиях «скользят» по эндотелию; такое движение вызвано слабым взаимодействием между адгезивными молекулами на поверхности эндотелиальной клетки (селектины) и лейкоцита. Благодаря активации эндотелиальных клеток и последующей экспрессии адгезивных молекул другого типа — интегринов [LFA-1 (Lymfocyte Function Antigen), Mac-1 (Integrin 1 на поверхности макрофага), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule)] — происходят более прочное прилипание лейкоцитов и их последующее проникновение [опосредованное молекулой PECAM-1 (Platelet Endotelial Adhesion Molecule)] в очаг воспаления. Необходимо отметить, что активация эндотелия и экспрессия указанных адгезивных молекул, вызванная эндотоксинами, гистамином, тромбином, анафилатоксинами, простаноидами или PAF, происходят очень быстро (нарастание от секунд до минут) и продолжаются обычно в течение нескольких часов. Напротив, такой же процесс, начатый под влиянием воспалительных цитокинов, более медленный, так как речь идет о процессе, зависимом от синтеза белков, однако эффект такой активации продолжается до нескольких дней [Лысикова М. и др., 2004].

Повышение проницаемости эндотелия, вызванное его активацией, делает доступным субэндотелиально расположенный тканевый фактор (TF),

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления

который в комплексе с отрицательно заряженными фосфолипидами активирует плазматический фактор VII и через него фактор X (фактор Стюарта), что ведет к включению коагуляционной системы плазмы PCS (Plasmatic Coagulation System). Если эндотелий активирован воспалительными цитокинами (TNFα, IL-1β), то происходит экспрессия тканевого фактора прямо на поверхности эндотелия, что драматически продлевает быструю тромбогенную реакцию эндотелия. Альтернативный путь развития активации PCS (контактная активация) включает переход прекалликреина в калликреин, который отщепляет от кининогенов вазоактивный пептид брадикинин. Клю-

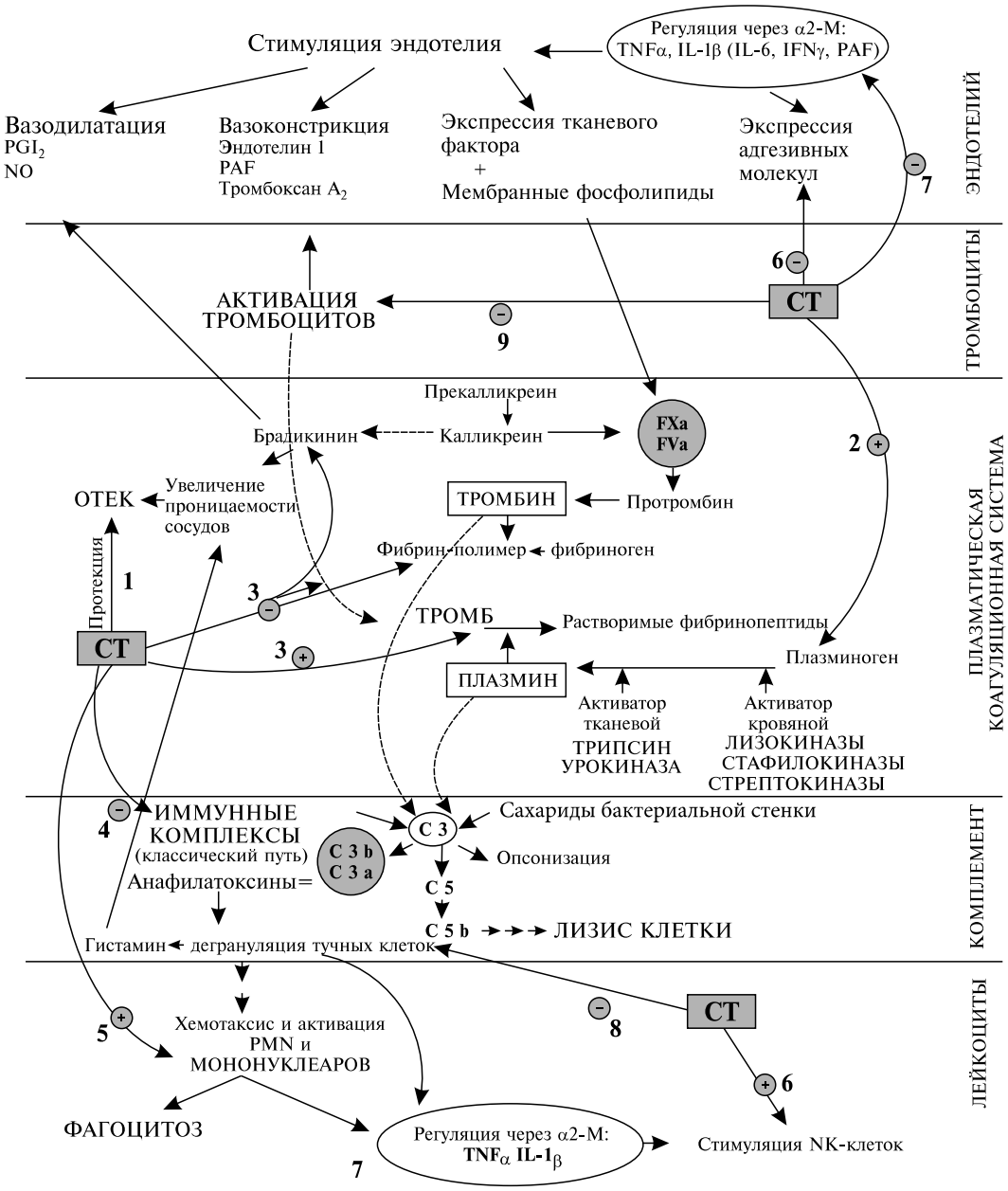


Рис. 2.6. *Механизмы воспалительного процесса и системная терапия (CT).*

1 — действие трипсина, химотрипсина; 2 — повышение концентрации плазминогена плазмы; 3 — снижение образования фибрина и повышение удаления уже образовавшихся тромбов; 4 — повышение клиренса иммунных комплексов, утрата способности иммунных комплексов активировать каскад комплемента; 5 — увеличение продукции цитокинов мононуклеарами, стимуляция гранулоцитов, стимуляция NK-клеток; 6 — снижение экспрессии адгезивных молекул; 7 — снижение уровня α2-макроглобулина; 8 — ингибирование дегрануляции мастоцитов; 9 — уменьшение активации тромбоцитов.

2.2. Molecular mechanisms

чевым элементом PCS является тромбин, который переводит растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин. Фибрин вместе с активированными тромбоцитами образует микротромбы. Тромбы в физиологических условиях в определенной степени лизируются плазмином, активированным в основном тканевым активатором плазминогена TPA (Tissue Plasminogen Activator), выделяющимся из стимулированных эндотелиальных клеток.

Действие цитокинов не ограничено ближайшим тканевым окружением — TNFα, IL-1 и IL-6 включают в воспалительную реакцию весь организм, вызывают так называемую реакцию острой фазы, которая проявляется в выходе большого количества лейкоцитов из костного мозга, синтезе белков острой фазы: С-реактивного белка (CRP), фибриногена, α2-M, α1-антитрипсина и некоторых составляющих комплемента. Клинически отмечаются повышение температуры тела и повышенная утомляемость.

Следующим шагом в воспалительной реакции организма является активация комплемента. Тромбин и плазмин, так же как полисахариды клеточной стенки бактерий, активируют комплемент так называемым альтернативным путем. Классический путь активации комплемента начинается с иммунных комплексов. Действие комплемента проявляется воспалительным, опсонизирующим и цитотоксическим эффектами. Цитотоксичность направлена в основном против грамотрицательных бактерий. Воспалительное действие определяют анафилатоксины, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток. Кроме того, анафилатоксины (компоненты C5b и C3b) обеспечивают активацию и хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов, которые обеспечивают защиту от микроорганизмов. Но макрофаги являются также и основными продуцентами TNFα и IL-1β, длительное чрезмерное влияние которых ведет к необратимому повреждению тканей. Чаще всего речь идет о капиллярах почечных клубочков (иммунокомплексные нефриты), суставах и коже (крапивница) и т.п.

Лейкоциты, которые попадают в очаг воспаления через эндотелий, кроме своих основных задач — фагоцитоза, представления антигена и продукции антител, также продуцируют воспалительные и противовоспалительные цитокины и поэтому играют главную роль во взаимосвязях между разными типами клеток, участвующих в воспалении.

Например, тучные клетки, ответственные за наступление реакции повышенной чувствительности немедленного типа, после стимуляции (например, аллергеном) дегранулируют и высвобождают наряду с другими физиологическими веществами сильные вазодилататоры — гистамин и серотонин, затем гепарин, метаболиты арахидоновой кислоты и цитокины TNFα и IL-4.

Th1-лимфоциты также регулируются цитокинами. Задачей вспомогательных Th1-лимфоцитов является взаимодействие с макрофагами, которым после фагоцитоза микроорганизма необходима стимуляция в форме цитокинов, продуцированных именно Th1 (в основном речь идет о INFγ и IL-2); только после такой активации запускаются бактерицидные механизмы внутри макрофага. И наоборот, активированный макрофаг на своей поверхности экспрессирует адгезивные молекулы (например, ICAM-1), которые во взаимодействии с IL-12 ведут к умножению соответствующего клона и дифференциации его в эффекторные Th1-клетки [Horejsi V., Bartunková J., 1998; Roep B.O. et al., 2002].

При иммунной реакции, связанной с В-лимфоцитами, которые после стимуляции антигеном превращаются в плазматические клетки и продуцируют антитела, необходимы контакт В-лимфоцита с адгезивной молекулой CD40 на поверхности Th2-лимфоцита и стимуляция цитокинами IL-4, IL-5 и IL-6.

Для защиты организма принципиально важен выбор правильного иммунного механизма. Инфекции, вызванные внеклеточными микроорганизмами, подавляются антителами (Th2-ответ), а внутриклеточные патогены — макрофагами (Th1-ответ). Этот выбор находится в прямой зависимости от концентрации двух цитокинов — IL-12 (продуцируется стимулированными макрофагами и дендритными клетками) и IL-4 (продуцируется базофилами и мастоцитами).

На макроскопическом уровне повреждения вследствие политравмы запускают механизмы развития синдрома полиорганной дисфункции (СПОД), связанные с изменением функций разных клеток. Эти функции сами по себе регулируются внешними и внутренними молекулярными механизмами по отношению к клеточной мембране. Таким образом, СПОД при политравме можно анализировать на многих уровнях, начиная с целого организма и кончая самыми маленькими молекулами. В связи с этим мы посчитали целесообразным следующим этапом представить обзор молекулярных механизмов.

2.2. Молекулярные механизмы

В данном разделе представлен обзор молекулярных механизмов на примере неповрежденной клетки, которые оказывают влияние как на клеточную структуру, так и на ее функцию. При этом взаимодействия, происходящие на цитоплазменной мембране неповрежденной клетки, рассматриваются как внешние или внутренние по отношению к клеточной мембране. Такое разграничение искусственно, поскольку взаимодействия на какой-либо стороне мембраны резонируют друг с другом, но несмотря на это, очень помогают анализу. Обмен информацией об изменениях, происходящих на одной стороне клеточной мембраны, вызывает изменения на другой стороне мембраны. Эта информация закодирована в специфических молекулах, и содержание этой закодированной информации зависит от самой молекулы, ее концентрации, ее расположения и подобных параметров других молекул, которые с ней взаимодействуют. Концентрация, в свою очередь, зависит от скорости синтеза и клиренса. Сложность молекулярного анализа превосходит любую компьютерную модель, и для ее понимания необходимо использовать несколько упрощающих предположений. В этом разделе внимание сосредоточено на показателях времени для обсуждения скоростей, с которыми молекулярные механизмы передают информацию и отвечают на воздействия.

2.2.1. Обзор молекулярных механизмов

За пределами клетки. Пространство за пределами клетки динамично, при этом множество сигналов устремляются к клеточным мембранам. Эти сигналы состоят из молекул небольших и средних размеров. Самые малень-

2.2. Molecular mechanisms

кие молекулы бывают заряженными и незаряженными. В свою очередь, небольшие заряженные элементы, такие как протоны, монатомные ионы и небольшие заряженные молекулы, например цвитерионовой аминокислоты, требуют наличия каналов и транспортных молекул для проникновения в клеточную мембрану. Небольшие незаряженные молекулы, такие как кислород, диоксид углерода CO_2, оксид азота NO, моноксид углерода CO и вода, диффундируют через клеточную мембрану.

Эти небольшие незаряженные молекулы являются не только «топливом» и конечными продуктами катаболизма, но и способствуют как краткосрочным, так и долгосрочным влияниям, оказываемым на клеточную массу. При долгосрочных влияниях, вызываемых, например, отсутствием кислорода, наблюдается тенденция к осуществлению сходных эффектов в каждой клетке вне зависимости от ее типа. Краткосрочные паракринные и аутокринные эффекты, к примеру, производимые индуцированным синтезом NO, способствуют наиболее скорым возможным изменениям в химических градиентах, что способствует созданию наиболее быстрой локальной сигнальной системы.

В общем эти маленькие диффундируемые газы моделируют каталитическую систему и систему производства энергии в пределах отдельных клеток. Они присутствуют везде, но в то же время их «нормальная» концентрация разная.

В противоположность этому концентрация небольших заряженных молекул строго регулируется. Протоны, ионы натрия, калия, хлорида и двууглекислой соли имеют небольшие расхождения с их нормальными концентрациями на обеих сторонах клеточной мембраны.

Каналы и насосы в пределах клеточной мембраны используются для создания и сохранения градиентов этих небольших заряженных ионов. В то же время химические градиенты крайне необходимы для разделения внешней и внутренней среды клетки.

Вся прочая информация, приходящая на цитоплазменную мембрану извне, должна трансдуцироваться. Механизмы трансдукции состоят из классов рецепторов, молекул, внедренных в цитоплазматические мембраны.

Рецепторы, которые преобразуют информацию, обычно сами не регулируют приток этой информации. Таким образом, скорость передачи информации определенным рецепторным молекулам является одним из основных определяющих факторов поступления информации. Скорость передачи каждого отдельного фрагмента информации в пределах сети информационных молекул не только строго регулируется, но и является определяющей в развитии шока и перехода в состояние СПОД.

Быстрее всего информация поступает из головного мозга. Определенная группа клеток-мишеней обеспечивает связь с головным мозгом посредством вегетативной нервной системы. Клетки-мишени экспрессируют рецепторы автономной информацией, так называемые адренергические и холинергические рецепторы. Эти рецепторы имеют несколько типов (например, α-адренергические и β-адренергические, никотиновые и мускариновые) и подтипы (β1, β2 и так далее), которые оказывают разное влияние в пределах одной клетки. При этом автономная нервная система интегрирует внезапное изменение клеточной информации, тогда как для СПОД характерно посте-

пенное разрушение автономной интеграции [Kraatz J. et al., 1998]. Механизм, лежащий в основе такой дезинтеграции, неизвестен.

Вторая часть наиболее быстро поступающей информации приходит из мессенжерных молекул, которые в целом называются гормонами. Молекулы высвобождаются из предварительно синтезированных резервов. Во всех случаях имеется «конститутивный» уровень таких гормонов, циркулирующих в плазме. Это тот уровень, который можно внезапно повысить, но очень редко можно снизить при получении специфического сигнала. По этой причине многие авторы, изучающие шок и СПОД, стали описывать вызванные стрессом изменения как «каскады». В то же время многие гормоны имеют парные противодействующие эффекты (например, инсулин и глюкогон), что позволяет причислить их к членам регуляторной сети. К другим молекулам в данном классе относятся гормон роста, гормоны щитовидной железы, инсулиноподобный фактор роста 1, кортизол. Эти информационные молекулы изменяют фенотип организма в целом, приспосабливая его к глобальной реакции на широкий спектр стрессовых состояний. Адаптация может быть медленной или быстрой в зависимости от механизмов трансдукции специфических рецепторов [Zeni F. et al., 1997].

В целом можно сказать, что информацию, поступающую к клеточным мембранам, удобно разделить на три общих класса. Во-первых, есть крайне срочная информация, например, опосредуемая автономной нервной системой, которая вызывает резкое увеличение и перераспределение кровотока. Во-вторых, есть промежуточная информация, например, передаваемая гормонами, которая, поступая в общую систему кровообращения и связывая рецепторы, вызывает быстрое изменение активности до этого существовавших молекул. В-третьих, для самой медленной информации необходимы изменения в генной экспрессии. В некоторых случаях такие реакции телеологически благоприятны, однако при повторном стимулировании предрасполагают к развитию СПОД [Kraatz J. et al., 1998; Ribeiro S.P. et al., 1995].

На клетке и внутри нее. Молекулы могут передавать информацию с помощью двух основных механизмов: путем связывания со специфическим лигандом или посредством диффузии через цитоплазменную мембрану. Лиганды — специфически связывающие молекулы (рецепторы), которые определяют клеточные эффекты. Подобно тому как никто не слышит падающее дерево в лесу, присутствие лиганда не имеет никакого значения, если нет рецептора, который его связывает. Таким образом, тканеспецифические реакции программируются посредством экспрессии рецепторов. Исключение представляют случайные рецепторы, которые преобразуют информационные сигналы, так как их лиганды обычно производятся локально и действуют паракринным или аутокринным образом.

Состояние клетки: дискретное и стохастическое (наиболее вероятное). Сети информационных молекул представляют собой сложный комплекс. Стохастическая природа клеточных реакций означает, что изменение информационного потока в клетку не может гарантировать возвращение клетки к прежнему, более благоприятному комплексу реакций.

Важность этого наблюдения можно понять на наиболее знакомом примере, приведенном Timothy G. Buchman [2002]: «Представим себе несколь-

ко сот машин (клеток) в гараже. Большинство из них занимают стационарное положение, припаркованы, неактивны, небольшое число из них движется вперед и еще меньшее число движется в обратном направлении. В любое время есть вероятность того, что некоторые автомобили из стационарного состояния перейдут в состояние движения вперед, имеется небольшая вероятность того, что некоторые автомобили, движущиеся вперед, остановятся и поедут назад, и так далее. Однако все эти состояния вполне приемлемы для всех машин, но как только эти машины движутся вместе по магистрали, возможные состояния очень отличаются теперь от прежних. Большинство едут на четвертой скорости, некоторые на третьей скорости, и хотя они могут немного изменить скорость, тем не менее присутствие соседних машин в большей или меньшей степени ограничивает их скорость. Каждая машина имеет определенную дискретную скорость, каждая машина изменяет скорость в пределах узкого диапазона, хотя в целом весь поток машин имеет примерно одинаковую среднюю стабильную скорость. Для того чтобы остановить весь поток машин, требуется довольно много времени и совместное действие многих машин.

Если какая-либо машина желает снизить скорость, то для этого требуется сложное и крайне целенаправленное маневрирование, включая поворот на другую дорогу и изменение определенной скорости. Смысл всего вышесказанного в том, что машины, которые движутся на большой скорости в общем потоке, имеют скорость и направление, которые не только дискретны, но и ограниченны, как и на месте парковки. Вероятность того, что какая-либо из машин теперь может безопасно вернуться в одно из трех состояний (т.е. медленное движение вперед, стационарное состояние парковки или медленное движение назад), крайне мала. Если поток машин очень плотный, то скорость движения вперед в потоке очень самоограниченна, и, например, торможение в группе должно быть выполнено в крайне организованном порядке, для того чтобы в конечном итоге оно оказалось безопасным».

Таким образом, состояние каждой клетки, что касается ее метаболических, синтетических и деградационных функций, отражает ту мгновенную информацию, которая поступает к клетке в сочетании с предыдущей динамикой существования клетки. Функционирование каждой клетки зависит от взаимообмена информационных молекул с непосредственным окружением. С учетом того, что каждая клетка способна производить примитивные и мощные защитные ответы на стресс (реакция на тепловой шок), наиболее логичным объяснением поддерживаемой клеточной дисфункции при СПОД является продолжающийся прием аномальной информации, предотвращающей восстановление обычной функции и реинтеграции.

Понимание того, что отдельный молекулярный механизм отвечает за рефрактерный СПОД, теперь представляется наивным, и для следующей серии попыток манипуляции клетками при СПОД необходимо будет считаться со многими другими типами информации, а также с их воздействием в течение разных промежутков времени и изменением экспрессии целых групп генов в специфическом порядке. Эти ключевые моменты, по-видимому, будут ведущими в исследованиях клинического течения СПОД в дальнейшем.

2.2.2. Апоптоз и воспалительный ответ

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки (ЗГК), является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей. Он происходит в устаревших или поврежденных клетках и необходим для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Наряду с этим известна существенная роль апоптоза в развитии ряда патологических состояний, таких как злокачественные новообразования, синдром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы и пр. [Israels L., Israels E., 1999; Nicholson D.W., Thornberry N.A., 2003; Strasser A. et al., 1997]. С 1885 г. по настоящее время апоптоз представляет собой предмет всестороннего и тщательного изучения. В конце XIX в. Флеминг [Flemming W., 1885] впервые описал явление, названное «хроматолизом». В 1972 г. Kerr и Wyllie [Kerr J.F.R. et al., 1972] предложили термин «apoptosis», используя греческое название «листопада». В последние годы этот процесс представляет интерес с позиций молекулярной биологии, биохимии и генетики.

Традиционно известно два пути гибели клеток: апоптоз и некроз (рис. 2.7). В противоположность последнему апоптоз происходит по определенному биохимическому и морфологическому стереотипу, независимо от причины, приводящей к началу этого процесса. В мембране клетки появляются пузырьки, затем сморщиваются органеллы и цитоплазма, происходит уплотнение хроматина ядра. Вслед за этим происходит фрагментация ДНК с образованием 180–200 частей, что является отличительным признаком апоптоза [Arends M.J. et al., 1990]. Образующиеся в результате этого фрагменты клетки («апоптозные тельца») стремительно поглощаются соседними клетками или местными макрофагами без воспаления и повреждения ткани [Savill J. et al., 1993; Savill J., Fadok V., 2000].

Если некроз всегда сопровождается высвобождением в окружающую ткань или в системный кровоток медиаторов воспаления, то апоптоз протекает без лейкоцитарной инфильтрации и перифокального воспаления [Галанкин В.Н., Токмаков А.М., 1991; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999]. Согласно исследованиям В.С. Новикова с соавт. [1996], существует ряд процессов, где клеточная гибель в основном происходит по типу апоптоза: устранение клеток в раннем онтогенезе, физиологическая инволюция и уравновешивание митозов в зрелых тканях и клеточных популяциях, процессы атрофии и регрессия гиперплазии, альтруистический суицид мутантных и пораженных вирусами клеток, клеточная гибель после слабого воздействия агентов, которые при массивном поражении могут вызывать некроз.

Механизм регуляции апоптоза очень тонкий и сложный. Несмотря на это, он представлен в полной мере у примитивных организмов и практически не менялся в процессе эволюции, что дает основание судить о фундаментальной физиологической роли апоптоза в выживании клетки. Впервые о генетической регуляции апоптоза стало известно из работ Steller H. и Ellis R. с соавт. по изучению круглого червя *Caenorhabditis elegans* [Ellis R.E. et al., 1991; Steller H., 1995]. Были обнаружены 14 генов (CED 1-14), отвечающих за регуляцию программированной клеточной смерти в процессе развития

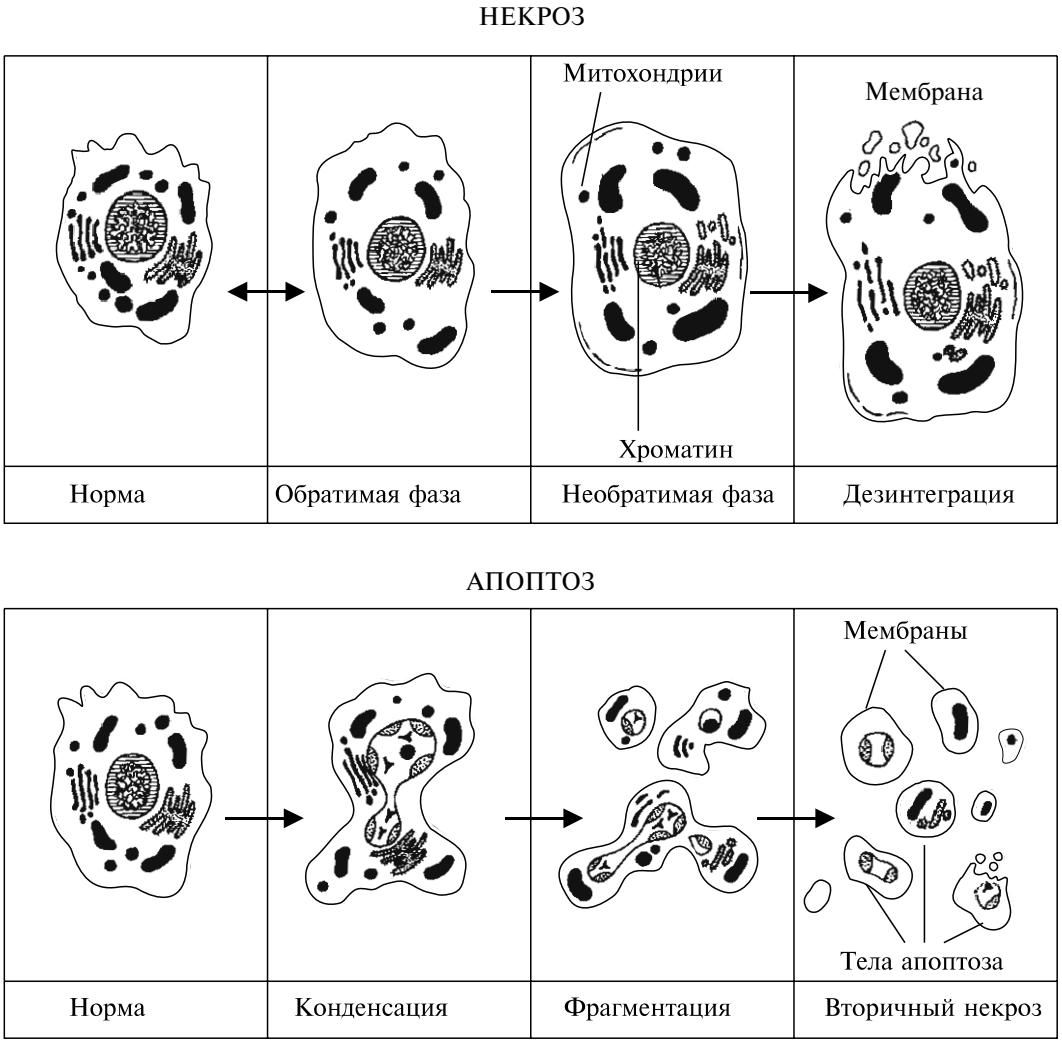


Рис. 2.7. *Сопоставление этапов гибели клеток по типу некроза и апоптоза.*

C. elegans, два из которых (CED-3 и CED-4) регулировали синтез индукторов апоптоза, один (CED-9) отвечал за торможение апоптоза и, как минимум, 6 генов кодировали белки, участвующие в поглощении апоптозных клеток. Процесс гибели клетки состоит из 4 отдельных стадий: начальной, эффекторной, стадии деградации и поглощения. Запуск и регуляция начальной фазы представляют собой очень сложный и запутанный механизм. Если проапоптозные сигналы преобладают над антиапоптозными, то клетка автоматически переходит в эффекторную стадию, в которой она «приговаривается» к смерти. Стадия деградации представляется типичными морфологическими и биохимическими изменениями, является неуправляемой и необратимой [Steller H., 1995]. В конечной стадии активизированные фагоциты поглощают апоптозные тельца [Savill J. et al., 1993]. Нарушение регуляции каждой фазы может привести к развитию патологического процесса.

Апоптоз регулируется комплексом биохимических, молекулярных, генетических факторов, большинство из которых полностью не изучены. В конечном счете ЗГК является результатом баланса про- и противоапоптоз-

2.2. Молекулярные механизмы

ных факторов. К наиболее важным регуляторам этого процесса относятся рецепторы гибели клетки, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, отдельные опухоль-подавляющие гены (рис. 2.8).

После получения сигнала к апоптозу в клетке происходит два последовательных «события»: первое — немедленное — в мембране (с участием рецепторов гибели) и второе — в течение нескольких часов, приводящее к уничтожению клетки, заключающееся в активации каскада внутриклеточных протеаз (каспаз).

Рецепторы гибели расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Эти сигналы подаются рецептор-специфическими лигандами, которые могут быть сцеплены с мембраной или находиться в растворимой форме (рис. 2.9). Взаимодействие лиганд—рецептор мгновенно привлекает к зоне интереса молекулы, преобразующие сигнал к апоптозу. Рецепторами гибели являются Fas (C95, APO-1), TNF-R (tumor necrosis factor receptor 1) и соответствующие им лиганды (Fas-лиганд и TNF-α) [Nagata S., Golstein P., 1995].

Fas-рецепторы (Fas-R) присутствуют на множестве клеток, в то время как Fas-L в основном расположены на Т-лимфоцитах. Основная функция Fas-регулируемого пути развития ЗГК заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. Это также необходимо для предупреждения воспаления в «иммун-

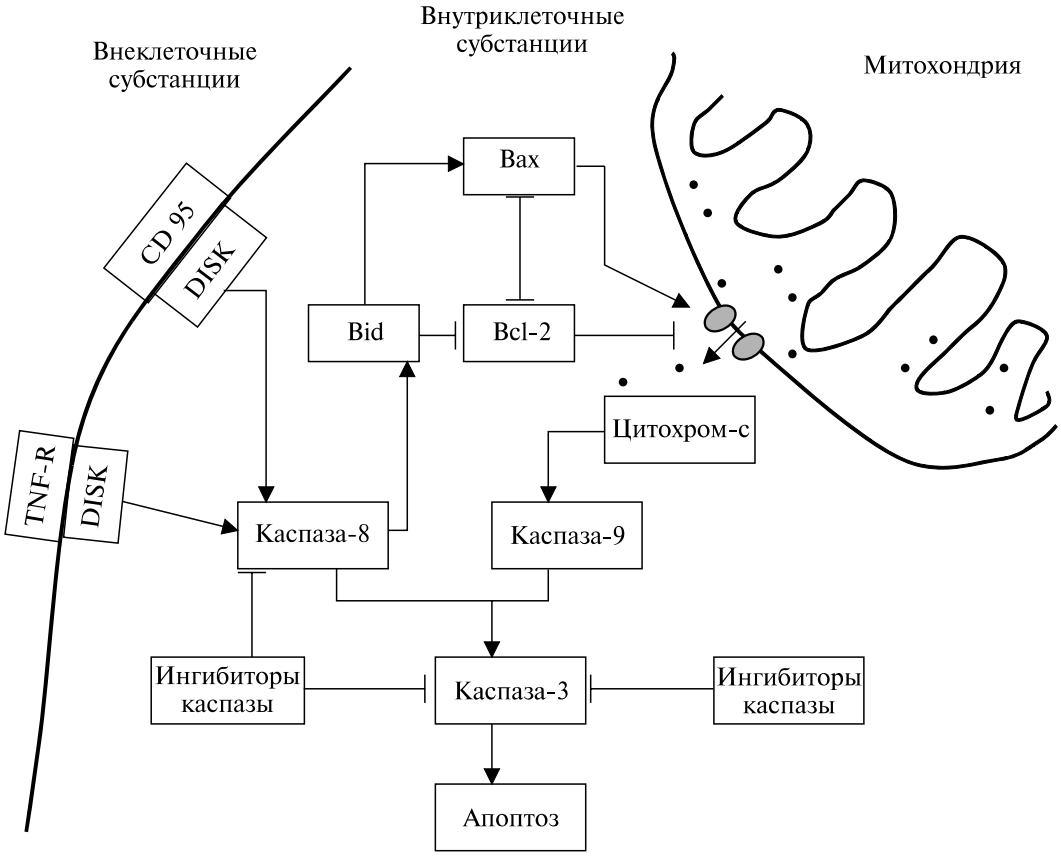


Рис. 2.8. *Внутриклеточная регуляция апоптоза посредством «киллерных протеаз». Различные каспазы могут селективно блокироваться ингибиторами каспазы. Кроме того, при модулировании апоптоза нейтрофилов эффективными представляются специфические вмешательства, направленные против проапоптозных членов семейства Bc1-2.*

2.2. Molecular mechanisms

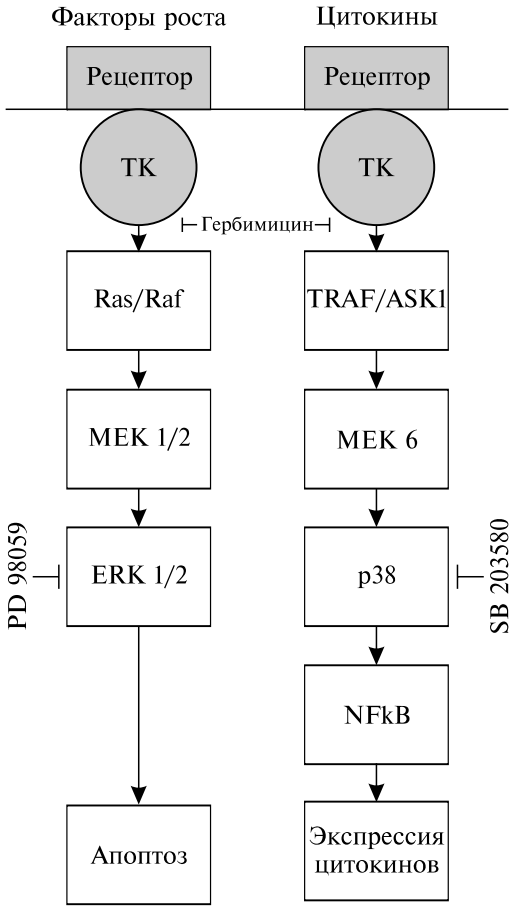


Рис. 2.9. *Пути сигнальной трансдукции, задействованные в регуляции апоптоза. В настоящее время in vitro исследования проходят разные ингибиторы тирозинкиназ; используются иммунокомпетентные клетки, а также проводятся эксперименты на животных (ТК-тирозинкиназа) по [Oberholzer A. et al., 2002].*

но-заинтересованных» тканях: глазах, мозге, гонадах и т.д., где экспрессия Fas-L также очень высока. Другой важной функцией указанного каскада является уничтожение клеток, инфицированных вирусом, или трансформированных клеток [Nagata S., 1997]. Мутации Fas-R или Fas-L вызывают пролиферацию лимфоидной ткани и развитие аутоиммунных заболеваний [Drappa J. et al., 1996]. При связывании Fas-L и Fas-R происходят тримеризация рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти [Nagata S., Golstein P., 1995]. Это приводит к мобилизации цитоплазменного белка FADD (Fas-associated death domain), который в последующем активизирует каскад каспаз, что в конечном счете приводит к гибели клетки [Boldin M.P. et al., 1996; Muzio M. et al., 1998]. Каждый элемент этого процесса очень жестко контролируется большим количеством соответствующих молекул [Thome M. et al., 1997; Yang X. et al., 1997].

TNF-α представляет собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию [Tartaglia L.A., Goeddel D.V., 1992]. После его связывания с TNF-рецепторами (TNF-R) происходит практически то же самое, что и при связывании Fas-R и Fas-L [Smith C.A. et al., 1994a], с той лишь разницей, что мобилизуется белок TRADD (TNF receptor-associated death domain) [Hsu H. et al., 1995]. Это, в свою очередь, приводит к усилению транскрипции фактора NF-kB и активатора плазминогена-1 (AP-1) [Hsu H. et al., 1996].

Помимо наиболее изученных Fas- и TNF-рецепторов обнаружен ряд других рецепторов гибели клеток: DR3 (death receptor 3), DR4, 5 и 6. Продолжается изучение роли этих соединений в иммунной регуляции и механизме апоптоза [Ashkenazi A., Dixit V.M., 1998].

Различные рецепторы гибели клетки активируют единую для всех тканей систему «казни» клетки — каскад каспаз, что в конечном итоге приводит к деградации клеток. Эти белки существуют в цитоплазме в виде проферментов с низкой каталитической активностью, но, будучи активированы один раз, они, как содержимое ящика Пандоры, вырываются на свободу и играют основную роль в начальной и эффекторной стадии апоптоза [Nicholson D.W., Thornberry N.A., 1997]. Каспазы принадлежат к классу цистеиновых протеиназ, ранее известных как ICE (interleukin-1β-converting enzyme). По своей структуре они сходны с производной гена CED-3 у

нематоды *C. elegans* [Fraser A., Evan G., 1996]. Каждая каспаза состоит из продомена и 2 субъединиц (большой ~20 кДа и малой ~10 кДа), которые после активации представляют собой тетрамер [Rotonda J. et al., 1996]. Каталитический отдел фермента имеет особую специфичность к субстрату, позволяющую ему разрывать связи как Asp-X пептида, так и, возможно, третичных структур субстрата.

Известно 13 разновидностей каспаз у млекопитающих, 11 из которых имеют аналоги у человека [Alnemri E.S. et al., 1996]. Каспазы могут быть объединены в несколько групп по их специфичности к субстрату и функциям [Humke E.W. et al., 1998; Thornberry N.A. et al., 1997]. Первую группу представляют «начальные» ферменты (каспазы 8, 9, 10), необходимые для начала и распространения сигнала клеточной гибели. Во вторую можно объединить аналоги CED-3 (каспазы 2, 3, 6, 7), которые вовлекаются в стремительный процесс расщепления структурных компонентов и элементов жизнеобеспечения клетки (например, PARP — поли-АДФ-рибоза-полимераза), участвующих в регуляции межгенных взаимодействий, восстановлении ДНК и ядерной мембраны (рис. 2.8). Также к этой группе относится и ряд ферментов, участвующих в ДНК-фрагментации [Bossy W.E. et al., 1998]. Третья категория каспаз (1, 4, 5 и 13), именуемых ICE-подобными, могут быть вовлечены в равной степени в процесс клеточной смерти и воспаления.

Подобно тромбо- и комплементообразованию, каскад каспаз действует по аутокаталитической схеме, значительно усиливая начальный сигнал к апоптозу. Этот процесс регулируется различными кофакторами (фактор-1 активации протеаз апоптоза — APAF-1), ингибиторами посттрансляционного уровня [Li P. et al., 1997; Uren A.G., 1998], «белок — белок» взаимодействием [Thornberry N.A., Lazebnik Y., 1998].

Еще одна группа протеаз, участвующая в ЗГК, относится к семейству сериновых протеаз. Наиболее значимой из них является протеаза — «гранзим В». «Гранзим В-префорин путь» является основным действующим звеном экзоцитоза гранул и механизма апоптоза с привлечением цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров и воздействием их на клетки-мишени ЗГК [Greenberg A.H., 1996].

Важную роль в жизнедеятельности и гибели клетки играют митохондрии, которые являются важнейшими клеточными органеллами. Считается, что они появились путем эндосимбиоза эукариотов и фиолетовых бактерий около 2 миллиардов лет назад [Margulis L., 1996]. Митохондрии являются основным действующим лицом в апоптозе и располагаются на вершине каспазного каскада [Zamzami N. et al., 1996]. Механизм их действия заключается в следующем:

а) высвобождении специфических белков, таких как цитохром С, которые активируют прокаспазу-9, связывая ее с APAF-1 (аналогом CED-4 у человека), тем самым запуская каспазный каскад [Kluck R.M. et al., 1997; Li P. et al., 1997];

б) нарушении транспорта электронов, что является ранним этапом ЗГК;

в) изменении редокс-потенциала клетки.

Реализация перечисленных процессов начинается с уровня митохондриальной мембраны, когда происходит разрушение ее наружной части, набухание матрикса и последующая потеря митохондриального трансмемб-

2.2. Molecular mechanisms

ранного потенциала (МТР) [Petit P.X. et al., 1996]. Несколько компонентов семейства Bc1-2, находящихся на уровне мембраны митохондрий, могут функционировать как поры после гомо- или гетеродимеризации, регулируя тем самым МТР [Antonsson B. et al., 1997; Gajewski T.F., Thompson C.B., 1996; Zamzami N. et al., 1996]. В исследованиях Kluck R.M. с соавт. [1997] и Kroemer G. [1997] было показано, что Bcl-2 напрямую или опосредованно препятствует высвобождению цитохрома С. Другой представитель семейства Bc1-2 может вызывать разрушение мембраны митохондрии, направляя процесс по каспазонезависимому пути [Green D.R., Reed J.C., 1998; Jurgensmeier J.M. et al., 1998].

Процесс клеточной пролиферации и выживания клеток поддерживается множеством протоонкогенов. Наиболее важные из них относятся к семейству Bc1-2. Принято выделять соединения, способствующие выживанию клетки (Bcl-2, Bcl-xl, Bag-1, Bik) и предрасполагающие к гибели клетки (Bax, Bak, Bad) [Green D., Kroemer G., 1998; Tsujimoto Y., Shimizu S., 2000]. Bcl-2 является структурным и функциональным аналогом CED-9 [Nagata S., Golstein P., 1995] и кодирует синтез мембраноассоциированного белка, расположенного на митохондриальной и перинуклеарной мембранах [Adams J.M., Cory S., 1998; Crompton M., 2000]. Роль этого соединения заключается в поддержании процессов клеточного выживания и пролиферации (рис. 2.8). Транслокация гена Bcl-2, приводящая к его гиперэкспрессии, впервые была описана при изучении В-клеточной лимфомы [Cleary M.L. et al., 1986; Tsujimoto Y. et al., 1985] и объясняла, по мнению авторов, неблагоприятный прогноз некоторых форм рака [Hague A. et al., 1994; McDonnell T.J. et al., 1992] и резистентность к химиотерапии [Fisher T.C. et al., 1993; Simonian P.L. et al., 1997].

Большое значение в регуляции ЗГК придается опухоль-подавляющим генам. Наиболее важным из них является p53. Его производная индуцирует клеточную гибель в качестве ответа на повреждение ДНК [Lowe S.W. et al., 1993]. Мутации этого гена вплоть до его потери встречаются в большинстве случаев злокачественных новообразований у людей [Pomerantz J. et al., 1998]. Активация p53 приводит или к апоптозу, или к остановке клеточного цикла [Di Leonardo A. et al., 1994]. Во втором случае происходит вовлечение в процесс множества регулирующих белков, таких как ингибитор p21 циклинзависимой киназы (Cdk) [Hansen R., Oren M., 1997] и продукта гена ретинобластомы (Rb) [Sherr C.J., 1996]. Мутации указанных белков приводят к атипичному клеточному росту, например развитию ретинобластомы у Rb-мутантных особей. Механизм влияния p53 на ЗКГ до конца не ясен, однако предполагается его триггерное влияние на транскрипцию специфических генов [Evan G., Littlewood T., 1998; Heimbrook D.C., Oliff A., 1998].

В последнее время большое внимание уделяется изучению апоптоза с точки зрения влияния его на различные патологические процессы. Развитие инфекционного воспаления связано с процессами торможения апоптоза. Существуют данные о способности некоторых вирусов и микроорганизмов вырабатывать вещества, похожие на естественные ингибиторы процесса клеточной гибели. Так, аденовирус синтезирует белок, похожий на Bc1-2, хламидии влияют на поступление в цитозоль митохондриального цитохрома С, *Toxoplasma gondii*, проникая в клетку, делает ее устойчивой к различным медиаторам апоптоза и т.д. [Nash P.B. et al., 1998; Perfettini J.L. et al., 2002].

2.2. Молекулярные механизмы

Особая роль в регуляции процессов клеточной смерти принадлежит оксиду азота (NO). Известно, что NO обладает провоспалительным эффектом и воздействует на иммунную систему [Liaudet L. et al., 2000; Singh V.K. et al., 2000; Zamora R. et al., 2000]. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют об участии оксида азота в ЗГК [Bauer G., 2000; Li J., Billiar T.R., 2000]. Hortelano S. с соавт. [1999] показали, что NO усиливает потенциал мембраны митохондрий и изменяет химическую структуру цитохрома С. В результате этого происходит повреждение структуры цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что, в свою очередь, активирует каспазу-3.

In vitro показано разрушающее действие оксида азота на клеточную ДНК [Nitsch D.D. et al., 1997]. In vivo гистохимические исследования почек при тяжелой рефлюкс-нефропатии выявили значительное нарастание интенсивности апоптоза в проксимальных канальцах, где наиболее выражена экспрессия iNOS [Chertin B. et al., 2002]. Это свидетельствует о действии iNOS и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, в качестве триггерного механизма развития апоптоза, что приводит к атрофии канальцев и потере функционирующей массы почечной паренхимы при pH. С другой стороны, существует мнение об антиапоптозном эффекте оксида азота. Согласно этим исследованиям [Mannick J.B. et al., 1999], оксид азота стабилизирует каспазы, препятствуя их активации и блокируя Fas-индуцированный путь развития ЗГК.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и синдром полиорганной дисфункции (СПОД)

Теория о том, что апоптоз способствует полиорганной дисфункции (ПОД), первоначально сформулирована Р. Боуном [Bone R.C., 1996]. Выдвигался аргумент, свидетельствующий о том, что определенные иммуномодулирующие факторы, которые присутствуют в большинстве случаев ССВР, могут способствовать генерализованному системному увеличению объема клеточного апоптоза, который, в свою очередь, отвечает за органную недостаточность при СПОД. Поскольку ССВР по своей сути является нарушением баланса между про- и противовоспалительной иммунной активностью, индуцирование (или даже ингибирование) апоптоза, имеющего место при ССВР, является несоответственным и, в конечном итоге, более аутотоксичным, чем благотворным, явлением. Было показано, что некоторые специфические патофизиологические состояния, которые сложным образом связаны с ССВР и началом развития СПОД, дифференциально модулируют скорость апоптоза в клетках органных тканей и их соответствующих эндотелиальных инфраструктурах:

1) увеличение про- (ФНО, ИЛ-1β, интерферон-γ (ИФН-γ), ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-10) цитокинов;

2) повышение уровней глюкокортикоидов после стимуляции коры надпочечников;

3) увеличение производства реактивного кислорода, связанное с ишемией/реперфузией и состояниями низкой перфузии ткани;

4) наличие продуктов бактериальных стенок в большом круге кровообращения [Papthanassoglou E.D.E. et al., 2000].

Увеличение про- и противовоспалительных цитокинов

Время полураспада циркулирующего ФНО у людей 14–18 мин. У здоровых людей его плазменные уровни редко превышают 35 пг/мл, а концентрации, которые немного выше данного уровня, играют определенную роль в пролиферации, дифференциации и регуляции взаимодействия цитокинов [Ming W.J. et al., 1987; Sugarman B.J. et al., 1985]. Поэтому при таких уровнях ФНО индуцирует механизмы тканевого ремоделирования, воспаления и цитотоксичности. Однако эти биологические эффекты со стороны ФНО осуществляются только тогда, когда занято 5–10 % рецепторов ФНО на клетках. И именно по этой причине наблюдаются обширное повреждение и дисфункция тканей, которые отчасти связаны с апоптозом. Кроме того, апоптозные эффекты ФНО-α могут быть усилены воздействием ИФН-γ [Selleri C. et al., 1995] и опосредованы оксидом азота [Sarih M. et al., 1993], так как эти вещества присутствуют при ССВР в больших количествах.

ИЛ-1β является цитокином с мощными провоспалительными свойствами. ИЛ-1 присутствует в двух формах: ИЛ-1α и ИЛ-1β, которые производятся макрофагами, моноцитами и в меньшей степени клетками других типов. Оба этих ИЛ распознаются равным образом рецептором ИЛ-1, но ИЛ-1β — более доминирующая форма in vivo. У здоровых людей уровни ИЛ-1β остаются ниже 60 пг/мл при периоде полураспада 6–10 мин. Внутривенное введение его мышам 10–100 нг/мл приводит к лихорадке, нейтрофилии и повышению синтеза белков острой фазы [Dinarello C.A., 1991]. Высокие уровни индуцируют гипотензию, лейкопению, тканевое повреждение, т.е. ССВР/СПОД-подобные состояния. Провоспалительные эффекты ФНО и ИЛ-1 кумулятивны, они стимулируют выработку других цитокинов, что указывает на их вероятную роль в большинстве системных эффектов, свойственных ССВР.

Клеточный апоптоз, опосредуемый глюкокортикоидами

Стрессовая реакция, связанная с ССВР/СПОД, приводит к повышению уровней циркулирующих глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды индуцируют апоптоз в лимфоцитах [Smith C.A. et al., 1994б] и незрелых тимоцитах (вероятно, посредством рецептора глюкокортикоидов) [Schwartzmann R.A., Cidlowski J.A., 1994], а также предотвращают апоптоз нейтрофилов [Perrin-Wolff M. et al., 1994; Liles W.C. et al., 1995].

Активные формы кислорода (АФК) и апоптоз

АФК, такие как H_2O_2, O_2- и OH-, широко производятся в биологических системах, а их повышенные уровни являются одним из характерных признаков ССВР/СПОД. Окислительный стресс в ответ на различные внешние стимулы задействован в активации транскрипционных факторов и индукции апоптоза. Свободные радикалы кислорода индуцируют изменения в последовательности ДНК в форме мутаций и генной амплификации, которые могут запустить запрограммированную смерть различных видов клеток млекопитающих: гепатоцитов [Kanno S. et al., 1999], клеток сосудистых гладких мышц [Li P.F. et al., 1999], первичных клеток щитовидной железы [Vitale M.

et al., 2000], HL-60 клеток [Katshinski D.M. et al., 2000], эндотелиальных клеток [Dimmler S., Zeiher A.M., 2000], PC12 [Zhon L.J., Zhu X.Z., 2000] и мезангиальных [Bohler T. et al., 2000] клеток.

Оксид азота (NO) является реактивным радикалом, уровень которого также увеличивается после травмы и сепсиса [Ochoa J.B. et al., 1991], индуцируемым ЛПС [Stoclet J.C. et al., 1993]. NO задействован в индуцировании апоптоза клеток многих типов, включающих тимоциты, нейтрофилы и эндотелиальные клетки [Fehsel K. et al., 1995]. Он может быть также задействован в ФНО-опосредуемом апоптозе [Larrick J.W., Wright S.C., 1990].

Продукты стенки бактерий и апоптоз

В клинических условиях продукты стенок бактерий остаются наиболее часто встречаемыми и мощными экзогенными медиаторами воспаления. Более всего среди них выделяется липополисахарид (ЛПС/эндотоксин) — один из составляющих внешнюю стенку грамотрицательных бактерий. В огромном числе исследований на животных было показано, что применение ЛПС (внутривенно или интраперитонеально) приводит к возникновению клинического синдрома, подобного ССВР/СПОД, конечный результат которого — шок или смерть.

Со структурной точки зрения, ЛПС состоит из сильно законсервированной активной половины липида А, окруженного олигосахаридами посредством О-сторонней цепи, которые погружены во внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий. Он взаимодействует с множеством клеточных типов посредством рецепторов CD14, CD11/18 и колоколоподобных (Toll-like) рецепторов 2 и 4. Для использования CD14 при стимуляции клеток необходимо присутствие липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) в сыворотке. Он усиливает клеточные реакции на ЛПС, являясь врожденным защитным устройством, созданным для активации иммунной системы даже в присутствии незначительных объемов эндотоксина. CD14 также присутствует в сыворотке и участвует во всех фазах ЛПС-индуцированного ССВР в силу своей способности индуцировать ЛПС-чувствительность в клетках, в которых отсутствуют рецепторы CD14, т.е. в эндотелиальных клетках. ЛПС индуцирует активное высвобождение ФНО и ИЛ-1 из макрофагов посредством активации p38 (38 kDa), являющегося одним из белков члена семейства митогенактивированных белковых (МАБ) киназ. Обнаружено, что определенное число продуктов грамотрицательных и грамположительных бактерий могут инициировать ССВР-подобное состояние на моделях животных и вызывать ЛПС-подобные эффекты в экспериментах in vitro. Это говорит о том, что ЛПС является только одной из множества молекул, которые опосредуют бактериальный сепсис [Han J. et al., 1994].

Bingisser R., Stey C., Weller M. и др. [1996] показали, что ЛПС в четыре раза усиливают апоптоз в альвеолярных макрофагах в динамике СПОД, тогда как наиболее сильные эндогенные регуляторы ССВР/СПОД (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ГМ-КСФ, ИФН-γ и т.д.) не способны усилить апоптоз альвеолярных макрофагов.

Во многих исследованиях, посвященных ССВР/СПОД, подтверждена важнейшая роль ЛПС в системных эффектах, наблюдаемых как при грам-

отрицательном сепсисе, так и, однако в меньшей степени, при асептическом воспалении, т.е. при травме, панкреатите. В некоторых публикациях показано, что органная недостаточность, возникающая после эндотоксемии, не связана с ЛПС-индуцированным апоптозом или что апоптоз, возникающий после эндотоксемии, не зависит от ЛПС [Hiramatsu M. et al., 1997; Bohlinger I. et al., 1996]. Однако таких исследований меньшинство. Большая же часть работ ясно указывает на то, что ЛПС, используемый in vivo, оказывает существенное влияние на клеточный апоптоз и органную недостаточность.

В исследовании R.S. Hotchkiss и др. [2000] показано быстрое начало апоптоза интерстиционального эпителия и лимфоцитов у больных с тяжелой травмой и шоком. При этом во время операции были получены результаты исследования интерстициальной ткани 10 больных с острой травмой, которые сравнили с пробным материалом 6 больных, подвергшихся элективной операции на кишечнике. Обширный очаговый апоптоз криптового эндотелия и лимфоцитов отмечали у большинства травмированных больных, при этом степень тяжести травматического повреждения коррелировала со степенью апоптоза [Hotchkiss R.S. et al., 2000]. Апоптоз тканевых лимфоцитов был связан с выраженным снижением популяции лимфоцитов у 9 из 10 травмированных больных. Сделан вывод о том, что апоптозная потеря клеток интерстициального эпителия может предрасполагать к бактериальной транслокации и что повышенный апоптоз лимфоцитов может нарушать иммунологическую защиту.

В другой работе эти же авторы изучали полиорганную апоптозную смерть клеток у больных с сепсисом, шоком и СПОД [Hotchkiss R.S. et al., 1999]. Было проведено проспективное исследование 20 больных, умерших от СПОД; результаты сравнивались с результатами, полученными в контрольной группе из 16 критических больных без сепсиса. Оценка апоптоза проведена в окрашенных гематоксилин-эозином (ГЭ) пробах с использованием деоксиуридинтрифосфатной метки (TUNEL) и гелевого электрофореза ДНК. Апоптоз у септических больных обнаружен в ГЭ-окрашенных пробах селезенок в 56,3 % случаев, ободочных кишок — 47,1 % и подвздошных кишок — 27,7 %. Наблюдались обширная деплеция популяции лимфоцитов в белой пульпе селезенки и выраженная лейкоцитопения у 75 % больных со СПОД, что являлось косвенными признаками увеличенного апоптоза. ГЭ-окрашивание тканей несептических больных показало низкие скорости апоптоза. Иммуногистохимическое окрашивание активной каспазы-3 показало выраженное достоверное повышение активности у септических больных по сравнению с несептическими. Авторы, проводившие данное исследование, утверждают, что оно было наиболее обширным гистопатологическим исследованием, выполненным на сегодняшний момент среди больных, умирающих от сепсиса. Учитывая все это и принимая во внимание проведенный нами обзор литературы, можно сказать, что данная работа должна быть основной отправной точкой для дальнейших исследований. Эта работа является единственным самым значительным источником данных [Hotchkiss R.S. et al., 1999], доказывающим важную роль изменения апоптоза при СПОД. Однако здесь не указывается, является ли апоптоз благоприятным или пагубным для хозяина в данных условиях, что остается большой дилеммой для буду-

2.2. Молекулярные механизмы

щих исследований возможного терапевтического модулирования апоптоза при лечении ССВР/СПОД.

Таким образом, апоптоз, или запрограммированная гибель клетки, является естественным физиологическим процессом, представляющим собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей, необходимый для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Апоптоз регулируется комплексом генетических, молекулярных, биохимических факторов, наиболее важными из которых являются рецепторы гибели клеток, каспазы, митохондрии, семейство Bcl-2 протоонкогенов, отдельные опухольподавляющие гены.

Наряду с этим известна роль апоптоза в ряде патологических состояний, таких как злокачественные новообразования, синдром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы.

Необходимо признать, что в настоящее время имеется мало подтвержденных результатов в поддержку широкого распространения клеточного апоптоза у больных с ССВР/СПОД (рис. 2.10) [Yamada Y. et al., 1998; Hotchkiss R.S. et al., 2000; Hotchkiss R.S. et al., 1999]. Необходимо больше сведений, подтверждающих данное явление. Внутренняя сложность процесса ССВР/СПОД у людей говорит о том, что для появления эффективных стратегий лечения необходимы многоуровневый подход, учитывающий про- и антиапоптозные механизмы, зависимые от специфических клеток и состояний органов, а также от клинического состояния каждого конкретного больного. Самые последние работы показывают обширную органонаправленную апоптозную активность при ССВР/СПОД. Поэтому фундаментальным вопросом может быть: является ли СПОД результатом массивного клеточного апоптоза, или массивный клеточный апоптоз является результатом СПОД?

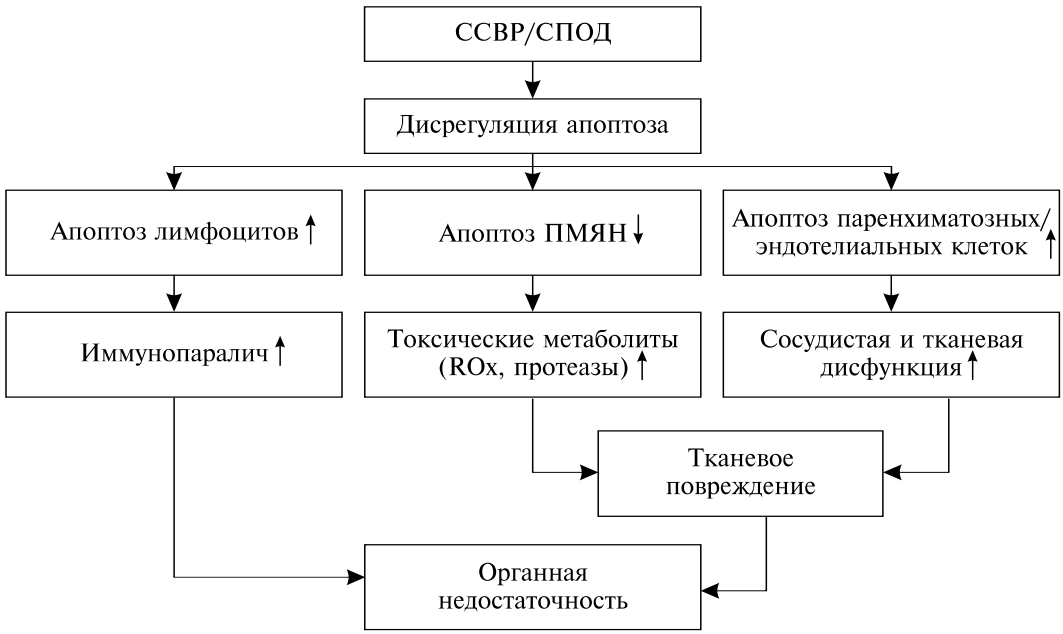


Рис. 2.10. *Синдром системной воспалительной реакции / Синдром полиорганной дисфункции (ССВР/СПОД) вызывает дисрегуляцию запрограммированной клеточной смерти. Усиление апоптоза лимфоцитов приводит к недостаточности специфического иммунитета. Снижение апоптоза нейтрофилов ведет к аккумулированию активированных нейтрофилов и высвобождению токсических метаболитов, в то время как апоптоз эндотелиальных и паренхимальных клеток вызывает тканевое повреждение и органную недостаточность ПМЯН — полиморфноядерных нейтрофилов.*

2.2.3. Белки теплового шока

Когда клетки подвергаются воздействию разнообразных стрессов, тогда активизируется целый ряд защитных механизмов. Реакция теплового шока (РТШ) (heat shock response, HSR) является одним из наиболее примитивных защитных механизмов, присутствующих во всех эукариотических клетках, включая воспалительные клетки и их мишени. Такой новый цитозащитный ответ характеризуется экспрессией и синтезом группы белков, названных белками теплового шока (БТШ) (heat shock protein, HSP) (рис. 2.11). Хотя имеется очень много пробелов в нашем понимании регуляторных из-

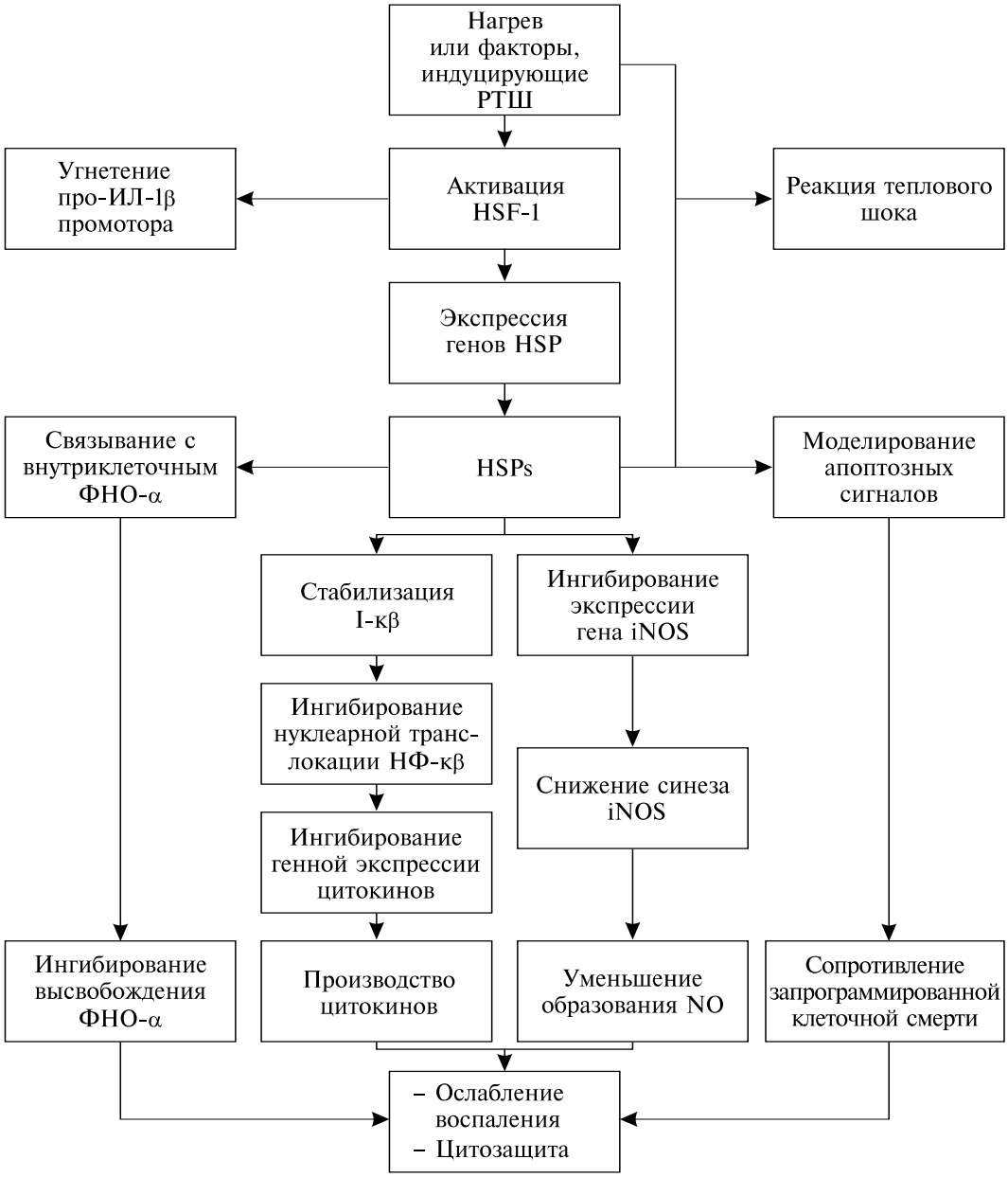


Рис. 2.11. *Схема гипотетических механизмов, посредством которых реакция теплового шока (РТШ) может быть цитозащитной при сепсисе и СПОД.*

HSF-1 — фактор-1 теплового шока; HSPs — белки теплового шока; I-κβ — ингибиторный белок-κβ, ИЛ-1β — интерлейкин-1β; НФ-κβ — нуклеарный фактор-κβ; iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота; NO — оксид азота; ФНО-α — фактор некроза опухоли α.

менений, управляющих данной стрессовой реакцией и механизмами защиты, определенное число проведенных в последнее время исследований говорит о том, что данная естественная цитозащитная реакция может представлять новую терапевтическую стратегию для лечения таких жизнеугрожающих воспалительных состояний, как сепсис и синдром полиорганной дисфункции (СПОД) при политравме. Поэтому мы сочли целесообразным представить в этом разделе краткий обзор литературных сведений, касающихся взаимоотношений между БТШ и сепсисом или СПОД, а также обсуждение возможных механизмов, посредством которых БТШ могут выполнять защитную роль при политравме.

2.2. Молекулярные механизмы

Реакция теплового шока и белки теплового шока

Белки теплового шока получили свое название на основании ранних наблюдений их синтеза в слюнных железах дрозофилл в ответ на температуры, превышающие нормальные значения [Rittosa F., 1962; Tissieres A. et al., 1974]. Это явление было впервые названо реакцией теплового шока (РТШ), хотя в настоящее время предпочитают использовать термин «стрессовая реакция», поскольку в ряде исследований показано, что эта реакция может быть вызвана не только тепловым шоком, но и многими клеточными стрессами. Эти стрессы включают в себя аноксию, ишемию/реперфузию, радикалы кислорода, тяжелые металлы, токсические химические вещества (арсенит натрия и этанол), некоторые лекарственные препараты (салицилаты и d-диэтиламид лизергиновой кислоты, ДЛК), аналоги аминокислот и вирусные или бактериальные инфекции [Nover L., 1991]. Стрессовая реакция характеризуется целым рядом клеточных изменений, включая морфологические изменения в ядре и нуклеолях. Еще одним характерным следствием стрессовой реакции является преимущественная транскрипция и последующая транслокация ряда семейств стрессовых белков, включающих БТШ и оксигеназу гема (heme oxygenase, HO) [Yost H.J., Lindquist S., 1986; Simard R., Bernhard W., 1967; Welch W.J., Suhan J.P., 1985; Findly R.C. et al., 1983].

HSP классифицируются на несколько семейств на основании их молекулярной массы в диапазоне от 8 до 110 кД. Каждое HSP семейство называется по округленному значению их молекулярной массы, например HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 [Lindquist S., 1986; Lindquist S., Craig E.A., 1988; Welch W.J., 1992]. Хотя первоначально они определяются после стресса, тем не менее некоторые семейства HSP имеют конститутивную и индуцируемую формы. Например, семейство HSP70 имеет конститутивную изоформу (HSC70, где «C» означает конститутивную форму, или HSP73) и сильно индуцируемую стрессом изоформу (HSP70 или HSP72). HO-семейство данных белков также имеет конститутивную форму и стресс-индуцируемую изоформу. Эти две изоформы HSP очень тесно связаны друг с другом, но они регулируются разными генами. Конститутивные HSP играют важную роль в нескольких клеточных процессах, включая синтез, свертывание и транслокацию вновь синтезированных полипептидов. Отсюда — их название молекулярные «шапероны» (т.е. оберегающие сопровождающие элементы). В большинстве исследований HSP72 используется в качестве маркера HSP индуцирования, поскольку во многих эукариотах HSP72 очень сильно инду-

цируется множеством стрессовых состояний, и он присутствует в самых больших количествах во многих организмах [Yost H.J., Lindquist S., 1986; Simard R., Bernhard W., 1967; Welch W.J., Suhan J.P., 1985; Findly R.C. et al., 1983]. Однако степень de novo синтеза HSP72 после гипертермии является органоспецифичной [Beck S.C. et al., 1995б].

Хотя еще не ясна роль индуцируемых HSP, тем не менее многие исследователи считают, что они играют цитозащитную роль при воздействии клеточных стрессов, таких как воспаление, окислительная травма и ишемия-реперфузия [Lanks K.W., 1986]. Экспрессия HSP также хорошо описана при разнообразных заболеваниях у людей, включая рак, астму, сепсис, ОРДС и коллагеноз легких [Bonay M. et al., 1994; Vignola A.M. et al., 1995; Kindas-Mügge I. et al., 1993; Kindas-Mügge I. et al., 1996; Polla B.S. et al., 1993]. Экспрессия HSP и клинический исход при этих заболеваниях еще не были достоверно подтверждены.

Экспрессия HSP при экспериментальном сепсисе

Результаты многих исследований говорят о возможности взаимозависимости между HSP и сепсисом или СПОД. В исследовании G. Finkato и др. [1991] сообщается о том, что липополисахарид (ЛПС) увеличивал эндогенную экспрессию HSP70 и белковый синтез из мононуклеарных клеток периферической крови человека (МКПК). S.P. Tomasovic и др. [1991] сообщают о том, что ЛПС может регуляторно понижать индуцированное теплом производство семейства HSP70 из макрофагов мышей. Однако в этом последнем исследовании уровень синтеза белков HSP70 был значительно снижен, поскольку время запуска ЛПС приближалось ко времени начала теплового подогрева, и он полностью прекращался, если запуск ЛПС непосредственно предшествовал нагреванию и следовал после него. В этих двух публикациях показано, что ЛПС может регулировать экспрессию или производство HSP из клеток хозяина.

Y.H. Zhang и др. [1994] предоставили первое in vivo доказательство того, что ЛПС может регулировать производство HSP70 из клеток хозяина в зависимости от дозы и времени. В их исследовании HSP70 обнаружен в экстракте смежных перитонеальных клеток мышей, введенных интраперитонеально с ЛПС. Экспрессия ЛПС была выявлена через 2 дня после инъекции ЛПС и достигла своего пикового значения через 4 дня после инъекции. В работе S.C. Beck и др. [1995] показано, что присутствие HSP72 в ободочной кишке здоровых крыс качественно коррелировало с наличием нормальной микрофлоры кишечника. Последующее исследование in vitro, проведенное той же группой авторов, выявило, что бактерии или эндотоксин могут индуцировать экспрессию HSP72 в культивированной линии эпителиальных клеток ободочной кишки [Deitch E.A. et al., 1995]. Эти результаты говорят о том, что бактерии или ЛПС служат для прямого регулирования экспрессии или производства HSP в клетках хозяина.

Показано, что ФНО-α также регулирует экспрессию и производство HSP в клетках человека. G. Fincato и др. [1991] обнаружили, что ФНО-α может усиливать экспрессию эндогенных транскриптов HSP70 из моноцитов крови человека. M. Nakano и др. [1996] и H.S. Sharma и др. [1996] устано-

вили, что ФНО-α индуцирует экспрессию HSP (HSP27 и HSP70) в сердечных миоцитах, изолированных из новорожденных мышей и взрослых котов. Также было показано, что лечение с использованием ЛПС существенно снижало экспрессию конститутивного типа HSC70, но не индуцируемого типа HSP72 в печени D-галактозамин-сенсибилизированных мышей [Morikawa A. et al., 1998]. Интересно отметить, что при одновременном введении антитела к ФНО-α уже не было снижения экспрессии HSC70, связанной с выраженной экспрессией в печени. Эти результаты говорят о том, что ФНО-α может также играть определенную роль в модулировании экспрессии производства HSP в клетках хозяина.

Не так давно Y.M. Kim и др. [1997] сообщили, что ИФН-γ и ИЛ-1β, которые индуцировали оксид азота, также индуцируют экспрессию и производство HSP70 из культивированных гепатоцитов крыс и защищают клетки от цитотоксичности, индуцированной ФНО-α. Эти результаты указывают на то, что NO также может быть задействован в регуляции экспрессии или производства HSP в клетках хозяина.

Клинические подтверждения экспрессии HSP при заболеваниях, связанных с сепсисом

Несмотря на экспериментальные данные, подтверждающие наличие взаимосвязи между HSP и сепсисом или СПОД, на сегодняшний момент относительно мало клинических данных о такой взаимосвязи. I. Kindas-Mügge и др. [1993] выявили спонтанную экспрессию HSP72 в полиморфно-ядерных лейкоцитах периферической крови (ПМН) у 20 критических больных. Было показано, что ПМН у 12 (60 %) из 20 больных имели положительное окрашивание экспрессии HSP72, в то время как никакого специфического окрашивания не было обнаружено в ПМН здоровых доноров. В данном исследовании у 6 из 12 больных, которые имели спонтанную экспрессию HSP72, выявлено нарушение респираторной импульсной активности. Та же группа ученых сообщила о спонтанной экспрессии мРНК HSP72 в альвеолярных макрофагах больных с ОРДС [Kindas-Mügge I. et al., 1996]. Результаты исследования указывают на то, что респираторная импульсная активность фагоцитов может быть связана с интенсивностью экспрессии HSP72 отрицательной корреляционной связью. G. Delogu и др. [1997] сообщают о том, что PBMCs септических больных экспрессировали достоверно более высокие уровни HSP70 по сравнению со здоровой группой пациентов, и такие повышенные уровни коррелировали с плазменными концентрациями ФНО-α. Baba и др. [Kim Y.M. et al., 1997] у трех больных, умерших от сепсиса или СПОД после трансплантации сердца, наблюдали достоверно повышенную экспрессию цитоплазменных HSP в эндомиокардиальных аутопсийных пробах по сравнению с 12 больными, клиническое состояние которых было стабильным в динамике.

Роль HSP в воспалении

В ряде исследований показаны цитозащитные эффекты HSP. Индуцирование HSP при использовании разных подходов защищало клетки от ФНО-α-опосредованной цитотоксичности [Kim Y.M. et al., 1997; Jaattela M.

2.2. Molecular mechanisms

et al., 1992; Mehlen P. et al., 1995; Nishimura H. et al., 1997], активированной ПМН-опосредованной цитотоксичности [Wang J.H. et al., 1995], индуцированного окислительным стрессом повреждения [Mestril R. et al., 1996; Lau S. et al., 1997; Conde A.G. et al., 1997], NO-опосредованной цитотоксичности [Hirvonen M.R. et al., 1996; Wong H.R. et al., 1997] и стресс-индуцированного апоптоза [Samali A., Cotter T.G., 1996; DeMeester S.L. et al., 1997; Takano M. et al., 1998]. К тому же блокировка эндогенной экспрессии HSP72 десенсибилизирующим олигомером к HSP72 увеличивала восприимчивость к гипоксии и реоксигенации в изолированных взрослых кардиоцитах [Nakano M. et al., 1997].

Результаты многих in vivo исследований также говорят о том, что РТШ и/или HSP имеют защитные эффекты против септического воспаления. В исследовании A.J. Ryan и др. [1992] показано, что применение ЛПС у крыс, не подверженных тепловому воздействию, приводило к смертности на уровне 71,4 % (5 из 7 крыс), в то время как все (7 из 7) крысы, подвергнутые однократному воздействию нелетального теплового стресса за 24 ч до введения ЛПС, выжили.

R. Hotchkiss и др. [1993] показали, что предварительное тепловое воздействие может улучшить отдаленную выживаемость мышей, подверженных воздействию сублетальной дозы эндотоксина. Кроме того, это явление коррелировало с производством HSP72. В дальнейшем эти же исследователи обнаружили, что предварительное индуцирование HSP72 с помощью нетермических механизмов (этанол и арсенит натрия) улучшало краткосрочное (суточное) выживание среди мышей, подверженных воздействию эндотоксина. Интересно заметить, что одновременное введение этанола с эндотоксином улучшало как краткосрочную, так и отдаленную выживаемость у этих животных [Lappas G.D. et al., 1994]. J. Villar и др. [1993, 1994] и S.P. Ribeiro и др. [1994] в своих исследованиях показали, что предварительное индуцирование РТШ с помощью гипертермии всего тела или внутривенного введения арсенита натрия защищало крыс от летальных воздействий сепсиса и предотвращало развитие эндотоксин-опосредованного повреждения печени и легких. Дополнительно те же исследователи сообщают, что индуцирование РТШ сразу же *после* начала эндотоксемии может также защитить крыс от сепсиса [Chu E.K. et al., 1997]. L. Otterbein с соавт. [1995, 1997] выявили, что индуцирование HO-1 путем внутривенного введения гемоглобина полностью защищало крыс от летальной эндотоксемии и выраженной эндотоксин-опосредованной гипотензии, почечной дисфункции, печеночной дисфункции и воспаления. G.J. Hauser и др. [1996] также показали, что индуцирование HSP70 при внутривенном введении арсенита натрия усиливает связанную с сепсисом системную гипотензию у крыс и улучшает ex vivo сократительные реакции колец брыжеечной артерии в ответ на норадреналин. B. Klosterhalfen и др. [1997a, b] использовали новое вещество под названием цинк-bis-(DL-гидрогенаспартат) для индуцирования HSP70. Они наблюдали, что индуцирование HSP70 с помощью интраперитонеального введения этого вещества достоверно улучшало выживаемость после воздействия эндотоксина у крыс. В последующем исследовании индуцирование РТШ с помощью этого вещества улучшало гемодинамику у свиней с эндотоксиновым шоком [Klosterhalfen B. et al., 1997a].

Таким образом, имеется очень много свидетельств, указывающих на то, что индуцирование РТШ до или сразу после инициации сепсиса улучшает физиологические показатели и снижает уровень смертности животных в различных моделях сепсиса.

Защитные механизмы HSP при воспалении

Ингибирование экспрессии или высвобождения воспалительных цитокинов. C.A. Dinarello и др. [1986] сообщают о влиянии теплового шока на производство различных цитокинов из стимулированных МКПК человека. Они показали, что производство ИЛ-1 из ЛПС-стимулированных моноцитов, а также ИЛ-2 и гранулоцитомакрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) из фитогемагглютинин-стимулированных Т-клеток существенно ингибировалось при предварительной инкубации при температуре 39 °С в течение соответственно 24 ч или 3 дней. J.A. Schmidt и E. Abdulla [1988] обнаружили, что индуцирование РТШ с помощью тепла, тяжелых металлов или сульфгидрильных реагентов снижало биосинтез ИЛ-1β из ЛПС-стимулированных THP-1 клеток — линии миеломоноцитных клеток человека. Y.M. Snyder и др. [1992], B. Fouqueray и др. [1992] также установили, что предварительное индуцирование HSP с помощью теплового шока существенно ингибирует ЛПС-индуцированную экспрессию мРНК ФНО-α и синтез белка из перитонеальных макрофагов крыс. Совсем недавно B. Klosterhalfen с соавт. [1996, 1997a, b] показали, что индуцирование HSP70 и/или металлотионеина с помощью цинк-bis-(DL-гидрогенаспартата) существенно усиливает ЛПС-индуцированное высвобождение определенного числа провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6) в модели эндотоксемии у свиней и крыс. M.J. Kluger и др. [1997] показали, что индуцирование РТШ с помощью гипертермии всего тела у крыс приводит к выраженному усилению ЛПС-индуцированной лихорадки и эта лихорадка сопровождается выраженным угнетением уровней циркулирующего ФНО-α. Однако в этих исследованиях не были уточнены механизмы, посредством которых РТШ может ингибировать высвобождение проинфламматорных цитокинов. S.P. Ribeiro и др. [1996] установили, что предварительное индуцирование РТШ с помощью гипертермии всего тела либо с помощью арсенита натрия существенно снижает плазменные уровни ФНО-α у крыс при воздействии на них ЛПС. В этом исследовании также говорится о том, что HSP72 могут ингибировать высвобождение ФНО-α из альвеолярных макрофагов у крыс с помощью пост-трансляционного механизма. Эти результаты указывают на то, что HSP могут оказывать цитозащитное влияние посредством ингибирования экспрессии или высвобождения проинфламматорных цитокинов. O. Ayad и др. [1998] показали, что индуцирование РТШ ингибировало последующую ФНО-α-опосредованную экспрессию мРНК RANTES и секретирование иммунореактивных RANTES из клеток A549 — линии легочных эпителиальных клеток человека.

Ингибирование экспрессии индуцибильной синтазы оксида азота. H.R. Wong с соавт. [1995, 1996a, 1997] сообщают о том, что сывороточные концентрации нитрита и нитрата были увеличены у детей с септическим синдромом. Эти исследователи установили также, что индуцирование HSP70 с по-

мощью теплового шока или арсенита натрия ингибировало опосредуемую цитокинами (ФНО-α, ИЛ-1β, ИФН-γ) мРНК индуцированной синтазы оксида азота (iNOS) из культивированных гладких мышц легочной артерии крыс. В тех же наблюдениях было показано, что индуцирование РТШ с помощью арсенита натрия ингибировало ЛПС-опосредованную экспрессию мРНК iNOS из ex vivo изолированных брыжеечных артерий. M.E. De Vera и др. [1996a, b] установили, что индуцирование HSP70 тепловым шоком или арсентитом натрия ингибировало цитокин-опосредованную экспрессию мРНК iNOS из гепатоцитов крыс и печеночных клеток человека. Более того, показано, что предварительное индуцирование РТШ предотвращало активацию iNOS в гепатоцитах. Результаты этих исследований говорят о том, что усиление образования NO посредством ингибирования экспрессии iNOS может представлять собой важный механизм в осуществлении защитных влияний HSP при сепсисе.

Модулирование запрограммированной смерти клеток (апоптоза). H.R. Wong и др. [1996] показали, что индуцирование HSP70 либо посредством воздействия тепла, либо путем трансфекции транзитного гена защищает эндотелиальные клетки легочной артерии овец от последующего ЛПС-опосредованного апоптоза. T.G. Buchman и др. [1993] показали, что апоптозная смерть клеток усиливалась при индуцировании HSP в культивированных эндотелиальных клетках свиней после воздействия ЛПС. В последующем те же исследователи подтвердили результаты первоначальных исследований в микрососудистых эндотелиальных клетках мышей, праймированных с помощью ФНО-α или ИФН-γ. Эти результаты указывают на то, что раннее индуцирование HSP может играть важную роль в предотвращении апоптоза клеток при сепсисе или СПОД.

Молекулярные механизмы регуляции воспалительного ответа РТШ

Повышенная активация нуклеарного фактора-κB (НФ-κB, NF-kB), являющегося важным транскрипционным фактором многих провоспалительных цитокинов, как было сообщено, коррелирует со смертностью у больных с сепсисом [Baldwin As Jr., 1996]. Недавно проведенные исследования показали, что индуцирование HSP ингибирует нуклеарную транслокацию НФ-κB в культивированных гепатоцитах [Böhrer H. et al., 1997], респираторных эпителиальных клетках [Wong H.R. et al., 1997a, б] и астроглиальных клетках [Feinstein D.L. et al., 1996]. К тому же астроглиальные клетки со стабильной трансфекцией HSP70 с ДНК кодирующего HSP70 гена также показали выраженное повышение нуклеарной транслокации НФ-κB [Feinstein D.L. et al., 1996, 1997]. Эти результаты указывают на то, что ингибирование НФ-κB нуклеарной транслокации может быть одним из важных механизмов, посредством которого РТШ регулирует генетическую экспрессию воспалительных цитокинов (рис. 2.11).

В данном разделе мы рассмотрели только один из подходов с позиции стрессовой реакции, которая теоретически является наиболее привлекательным кандидатом для того, чтобы быть использованным в лечении септического синдрома при политравме. Однако необходимо понимать, что

стрессовая реакция — естественно возникающий механизм и осуществляющий свою цитозащитную роль в сложной переплетающейся сети взаимодействий в основном на молекулярном уровне.

Хотя многие исследования свидетельствуют в поддержку потенциальной защитной роли HSP против повреждения, индуцируемого сепсисом, прямое индуцирование РТШ с помощью подогрева или традиционно используемых химических веществ может быть неприемлемо в клинических условиях из-за возможных неблагоприятных эффектов. Однако разработка новых фармакологических средств или методов генной терапии для безопасного индуцирования HSP является многообещающей.

2.2.4. Биологические вариации воспалительной реакции

Биологическую реакцию воспаления in vivo регулирует система первичных и вторичных медиаторов. Первичные медиаторы — семейство цитокинов, включающее большую группу интерлейкинов (ИЛ), фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и интерфероны [Lin T. et al., 1998; Hurlock E.C., 2001]. ИЛ синтезируются в основном клетками иммунной системы, рыхлой соединительной ткани. Первичные медиаторы реализуют функциональное взаимодействие между иммунной и иными системами in vivo. ИЛ идентифицируют на основании последовательности нуклеотидов в их ДНК, а также исходя из первичной структуры самих ИЛ (последовательность аминокислотных остатков в пептидах). Семейство ИЛ насчитывает более 18 регуляторных пептидов (ИЛ-1 — ИЛ-18) (рис. 2.12).

Первой в биологической реакции воспаления оценена функциональная роль ИЛ, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6. Участие ИЛ-1 в реакции воспаления определено его высокой тропностью к нейтрофилам, базофилам (тучным клеткам), эндотелиоцитам и гепатоцитам. Это составляет основу местного (аутокринного и паракринного), а также системного гуморального действия (рис. 2.13). Под влиянием ИЛ-1 эндотелиальные клетки усиливают синтез и экспрессию на мембране молекул адгезии клеток, активируют синтез простациклинов, увеличивают трансцитоз и выход из кровотока в ткани лейкоцитов per diapedesis. В ответ на действие ИЛ-1 фибробласты начинают пролиферировать, формируя по окончании воспаления фиброзную (рубцовую) ткань.

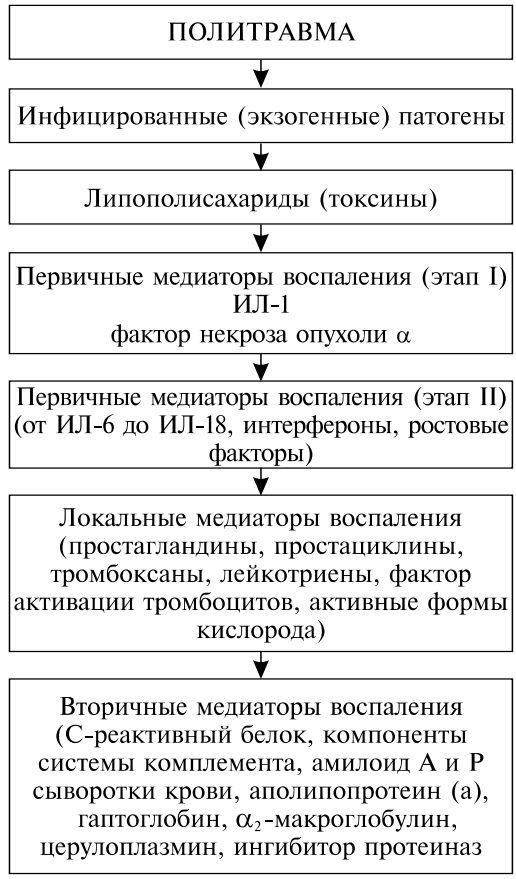


Рис. 2.12. *Схема действия первичных медиаторов (этапы I и II) в реакции воспаления при политравме.*

2.2. Molecular mechanisms

1. Действие ИЛ — первичных медиаторов воспаления. При действии ИЛ-1 увеличивается пул моноцитов и нейтрофилов в крови и очагах воспаления; этому способствуют усиление синтеза молекул межклеточной адгезии, выставление их на мембрану эндотелиальных клеток и появление в очагах воспаления хемиаттрактантов [Катанаев В.Л., 2001]. Часть этого действия может быть опосредована путем активации ИЛ-1 синтеза гепатоцитами вторичных медиаторов воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ). Нейтрофилы при действии ИЛ запускают реакцию респираторного взрыва и усиливают синтез активных форм кислорода.

После действия ИЛ-1 тучные клетки активируют выброс биогенных аминов, в первую очередь гистамина. При действии ИЛ-1 гепатоциты усиливают синтез белков острой фазы: СРБ, амилоида А и Р сыворотки крови, аполипопротеина (а), фибриногена, компонентов системы комплемента и ингибиторов протеиназ. В крови ИЛ-1 ингибирует постгепариновую липопротеинлипазу и формирует гипертриглицеридемию. В костной и хрящевой ткани ИЛ-1 индуцирует синтез специфичных протеиназ, резорбцию фосфатов и явления остеомаляции. В клетках костного мозга ИЛ-1 угнетает эритропоэз, выступая в роли функционального антагониста эритропоэтина.

Функциональными синергистами ИЛ-1 являются ИЛ-6 и ФНО-α, хотя они обладают некоторыми функциональными различиями. Синтез всех цитокинов в очаге воспаления активируют главным образом оседлые макро-

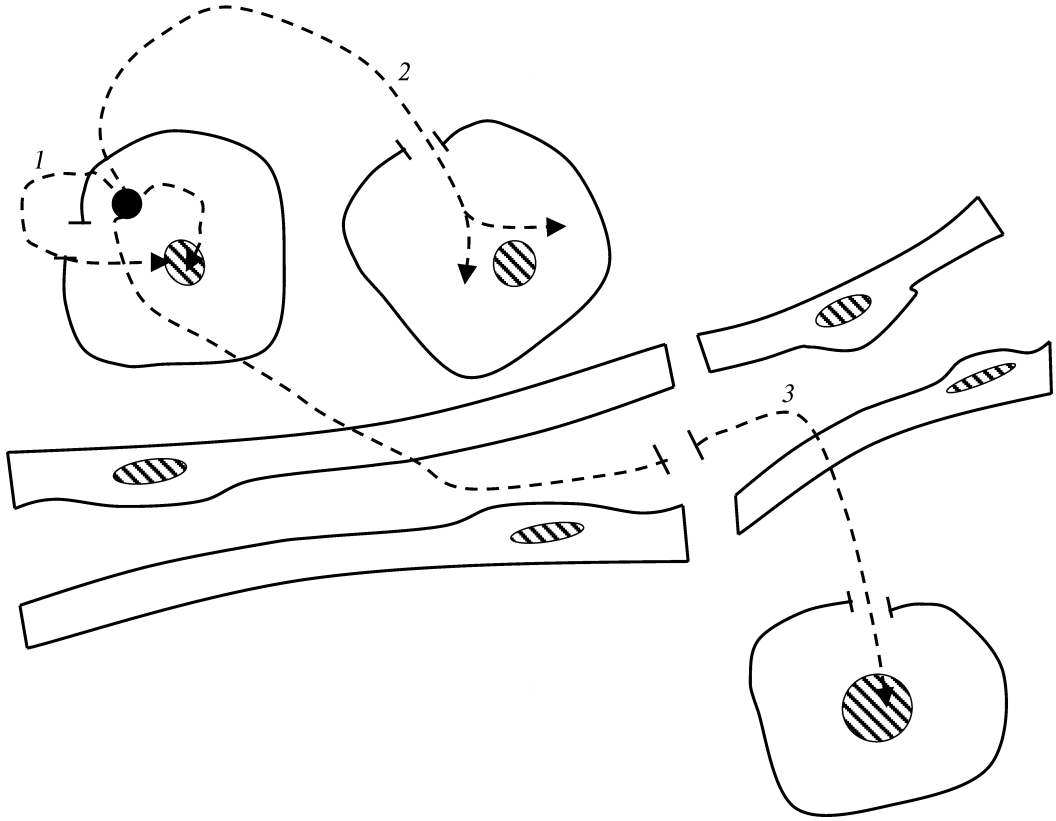


Рис. 2.13. *Аутокринная (саморегуляция) (1), паракринная регуляция рядом расположенных клеток (2) и генерализованное гуморальное (через кровь) действие (3) первичных медиаторов воспаления.*

фаги. Для реализации действия каждого из цитокинов клетки-мишени выставляют на плазматическую мембрану рецепторы, которые обладают высокой специфичностью при связывании индивидуальных лигандов — первичных медиаторов воспаления. Именно действие ИЛ как синергистов функционально объединяет многие, казалось бы, разрозненные, иммунокомпетентные клетки. В этом и состоит биологическая роль системы ИЛ. Однако возможность вызывать активацию этой системы каким-либо ксенобиотиком остается пока не осуществленной. Вместе с тем можно:

а) экспрессировать (или выбивать) гены ИЛ;

б) воздействовать на ИЛ-превращающий фермент — сериновую протеазу, которая отщепляет от синтезированного в макрофагах ИЛ сигнальный пептид или

в) активировать синтез ИЛ-связывающего протеина, который проявляет таким образом противовоспалительное действие. «Отщепление» от синтезированного ИЛ-1 сигнального пептида обеспечивает прохождение ИЛ через плазматическую мембрану клеток и его секрецию с формированием внеклеточного пула ИЛ-1 [Ковальчук Л.В. и др., 2001].

Цитокины определяют функциональную кооперацию клеток при реализации ими, в частности, биологической реакции воспаления; при этом кооперация клеток может быть как позитивная, так и негативная. Синтез и инактивация ИЛ-1 происходят очень быстро, именно ИЛ определяют степень и продолжительность отдельных этапов реакции воспаления, действуя порой в течение очень коротких интервалов времени. ИЛ имеют очень короткий полупериод жизни и действуют в очень низких концентрациях; на плазматической мембране клеток-мишеней ИЛ связывают специфичные рецепторы. Некоторые цитокины действуют не только в форме циркулирующих молекул, но и при ассоциации с плазматической мембраной клеток [Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1995].

Действие всех ИЛ характеризует плейотропность — дублирование регуляторного влияния одновременно через несколько цитокинов, которые часто действуют последовательно, формируя функциональный каскад. Это приводит к многократному усилению регуляторного сигнала. Так, ИЛ-1 способен индуцировать синтез клетками ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α. Одновременно взаимодействие цитокинов реализуется и путем влияния одних ИЛ на экспрессию рецепторов для других ИЛ [Тотолян А.А., 1999]. Генетический дефект синтеза рецепторов для связывания отдельных ИЛ устраняет их функциональное регуляторное действие. Когда экспрессированные на мембране рецепторы оказываются невостребованными, клетки удаляют их с мембраны путем шеддинга (отторжения) в межклеточную среду [Kassiotis G., Kollias G., 2001].

Оптимальное действие цитокинов определяет равновесие разных по биологической активности ИЛ; нарушение этой регуляции является условием патологических состояний и болезней [Фрейдлин И.С., 2001]. ИЛ-1 при воспалении усиливает в костном мозге образование моноцитов; это обеспечивает возросшую потребность in vivo в функциональных фагоцитах. Факторами, усиливающими моноцитопоэз, являются первичные медиаторы воспаления — цитокины, которые продуцируют в очаге воспаления оседлые макрофаги. При действии цитокинов стромальные клетки и фибробласты

костного мозга активируют синтез колониестимулирующего фактора и, таким образом, усиливают моноцитопоэз.

2. Локальное действие ИЛ в очаге воспаления. Биологическая реакция воспаления развивается в ответ на действие экзогенных (инфекционных) патогенов — микроорганизмов, их токсинов и компонентов стенки бактерий: липополисахаридов (ЛПС) и пептидогликанов. Воспаление, мы полагаем, может быть также следствием накопления в крови и эндогенных патогенов — макромолекул белка (транспортных макромолекул), которые не являются физиологически значимыми компонентами межклеточной среды и плазмы крови. Эндогенные патогены могут появляться во внутренней среде многоклеточного организма, в его внутрисосудистом и межклеточном пулах в результате:

а) блокады специфичных рецепторов;

б) блокады трансмембранных переносчиков;

в) деструкции клеток при аутоиммунных процессах;

г) поступления во внутреннюю среду (внутрисосудистый пул) гетерологичных протеинов, в частности при искусственном вскармливании детей в постнатальном периоде;

д) ишемии органов и тканей в течение длительного времени;

е) механического или термического повреждения тканей.

Ответную реакцию in vivo на действие как экзогенных (инфекционных), так и эндогенных патогенов — реакцию воспаления реализует одна и та же саморегулирующаяся система, которая не зависит от повреждающего фактора, хотя специфичность патогена и определяет некоторые особенности формирования воспаления [Шубич М.Г., 1997]. Конечной целью неспецифичной биологической реакции воспаления является элиминация или деструкция патогенов и восстановление, как мы полагаем, «чистоты» межклеточной среды организма. Это происходит путем деструкции и удаления всей некротизированной ткани и последующего замещения ее фиброзной (рубцовой) соединительной тканью при регенерации или компенсаторной гипертрофии [Саркисов Д.С., 1987].

Основу биологических процессов, которые определяют воспаление in vivo, составляют гуморальные механизмы взаимодействия локального очага воспаления (ворота инфекции) и генерализованной реакции иммунокомпетентных клеток. Иммунный ответ организма независимо от этиологии экзогенного или эндогенного патогена, наличия локального очага воспаления (гистеона) или генерализованной инфекции (сепсис) заключается в перестройке всех метаболических процессов (потоки субстрата энергии) in vivo в первую очередь с целью ликвидации воспаления.

В разные фазы воспаления и последующего заживления меняется «главенствование» клеток, которые осуществляют реакцию воспаления; на разных стадиях воспаления регуляторное действие исполняют разные пулы иммунокомпетентных клеток. При этом каждый из этапов реакции воспаления подготавливает и запускает следующий этап. Адекватность реакции воспаления на всех ее этапах гуморально регулирует система первичных и вторичных медиаторов. Это происходит путем: 1) активации синтеза факторов роста; 2) экспрессии рецепторов для цитокинов на мембране клеток-мишеней; 3) синтеза белков острой фазы. Эти «эволюционно старые» гумо-

2.2. Молекулярные механизмы

ральные регуляторные процессы реализуются во многом посредством прямых межклеточных контактов, путем аутокринного и паракринного действия.

Начальным этапом воспаления является реакция, которая включает 2 звена: 1) нейрогенное и 2) инициированное полиеновыми кислотами (поли-ЖК) [Liao J.K., 2002]. Конечным результатом этого являются: 1) локальное изменение микроциркуляции; 2) синтез хемоаттрактантов; 3) миграция лейкоцитов из крови в очаг воспаления. В первые моменты после действия патогена нервные волокна выделяют сенсорные нейропептиды, в частности, сходные с кальцитонином. Они оказывают сосудорасширяющее действие, экспрессируют синтез молекул межклеточной адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, определяют активность миграции лейкоцитов в очаг поражения. Сенсорные нейропептиды усиливают накопление в очаге поражения нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Пептид, родственный кальцитонину, стимулирует синтез оседлыми макрофагами ИЛ и ФНОа. Для реализации действия ИЛ иммунокомпетентные клетки синтезируют и выставляют на мембрану специфичные рецепторы [McGittis J.P. et al., 1991].

После действия сенсорных нейропептидов (нейромедиаторов) реакцию воспаления регулируют медиаторы, которые клетки синтезируют из липидов, точнее, из эссенциальных (ЭС) поли-ЖК. В норме клетки депонируют ЭС поли-ЖК во внутриклеточных мембранах в составе фосфолипидов (ФЛ) [Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В., 1998], главным образом в фосфатидилсерине и фосфатидилэтаноламине. ЭС поли-ЖК сыворотки крови являются предшественниками синтеза медиаторов как при воспалении, так и при психоэмоциональном стрессе. Синтез ИЛ-1 и ФНОа макрофагами можно ингибировать, если увеличить потребление с пищей ω-3 ЭС поли-ЖК [Endres S., Schacky C., 1996].

К медиаторам воспаления, которые клетки синтезируют из ЭС поли-ЖК, относятся простагландины (ПГ), простациклины (ПЦ), тромбоксаны (ТХ), лейкотриены (ЛТ), перекиси поли-ЖК и фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Спектр этих медиаторов зависит от путей превращения ЭС поли-ЖК, которую клетки освобождают из структуры ФЛ при действии фосфолипазы А2. При активации циклооксигеназного пути оседлые макрофаги синтезируют простаноиды: ПГ, ПЦ и ТХ [Hwang D., 2000]. В очаге воспаления ПГ, действуя синергично с ИЛ, повышают активность жидкостного пиноцитоза (трансцитоза) через эндотелий и прохождение клеток per diapedesis, вызывают боль и все классические симптомы воспаления — calor, rubor, tumor и dolor. ПЦ и ТХ, действуя синергично, изменяют функциональное состояние эндотелия и вместе с гистамином формируют отек, ТХ же активируют агрегацию тромбоцитов.

При активации липоксигеназного пути макрофаги синтезируют эйкозаноиды: ЛТ, перекиси и гидроперекиси ЖК. ЛТ являются выраженными хемоаттрактантами; они «привлекают» нейтрофилы и моноциты в очаг воспаления.

Это действие наиболее выражено у ЛТ-4, который клетки синтезируют из ω-6 С20:4 арахидоновой ЭС поли-ЖК. В наименьшей степени активностью хемоаттрактанта обладает ЛТ-6, который клетки синтезируют из ω-3

2.2. Molecular mechanisms

С22:6 докозагексаеновой ЭС поли-ЖК. В значительной степени активирует воспаление также ФАТ, источником которого являются эндотелий, базофилы тканей, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты и макрофаги. ФАТ активируют агрегацию тромбоцитов, а также функцию нейтрофилов и хемотаксис лейкоцитов. Повышение проницаемости сосудов, а также вазоконстрикторное действие, которое проявляет ФАТ, могут приводить и к ишемии тканей [Белоусова Е.А., Златкина А.Р., 1993].

На первых этапах воспаление не зависит от характера повреждения и имеет общие механизмы, в основе которых лежит комплекс первичных медиаторов — цитокинов. Независимо от этиологии становление воспаления происходит в форме сочетанной реакции иммунокомпетентных клеток. В течение нескольких часов после воздействия патогенов оседлые макрофаги в очаге воспаления запускают синтез цитокинов, которые активируют функцию всех иммунных клеток, экспрессируют их рецепторы, усиливают синтез эндотелиальными клетками и лейкоцитами молекул адгезии и синтез факторов роста [Elliot G. et al., 1992].

Действие экзогенных и эндогенных патогенов в первую очередь воспринимают моноциты, макрофаги, дендрические клетки лимфатических узлов и эндотелия. После этого клетки инициируют синтез первичных медиаторов воспаления — ИЛ-1, далее ИЛ-6, ФНОа [25]. Уже через несколько часов после стимуляции макрофаги начинают секретировать ИЛ-1 во внутреннюю среду; максимальный уровень секреции ИЛ-1 наступает через 24—28 ч. Многообразие функций ИЛ инициирует локальное воспаление и in vivo запускает синтез гепатоцитами вторичных медиаторов — белков острой фазы [Кетлинский С.А. и др., 1992].

При действии ИЛ-1 гепатоциты активируют синтез и секрецию в кровоток С3-компонента комплемента, понижают синтез альбумина. ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют пролиферацию клеток костного мозга — предшественников гранулоцитов, что увеличивает выход в кровь палочкоядерных и юных нейтрофилов; ИЛ-6 стимулирует и тромбоцитогенез. Активация синтеза гепатоцитами белков острой фазы характерна для всех цитокинов; вместе с тем каждый из них вызывает экспрессию разных генов и синтез разных вторичных медиаторов воспаления. Одновременно все ИЛ являются эндогенными пирогенами.

Одними из экзогенных инфекционных патогенов, которые индуцируют синтез цитокинов моноцитами, макрофагами и нейтрофилами в реакции защиты хозяина (host defence), являются ЛПС грамотрицательных бактерий. В результате действия ЛПС-токсина формируются все симптомы интоксикации: лихорадка, нарушение гемодинамики, активация гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов, интоксикация и как осложнение — дисфункция паренхиматозных органов. При действии ЛПС вначале число нейтрофилов в крови снижается (нейтропения), что является следствием активной миграции клеток из кровотока в очаг воспаления. Далее при действии цитокинов на клетки костного мозга и активации синтеза колониестимулирующего фактора развивается выраженный нейтрофилез, причиной чего является выход в кровоток массы нейтрофилов из костного мозга. Освобождение ЛПС из мембраны бактериальных клеток и выход их в межклеточную среду и кровоток являются важным этапом формирования интоксикации. В то же

время остается неясным, каким образом клетки определяют присутствие in vivo минимального количества ЛПС-микробных токсинов.

3. Распознавание макрофагами патогенов in vivo, инициация воспаления. Общим для всех токсинов — ЛПС грамотрицательных бактерий является то, что при попадании во внутреннюю среду их связывают клетки хозяина, которые используют для этого специфичные рецепторы. Одним из лигандов для этих рецепторов, вероятно, является фосфатидилхолин (ФХ) — структурный компонент липида А, который формирует гидрофобное ядро всех ЛПС. Принято считать, что липид А идентичен у большинства грамотрицательных кокков и отвечает за токсическое и митогенное действие ЛПС, а также за способность при высокой концентрации индуцировать эндотоксиновый шок.

Общность действия ЛПС грамотрицательных кокков основана на специфичном взаимодействии лиганд — рецептор; при этом рецепторы клеток способны, как полагают, распознавать эпитопы (места связывания) на молекуле токсинов, которые имеют определенную топологию поверхности — pattern (от англ. образец, выкройка). Многие инфекционные экзогенные патогены имеют варианты структур — pathogen associated molecular patterns, которые иммунокомпетентные клетки распознают как чужеродные, не свои (non self). Для этого клетки используют специфичные рецепторы распознавания этих структур — pattern recognition receptors (PRR). Таким рецептором для связывания и поглощения ЛПС является белок CD14.

Первым этапом удаления ЛПС-токсина in vivo является связывание его (опсонизация) специфичным белком острой фазы воспаления — белком, связывающим ЛПС (БСЛ). CD14 является тем протеином, который моноциты, макрофаги и нейтрофилы выставляют на мембрану и связывают им комплекс ЛПС + БСЛ; часть CD14 циркулирует и в сыворотке крови, где связывает комплекс ЛПС + БСЛ. Встроенный в мембрану клеток CD14 имеет молекулярную массу 55 кД.

У CD14 нет трансмембранного и цитоплазматического сегментов и он не может передавать сигнал внутрь клеток. Из этого следует, что, хотя CD14 и распознает наличие патогена, он подключает далее иной рецептор CR3, который осуществляет передачу сигнала и поглощение ЛПС. Вне воспаления CD14 и CR3 локализованы на мембране макрофагов раздельно. При ассоциации же с клетками комплекса ЛПС + БСЛ происходит соединение (колокализация) двух рецепторов. После поглощения комплекса ЛПС + БСЛ оба рецептора опять располагаются на мембране раздельно.

Рецептор CD14, не имеющий трансмембранного и цитоплазматического сегментов и «заякоренный» на мембране путем ассоциации с гликозилофосфатидилинозитолом, ограниченно диффундирует с наружной стороны мембраны иммунокомпетентных клеток и «караулит» появление ЛПС. Связывая комплекс ЛПС + БСЛ, рецептор удерживает его на поверхности и контактирует с CR3, формирует четырехчленный комплекс ЛПС + БСЛ + CD14 + CR3, который клетки затем фагоцитируют путем формирования фагосом.

Установлено, что в поглощении клетками ЛПС задействован еще один белок, который в большой степени гомологичен рецепторному протеину дрозофилы рода *Toll* [Medzhitov R. et al., 1997]. Выяснено, что и у дрозофилы

2.2. Molecular mechanisms

этот белок участвует в реакции защиты хозяина от патогенных грибов. У человека Toll-гомологичный белок активирует синтез клетками цитокинов. Toll-белок присутствует также на мембране эпителиальных и эндотелиальных клеток. При этом рецептор специфично связывает ЛПС только после его ассоциации с белком, переносящим ЛПС. Получена линия мышей, обладающих резистентностью к ЛПС [Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1995].

Одновременно CD14 является рецептором для белков теплового шока (БТШ) — heat shock protein. Как микробы, так и клетки млекопитающих при стрессе разной этиологии быстро синтезируют БТШ. Последние, с одной стороны, сигнализируют об опасности и активируют иммунокомпетентные клетки, с другой — действуют как белки-шапероны. Они фиксируют конформацию функционально важных протеинов, предохраняя их от тепловой денатурации. При этом БТШ проявляют одновременно противовоспалительное и протективное действие. У человека БТШ с молекулярной массой 60 кД активируют моноциты и макрофаги, индуцируя продукцию цитокинов ИЛ-6, ФНО-α и секрецию металлопротеиназ [Kol A. et al., 1999]; они же активируют трансцитоз, который осуществляют эндотелиальные клетки.

Эндогенным компонентом, который функционально аналогичен действию ЛПС, является ФНО, или кахексин. Введение ФНО-α экспериментальным животным в полной мере воспроизводит картину септического шока, столь характерного для ЛПС как токсина. Животные, иммунизированные малыми дозами ФНО-α, не погибают после введения летальной дозы ЛПС. ФНО-α регулирует функцию иммунокомпетентных клеток путем взаимодействия с рецептором-2. Взаимодействуя с рецептором-1, ФНО-α инициирует апоптоз, а с рецептором-2 — запускает реакцию воспаления. Конечный результат действия ФНО-α зависит от соотношения двух этих факторов. Так, ФНО-α, который секретируют клетки Купфера in vivo, вызывает апоптоз гепатоцитов [Jones B.A., Gores S.L., 1997].

Можно сказать, что подавляющее число этапов воспаления регулируют цитокины, которые синтезируются оседлыми макрофагами в тканях. Цитокины макрофагов контролируют все этапы формирования локального воспаления в области очага, ворот инфекции. К ним относятся:

а) продукция макрофагами и эндотелиальными клетками факторов активации гемокоагуляции;

б) индукция молекул адгезии клеток;

в) усиление бактерицидной и цитотоксической активности нейтрофилов (гранулоцитов) и макрофагов;

г) инициирование системного воспалительного ответа и синтез белков острой фазы воспаления в гепатоцитах.

Активация биологической реакции воспаления при накоплении в крови эндогенных патогенов сопровождает большинство заболеваний и патологических процессов. При этом эндогенные патогены отличаются большим разнообразием, чем экзогенные, и длительность их действия исчисляется не только годами, но даже десятилетиями. Так, это происходит при атеросклерозе, когда эндогенными патогенами становятся ЛП, которые при афизиологично длительной циркуляции в крови и изменении их физико-химических параметров модифицируют нейтрофилы путем окисления апобелка и ЭС поли-ЖК [Титов В.Н., 2002].

Применение трансгенной технологии у мышей с выбитым геном рецептора для ФНО-α приводит к иммунодефициту; при этом мыши проявляют высокую чувствительность ко многим инфекционным патогенам. Одновременно мыши становятся резистентными к действию больших доз ЛПС [Beutler B., van Huffel C., 1994]. У мышей с выбитым геном ИЛ-6 нарушена продукция белков острой фазы, снижен титр специфичных иммуноглобулинов и повышена чувствительность к инфекции. Это показывает, что синтез вторичных медиаторов воспаления происходит в основном при действии ИЛ-6, несмотря на наличие комплекса остальных ИЛ. Следовательно, данные, полученные на моделях дефицита гена, самого цитокина или его рецептора, свидетельствуют о важности этого звена регуляции.

Фагоцитоз патогенов осуществляют оседлые макрофаги при использовании скевенджер-рецепторов (рецепторов-мусорщиков), которые не обладают специфичностью к фагоцитируемому объекту. Если антиген ассоциирован с антителом в форме иммунного комплекса, то фагоцитоз происходит при взаимодействии с Fc-рецепторами; это определяет хотя бы некоторую специфичность, ограниченную типом Fc-рецепторов. Рецепторы постоянно находятся на мембране макрофагов, но при действии ИЛ число их быстро увеличивается.

4. ИЛ-6, гипоталамо-гипофизарная система, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны. ИЛ-6 действует как первичный медиатор воспаления, но одновременно он регулирует активность гипоталамо-гипофизарной системы. ИЛ-6 стимулирует секрецию аденогипофизом соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и уровень тиреоидных гормонов в плазме крови. Уровень ИЛ-6 повышается не только при воспалении, но и при стрессе, синдроме отмены глюкокортикоидов, травме, ревматоидном артрите, остеопорозе; действие ИЛ-6 подавляют эстрогены и андрогены. ИЛ-6 синтезируется моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками, остеобластами, стромальными клетками костного мозга, хондриоцитами и гладкомышечными клетками стенки сосудов.

ИЛ-6 влияет на гипоталамо-гипофизарную систему, в первую очередь воздействуя на нейросекреторные клетки гипоталамуса, которые секретируют кортикотропин, рилизинг-фактор (кортиколиберин) (рис. 2.14). Предварительная блокада секреции рилизинг-фактора предотвращает активирующее действие ИЛ-6 [Naitoh Y. et al., 1988] на синтез аденогипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Наиболее высокий уровень кортизола в сыворотке крови регистрируется за пиком содержания АКТГ; из этого следует, что усиление синтеза кортизола является результатом действия АКТГ на эпителий коры надпочечников. Подкожное введение ИЛ-6 раз в сутки в течение 7 дней вызывает гиперплазию надпочечников, подобно тому как это происходит при длительно повышенной секреции АКТГ аденогипофизом (болезнь Иценко—Кушинга) или синтезе АКТГ эктопированной опухолью [Mastorakos G. et al., 1993].

Глюкокортикоиды ингибируют синтез ИЛ-6 у человека и экспериментальных животных как in vivo, так и in vitro [Rock C.S. et al., 1992]. Введение гидрокортизона или дексаметазона ингибирует повышение содержания ИЛ-6 в крови добровольцев при физической нагрузке. После удаления кортико-

2.2. Molecular mechanisms

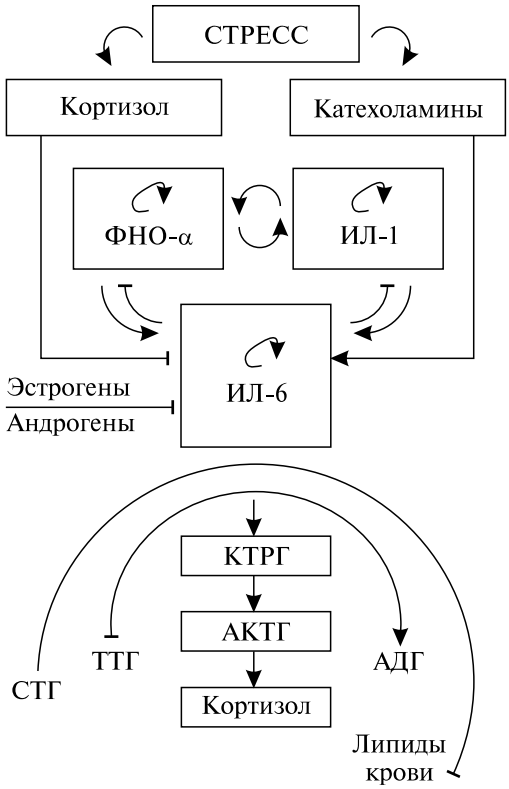


Рис. 2.14. *Регуляция секреции ИЛ-6 и его действие на систему гипоталамус—гипофиз—эндокринные органы. Секрецию ИЛ-6 активируют ИЛ-1 и ФНО-α; механизм обратной связи ИЛ-6 подавляет их синтез. Катехоламины стимулируют продукцию ИЛ-6, глюкокортикоиды, эстрогены и андрогены ее подавляют. ИЛ-6 повышает синтез кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ), усиливает секрецию АКТГ и кортизола. ИЛ-6 стимулирует секрецию соматотропного (СТГ), антидиуретического гормона (АДГ); одновременно ИЛ-6 подавляет секрецию аденогипофизом тиреотропного гормона (ТТГ) и синтез щитовидной железой тироидных гормонов.*

стеромы (кортизолпродуцирующая опухоль надпочечников) уровень ИЛ-6 в сыворотке крови возрастает в 4 раза. Следовательно, при воспалении ИЛ-6 стимулирует секрецию надпочечниками кортизола; в то же время кортизол при стрессе ингибирует синтез макрофагами ИЛ-6 — первичного медиатора воспаления, сдерживая, по нашему мнению, развитие при стрессе реакции воспаления.

ИЛ-6 проявляет выраженное пирогенное действие как у человека, так и у животных [Rothwell N.J., 1994]. Введение ИЛ-6 добровольцам повышает температуру тела и активирует термогенез. Пирогенное действие ИЛ-6 подавляют нестероидные противовоспалительные препараты; более вероятно, что действие их опосредовано изменением синтеза простаноидов — ПГ, ПЦ и ТХ [Rothwell N.J., 1993]. В 1965 г. T.T. Amatruda и соавт. описали синдром отмены глюкокортикоидов, включавший лихорадку, головную боль, тошноту, атаксию, анорексию, преходящие боли в суставах, при этом в сыворотке крови значительно повышался уровень ИЛ-6. Аналогичные симптомы возникают у человека после введения ИЛ-6: это связывает клинические проявления синдрома отмены с гиперпродукцией in vivo первичного медиатора воспаления — ИЛ-6.

Введение добровольцам высоких доз ИЛ-6 приводило к увеличению в крови содержания вазопрессина (антидиуретический гормон АДГ), синтезируемого клетками нейрогипофиза. В физиологичных условиях синтез АДГ регулируют 2 фактора: объем крови в сосудистом русле и осмотическое давление. Однако ИЛ-6 способен активировать секрецию АДГ и при отсутствии гиперосмолярности и гиповолемии. Это происходит при травме головного мозга, инфекционных процессах (пневмония и менингит) и эндогенном воспалении. Введение экспериментальным животным адреналина повышает в плазме крови уровень ИЛ-6, а предварительное введение β-адреноблокаторов предотвращает эту реакцию. Инъекция ИЛ-6 повышает содержание катехоламинов и в плазме крови человека. Повышение уровня катехоламинов после введения ИЛ-6 соответствует тому, которое происходит при интенсивной физической нагрузке. При этом отмечена положительная связь между увеличением в крови содержания катехоламинов и ИЛ-6.

В течение 24 ч после введения ИЛ-6 у добровольцев резко понижается содержание в сыворотке крови холестерина (ХС), аполипопротеина В-100 и триглицеридов (ТГ). При выраженном повышении уровня катехоламинов в крови (инфаркт миокарда) содержание ХС временно снижается, после

чего достоверно увеличивается содержание ТГ [Титов В.Н. и др., 2002]. Снижение уровня ХС в сыворотке крови является типичным для воспаления независимо от этиологии, что дает основание расценивать гипохолестеринемию как «негативный тест» воспаления. Однако в какой мере гипохолестеринемия при воспалении опосредована гиперсекрецией ИЛ-6, покажут дальнейшие работы.

В эксперименте введение ИЛ-6 приводило к снижению секреции ТТГ базофилами аденогипофиза [Heinrich P.C. et al., 1990]. В течение почти 24 ч после однократного введения ИЛ-6 уменьшается содержание ТТГ и трийодтиронина (Т3). После инъекции ИЛ-6 выявляют эутиреоидный гипотиреоз — состояние физиологического гипотиреоза. Такое состояние развивается при воспалении на фоне непораженной щитовидной железы и, вероятно, сопряжено со снижением интенсивности общего обмена, направленным на уменьшение потребности соматических клеток в энергии и, как мы полагаем, в насыщенных жирных кислотах.

В зависимости от тяжести и продолжительности воспаления нарушения функции щитовидной железы варьируют от умеренного снижения уровня Т3 в плазме крови до выраженного снижения содержания ТТГ [Wartofsky L., Burman K.D., 1982]. К патологическим состояниям, при которых развивается синдром эутиреоидного гипотиреоза, относятся: инфекционные заболевания, тяжелая травма и воспаление, тяжелый послеоперационный период. При этом, чем выше уровень ИЛ-6, тем ниже содержание в крови Т3. Можно полагать, что снижение интенсивности общего обмена характерно для любого воспаления независимо от его этиологии.

Реакция организма в условиях стресса состоит из двух компонентов — центрального и периферического. Первый включает в себя паравентрикулярные ядра гипоталамуса, которые секретируют рилизинг-факторы, вазопрессин, а также ствол головного мозга; второй — систему гипофиз — надпочечник — щитовидная железа. В условиях стресса и высокого уровня в крови ИЛ-6 происходит торможение всех процессов морфогенеза (рост и дифференцировка клеток и тканей), которые в физиологических условиях активируют тиреоидные гормоны. В условиях эутиреоидного гипотиреоза in vivo ингибированы также размножение и дифференцировка клеток иммунной системы, в результате чего подавляется иммунный статус.

Высокий уровень ИЛ-6 в крови отмечен при состояниях, сопровождающихся быстрой утомляемостью: гипофункции надпочечников и болезни Аддисона, ревматоидном артрите; отрицательно коррелирует уровень ИЛ-6 с максимально достижимой нагрузкой при велоэргометрии. Использование антител к ИЛ-6 и антагонистов рецепторов для ИЛ-6 может оказаться методом эффективной, но, к сожалению, не патогенетической терапии [Wendling D. et al., 1993]. Клинические проявления ревматоидного артрита во многом коррелируют с высоким уровнем в крови ИЛ-6. С концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови и клетках костного мозга коррелирует и остеопороз в эпифизарной части костей возле суставов. Одновременно показано достоверное повышение уровня ИЛ-6 при болезнях, протекающих с явлениями усиления резорбции костной ткани с очагами остеомаляции: гиперпаратиреозе, болезни Педжета, миеломной болезни и почечной остеодистрофии.

2.2. Molecular mechanisms

Действие ИЛ-6 связывают с патогенезом заболеваний, которые сопряжены с хроническим стрессом, а также со старением организма. Для старения характерны повышение уровня глюкокортикоидов и катехоламинов в крови, снижение содержания соматотропного, половых и тиреоидных гормонов. Уровень ИЛ-6 с возрастом действительно повышается [Ershler W.B. et al., 1993]. Мы полагаем, что повышенный синтез ИЛ-6 в первую очередь является следствием постепенного накопления во внутренней среде организма, его межклеточном и внутрисосудистом пулах эндогенных патогенов. Последние образуются в процессе:

а) усиления деградации клеточных элементов;

б) длительного возрастающего нарушения «чистоты» внутренней среды многоклеточного организма;

в) компенсаторной активации хронического воспаления, направленной на поддержание «чистоты» внутренней среды организма.

Повышение синтеза макрофагами ИЛ-6 часто является следствием повреждения тканей при травмах, больших травматичных хирургических вмешательствах, ишемии тканей, ожогах, злокачественных опухолях, воздействии яда и асептических раздражителей, синдроме гиперчувствительности и аутоиммунных процессах. При всех этих состояниях именно ИЛ-6 является тем первичным медиатором воспаления, который вызывает лихорадку, активирует синтез вторичных медиаторов воспаления, вызывает гипоальбуминемию и гиперглобулинемию, а также избирательно активирует гипоталамо-гипофизарную систему. Содержание в крови всего комплекса провоспалительных цитокинов повышается и при таком нарушении «чистоты» внутренней среды организма, как гипергликемия.

У трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 отмечают выраженный плазмоцитоз селезенки, лимфатических узлов, тимуса, печени; в крови увеличивается количество тромбоцитов и содержание иммуноглобулинов. В костном мозге увеличивается число зрелых мегакариоцитов и развивается мезопролиферативный гломерулонефрит. Последствия чрезмерной экспрессии ИЛ-6 у мышей напоминают клинические проявления синдрома Кастельмана у человека: гиперплазия лимфоузлов, гипергаммаглобулинемия и высокий уровень белков острой фазы воспаления. Возможна трансформация этого синдрома в миеломную болезнь.

Состояние, противоположное гиперэкспрессии ИЛ-6, наблюдают у мышей с выбитым геном ИЛ-6. В ответ на разные стимулы у мышей отмечено отсутствие синтеза вторичных медиаторов воспаления. У мышей снижена резистентность к экзогенным патогенам, нарушены рост и развитие Т-лимфоцитов, созревание В-лимфоцитов, снижена продукция иммуноглобулинов класса А. Однако при этом выраженно усилен синтез другого первичного медиатора воспаления — ФНО-α. В острой фазе воспаления повышается синтез более 40 протеинов [Gauldie J. et al., 1992]. У мышей с отключенным геном ИЛ-6 после внутрибрюшинного введения скипидара отмечены только слабые симптомы воспаления. У животных контрольных линий уровень ИЛ-6 и ФНО-α после инъекции скипидара повышен, у трансгенных мышей — нет. При этом мыши с отключенным геном ИЛ-6 после инфицирования гибнут значительно чаще, что указывает на роль ИЛ-6 в реакции защиты хозяина. Одновременно применение in vitro анта-

гонистов эндотелина и ИЛ-6 нивелирует атерогенное действие, которое приписывают СРБ.

Таким образом, действие экзогенных и эндогенных патогенов, активация функции макрофагов, синтез ими первичных медиаторов воспаления (ИЛ-1 в первую очередь и ИЛ-6 — во вторую) вовлекают в биологическую реакцию воспаления не только иммунокомпетентные клетки рыхлой соединительной ткани, но и нейросекреторные ядра гипоталамуса мозга. Последние перестраивают функцию эндокринной системы, основной системы адаптации in vivo. Активация секреции глюкокортикоидов, их пермиссивное действие и реципрокные взаимоотношения с первичными медиаторами воспаления, можно полагать, являются компенсаторной реакцией на воспалительный, в том числе и окислительный, стресс и во многом определяют индивидуальные параметры воспаления при политравме.

Микрососудистые изменения

Известно, что стенка кровеносных капилляров состоит из слоя клеток эндотелия, базальной мембраны и перицитов. Для проницаемости капилляров решающее значение имеют структура и функция эндотелиальных клеток, особенно зоны их взаимного контакта. Морфологически речь идет о двояковогнутом пространстве, ограниченном с обеих сторон соседними эндотелиальными клетками. Это пространство заполнено углеводными и гликолипидными частями белковых молекул, расположенных на поверхности цитоплазматической мембраны и несущих на себе многочисленные отрицательные заряды, связанные с COOH-группами сиаловых кислот или с боковыми цепями аминокислот. В образовании связей принимают участие Ca^{2+}, которые образуют хелатные связи между удобно ориентированными поверхностными молекулярными структурами соседних клеток. Такое межклеточное пространство функционально представляет собой «каналец», заполненный водой, через который могут проходить низкомолекулярные соединения размером до 20 нм. Макромолекулярные компоненты плазмы крови (крупнее 34 нм и с молекулярной массой более 30 000) через это пространство не проходят и транспортируются с помощью пиноцитоза. Люминальная поверхность эндотелиальных клеток не смачивается, что обусловлено гликопротеидными и гликолипидными компонентами их мембран. В физиологических условиях на этой поверхности не происходит адгезии ни клеток крови, ни макромолекулярных соединений, находящихся в ее плазме.

При воспалительном процессе ситуация меняется в двух направлениях: повышается проницаемость сосудистого компонента; изменяется характер несмачиваемой поверхности. Повышение проницаемости локализуется в венозной части капилляров и в венулах. Первоначально происходит высвобождение гистамина из гранул мастоцитов и базофилов. Очевидно, этот процесс имеет двухфазный характер. Первая стадия — стадия активации, которая не требует ни присутствия Ca^{2+}, ни наличия свободной энергии. Вторая фаза требует и того и другого для агрегации микротрубочек. Эта стадия регулируется циклическими нуклеотидами, причем механизм этой регуляции неизвестен. Норадреналин, простагландины и сам гистамин реагируют с поверхностными рецепторами и активируют аденилатциклазу. Уве-

личение концентрации цАМФ, однако, ингибирует освобождение гистамина. Этот процесс активируется высокой концентрацией цГМФ, которую вызывают холинергические соединения (ацетилхолин, карбахол). Что же является прямым стимулом для высвобождения гистамина, неизвестно до сих пор. Предположительно такими факторами могут быть некоторые компоненты комплемента или основные белки нейтрофилов. Однако в эксперименте ни одно из этих соединений не способно вызвать такое быстрое высвобождение гистамина, какое наблюдается in vivo [Вилкинсон Д., 1981; Мусил Я., 1985; Deitch E.A. et al., 2002].

За истинную причину повышения проницаемости принимается сокращение эндотелиальных клеток, вызванное действием гистамина. В результате сокращения между отдельными клетками образуются щели, через которые проходят постепенно увеличивающиеся в размерах высокомолекулярные компоненты плазмы крови. Действие гистамина считается первичным, но относительно кратковременным. На это указывает невозможность остановить длительно продолжающееся состояние повышенной проницаемости с помощью антигистаминных средств и антагонистов серотонина.

Кроме повышенной проницаемости, вторым характерным признаком этой фазы воспаления является миграция лейкоцитов. Вначале они прикрепляются к поверхности эндотелия, затем проходят между его клетками и по механизму хемотаксиса направляются к очагу воспаления. Учитывая, что одноименные заряды (отрицательные), находящиеся на мембранах клеток эндотелия и лейкоцитов, должны взаимно отталкиваться, следует предположить, что в данном случае имеет место или блокировка этих зарядов положительными ионами, например Ca^{2+}, или нарушение процессов биосинтеза поверхностно локализованных гликопротеидов мембран. Молекулярные механизмы прикрепления лейкоцитов к эндотелию сейчас еще в подробностях неизвестны.

2.3. Иммунопатогенез

2.3.1. Роль про- и противовоспалительных цитокинов

Политравма, связанная с такими механистическими определяющими факторами, как тяжелое кровотечение, разрушение ткани и присутствие инородных веществ и предметов, а также бактериальная транслокация, неизбежно приводят к нарушению гомеостаза иммуновоспалительного ответа (рис. 2.15). Поскольку политравма и шок являются прототипами ударов, приводящих к дисфункции отдаленных органов и дисрегуляции иммуновоспалительного ответа, влияния травмы, хирургических повреждений и/или шок будут основными темами этого раздела. Однако важно отметить, что те же самые физиологические и иммуновоспалительные реакции способствуют возникновению органной дисфункции у септических больных. В связи с этим в данном разделе мы также рассмотрим медиаторы воспаления.

Иммунную реакцию можно разделить на приобретенную и врожденную (иммунитет). Приобретенный иммунитет представляет собой адаптивную защиту, которая развивается после повторного воздействия специфического антигена. Конечный результат этого — размножение Т-клеток и/или произ-

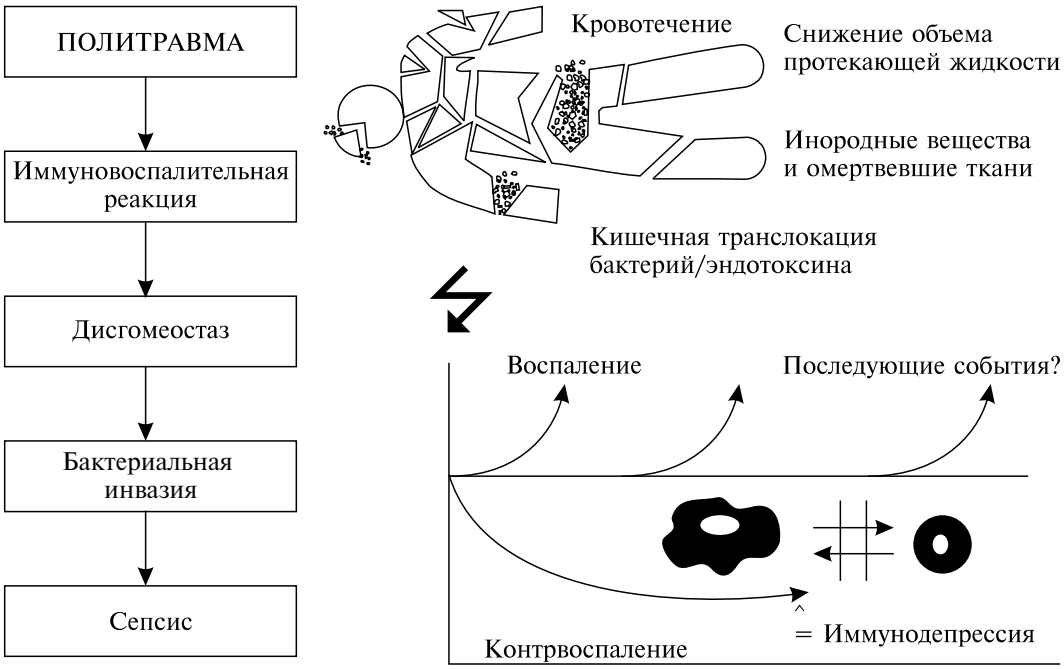


Рис. 2.15. *Нарушение гомеостаза иммуновоспалительного ответа при политравме.*

водство специфических антител. Для достижения оптимальной реакции необходимо, чтобы хозяин был подвержен воздействию антигена более одного раза. В противоположность этому, врожденный иммунитет развивается при первичном воздействии. Когда клетки врожденной иммунной системы (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Th естественные киллерные клетки) встречаются с патогеном, они вызывают воспалительную реакцию. Существенная часть такого ответа включает в себя производство провоспалительных (инфламматорных) и противовоспалительных (антиинфламматорных) медиаторов. Медиаторы, которые будут обсуждаться в настоящем разделе, являются частью врожденного иммунитета.

Ответ начинается в течение нескольких минут после травматического воздействия и характеризуется немедленной активацией моноцитов и гранулоцитов. Активация лейкоцитов приводит к увеличению синтеза и высвобождению воспалительных и противовоспалительных медиаторов. В физиологических условиях существует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, который легко нарушается в неблагоприятных условиях. Со степенью тяжести политравмы и продолжительностью гипотензии коррелирует не только локализованный воспалительный ответ на повреждения тканей, но и системное индуцирование генерализованного воспалительного процесса. Эта первая фаза воспалительного ответа также опосредуется активацией каскадов коагуляции и комплемента. Затем активированные макрофаги являются основными факторами, которые влияют на степень тяжести воспалительного ответа, индуцируя синдром системной воспалительной реакции (ССВР) и раннюю полиорганную дисфункцию. Первичная гиперактивация воспалительных медиаторов довольно непродолжительна, что подтверждается тем фактом, что попытки повторно стимулировать липополисахаридом (ЛПС) моноциты травмированных больных ex vivo сопровождались

толерантностью этих клеток в отличие от их активизации при стимулировании in vitro [Xu Y.X. et al., 1998].

Дезактивация моноцитов приводит к иммунологическому параличу, который только частично компенсируется через 3–5 дней за счет притока новых и незрелых моноцитов/макрофагов. В зависимости от индивидуального клинического сценария, особенно при инфекции, эти клетки можно опять активировать, что приводит к новым волнам высвобождения провоспалительных цитокинов. В противоположность этому, массивный стресс характеризуется значительной активацией противовоспалительных цитокинов в моноцитах (рецептор I/II фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-ra, ИЛ-10) и лимфоцитах (ИЛ-4, ИЛ-13). Эти противовоспалительные медиаторы, особенно ИЛ-4 и ИЛ-10, являются очень важными переносчиками немедленного развития посттравматической иммуносупрессии и иммунопаралича.

Медиаторы воспаления

Фактор некроза опухоли (ФНО). Первоначально описан как фактор, присутствующий в сыворотке животных, которых лечили с использованием эндотоксина, вызывающий некроз опухолей [Carswell E.A. et al., 1975]. ФНО также был назван кахектином, поскольку он отвечал за развитие кахексии, наблюдаемой при нелетальных инфекционных заболеваниях. Однако в литературе эта молекула сейчас называется только ФНО. Это белок 17 кДа, который секретируется в ответ на несколько разных стимулов, включающих эндотоксин и геморрагический шок. Этот белок синтезируется в нескольких разных типах клеток, но в наибольшем объеме клетками линии моноцитов/макрофагов. ФНО оказывает свое действие, связываясь с рецепторами клеточной поверхности. Биологически активная форма ФНО — тример. In vivo ФНО обладает несколькими свойствами, включающими индуцирование острофазного ответа, лихорадки, а при высоких концентрациях — патологических изменений, характерных для септического шока [Tracey K.J. et al., 1986].

Выделяется два рецептора ФНО: 55 и 75 кДа. Большинство механизмов сигнальной трансдукции осуществляются посредством рецептора p55. Эти рецепторы могут быть отделены от поверхности клеток протеазами, что приводит к появлению растворимых рецепторов ФНО в плазме. Растворимые рецепторы ФНО связываются с ФНО и инактивируют его активность. Несколькими авторами было показано, что в плазме септических больных уровни растворимых рецепторов ФНО увеличены. На основании этого сделано предположение, что соотношение уровней растворимых рецепторов и ФНО может быть самым лучшим прогностическим фактором исхода, хотя в последующих исследованиях подтверждения этому не получено [Goldie A.S. et al., 1995].

В многочисленных исследованиях предприняты попытки блокировать биологическую активность ФНО и улучшить исход у больных с сепсисом. Результаты их можно однозначно охарактеризовать как отрицательные, поскольку ни в одном из исследований не было показано достоверного улучшения в 28-дневном уровне смертности с учетом всех причин [Fisher C.J.Jr.

et al., 1993б; Fisher C.J.Jr. et al., 1996; Reinhart K. et al., 1996; Abraham E. et al., 1998].

Интерлейкин-1. Интерлейкин существует в форме двух разных белков: ИЛ-1α и ИЛ-1β, которые являются продуктами двух разных генов. Этот цитокин в прошлом имел разные названия, включая эндогенный пироген и фактор активации лимфоцитов. ИЛ-1β — основная внеклеточная форма данного интерлейкина; и во всех исследованиях, описываемых ниже, измеряются плазменные уровни ИЛ-1β. Оба этих интерлейкина синтезируются как более крупные молекулы-предшественники. Специфические протеазы отвечают за приклеивание этих зрелых белков к их биологически активным более мелким формам. Такая обработка белков происходит во время внеклеточного транспорта ИЛ-1 за пределы клетки.

ИЛ-1 обладает большим числом видов биологической активности, сходной с ФНО, куда входит индукция лихорадки и острофазной реакции при лихорадке. Инфузии ИЛ-1 проводили больным в основном для лечения злокачественных образований, при которых острая in vivo цитотоксичность проявлялась в виде озноба и лихорадки. Биологическая активность ИЛ-1 проявляется в виде связывания с рецепторами клеточной поверхности, что подобно большинству других цитокинов. Имеется и третий член семьи гена ИЛ-1, который называется антагонистом рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1ra). Это необычный белок, поскольку он связывается с рецептором типа I как обыкновенный антагонист, предотвращая связывание биологически активного ИЛ-1. Этот белок представляет собой естественно возникающее ингибиторное вещество, функцией которого является блокировка воспаления [Carter D.B. et al., 1990; Eisenberg S.P. et al., 1990].

ИЛ-1 имеет два рецептора на поверхности клеток; рецептор типа 1 отвечает за трансдукцию сигнала и клеточную активацию; главная биологическая роль рецептора типа 2 — его высвобождение во внеклеточные жидкости, где он связывается и инактивирует ИЛ-1. ИЛ-1ra связывается с рецептором ИЛ-1 типа 1, но он не активирует клетку. В условиях высоких уровней ИЛ-1ra происходит «борьба» с ИЛ-1 за связывание с этим рецептором. Таким образом, ИЛ-1ra можно использовать для блокировки биологической активности ранее образованного ИЛ-1, а ИЛ-1ra является естественно возникающим ингибитором биологической активности ИЛ-1. У больных с сепсисом были обнаружены высокие уровни ИЛ-1ra, что указывает на то, что ответ хозяина уже подвергся понижающей регуляции [Goldie A.S. et al., 1995].

Дополнительно к цитокинам в качестве агентов, вызывающих органное повреждение и смерть у септических больных, были причислены и другие **медиаторы-нонцитокины**. Подобно цитокинам, у больных с сепсисом обнаружены повышенные уровни этих медиаторов, а при их инфузии экспериментальным животным было воспроизведено множество патофизиологических изменений, таких же как у больных с сепсисом. В связи с этим для лечения септических больных используют специфические ингибиторы конкретных медиаторов-нонцитокинов: **антагонисты фактора активации тромбоцитов (ФАТ)** [Vincent J.L. et al., 2000], **ингибиторы циклооксигеназы — простагландины** [Arons M.M. et al., 1999], **антагонист рецептора брадикинина** [Fein A.M. et al., 1997], **антитела к эндотоксину** [Bone R.C. et al., 1995].

2.3. Immunopathogenesis

В настоящее время остается не доказанной эффективность лечения септических больных с использованием ингибиторов медиаторов-нонцитокинов, что проявляется в отсутствии улучшения выживаемости этих больных [Haupt M.T. et al., 1991; Fein A.M. et al., 1997], однако среди больных с грамотрицательными инфекциями ряд авторов отмечали достоверное улучшение [Ziegler E.J. et al., 1991; Bone R.C. et al., 1995; Arons M.M. et al., 1999].

Цитокины при политравме не вызывают клеточное органное повреждение, но их плазменные уровни коррелируют с исходом. Имеются также проблемы, связанные с релевантностью плазменных уровней цитокинов по отношению к локальным концентрациям. Многие инфекции приводят к локализованному воспалению, и присутствие цитокинов в плазме может отражать выход за пределы локальных границ.

Такое явление, при котором плазменные уровни представляют только небольшой объем общего количества присутствующих цитокинов, было названо «верхушкой айсберга» [Cavaillon J.M. et al., 1992]. Некоторыми клиническими исследованиями подтверждена обоснованность такой концепции. При менингите было показано, что уровни цитокинов достоверно выше в спинно-мозговой жидкости, чем в системе кровообращения [Kornelisse R.F. et al., 1996]. Уровни интерлейкина-8 (ИЛ-8) выше в моче, чем в плазме больных с инфекциями мочевых путей [Ko Y.C. et al., 1993]. В других исследованиях выявлено наличие достоверно более высоких уровней ИЛ-8 в бронхоальвеолярном лаваже у больных с острой легочной патологией [Suter P.M. et al., 1992]. Несмотря на такие предостережения, в многочисленных исследованиях обнаружено наличие достоверной корреляции между плазменными уровнями какого-либо конкретного цитокина и выживаемостью больных при сепсисе.

Интерлейкин-6. Является цитокином, характеризующимся многими видами биологической активности. Отвечает за индуцирование синтеза печеночных острофазных белков и усиление синтеза иммуноглобулинов. В нескольких исследованиях было показано, что уровни ИЛ-6 повышены у больных с сепсисом. Подобные результаты наблюдались на животных моделях. Необходимо заметить, что ИЛ-6 не вызывает повреждения органов или смерть у больных с сепсисом, но его плазменные уровни повышены у больных с плохим исходом.

Хемокины. Представляют собой группу цитокинов с низкой молекулярной массой, которые очень важны для хемотаксиса провоспалительных клеток. Существует несколько хемокинов, которые распределены по отдельным категориям на основании их биохимических характеристик. Наиболее широко изученным хемокином является ИЛ-8, который функционирует в локальном окружении как хемоаттрактант для нейтрофилов.

Интерлейкин-10. Также называется ингибиторным фактором синтеза цитокинов. Является продуктом Th2-клеток, которые ингибируют синтез цитокинов. Было показано, что ИЛ-10 блокирует синтез цитокинов как in vitro, так и in vivo. Считается, что основной функцией ИЛ-10 является ослабление избыточной провоспалительной реакции на инфекцию [de Waal Malefyt R. et al., 1991]. В некоторых исследованиях обнаружены повышенные уровни ИЛ-10 в плазме больных с сепсисом [Howard M., O'Garra A., 1992].

Другие медиаторы при сепсисе

Факторы свертывания играют важную роль в патогенезе сепсиса и включают определенные компоненты системы коагуляции. Проведено множество исследований, в которых больным с сепсисом вводили экзогенные антикоагуляционные факторы. Смысл этих исследований состоял в том, что у септических больных имеется нарушение свертывания крови. Профилактика тромбообразования могла бы улучшить перфузию органов, снизить вероятность повреждения органов, повысить выживаемость.

В одном из таких исследований использовалась инфузия активированного протеина С септическим больным. Эти результаты не опубликованы, хотя на веб-сайте (www.lilly.com) компании имеется пресс-релиз, в котором говорится, что данное исследование было прекращено в более ранние сроки, потому что активированный белок С оказался эффективным в снижении смертности. Недавно был также проведен анализ использования антитромбина III для лечения сепсиса [Fourrier F. et al., 2000]. Хотя в этих исследованиях наблюдалось снижение смертности, тем не менее оно не было статистически достоверным. Проведены исследования и с ингибитором тканевого фактора плазминогена. Продолжаются исследования ингибиторов каскада коагуляции, окончательные результаты которых еще не опубликованы.

Прокальцитонин представляет собой семейство молекул, которые являются предшественниками гормона кальцитонина. В 1993 г. было установлено, что прокальцитонин выступает в качестве маркера у больных с сепсисом [Assicot M. et al., 1993], а последующие многочисленные исследования подтвердили его специфичность и чувствительность. Кроме того, уровни прокальцитонина коррелируют со степенью тяжести заболевания [Muller B. et al., 2000]. Менее ясен тот факт, задействован ли прокальцитонин в патогенезе заболевания, или он позволяет только провести дифференциацию септических больных.

Таким образом, в настоящее время изучены действия некоторых медиаторов. В то же время результаты крупномасштабных исследований не показали достоверного улучшения при использовании ингибиторов у больных с сепсисом, поскольку не происходит внезапного бурного высвобождения цитокинов, но отмечается длительное сдержанное их высвобождение. Поиск новых медиаторов, отвечающих за повреждение клеток, органов и смерть, продолжается. Только при полном понимании базовых механизмов заболевания возможно применение точных, целенаправленных вмешательств.

Клеточная дисфункция и сеть цитокинов

Нижеследующий обзор сосредоточен несколько произвольным образом только на немногих важных вопросах иммуномеханики, т.е. на тех, которые, по нашему мнению, можно использовать в качестве практичных показателей для оценки эффективности лечения посттравматической иммунодепрессии.

В состояниях стресса М∅ легко запускается для быстрого производства и высвобождения простагландина E_2 ($ПГE_2$), который, по всей видимости, является самым сильным эндогенным иммуносупрессантом. Несмотря на то что интенсивность посттравматического синтеза монокинов зависит от оп-

2.3. Immunopathogenesis

ределенных состояний окружающей среды, было показано, что $ПГЕ_2$ участвует в регуляции на протяжении 21 дня после травмы [Агаджанян В.В. и др., 2003]. $ПГЕ_2$ является ингибитором Т-клеточного митогенеза, производства ИЛ-2, экспрессии рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2r) и синтеза антитела IgM В-клетками. Ингибиторные эффекты $ПГЕ_2$ основываются на его связывании с рецептором $ПГЕ_2$, который затем стимулирует производство второго мессенжерного циклического 3'5'-аденозинмонофосфата (цАМФ). $ПГЕ_2$ также осуществляет отрицательный контроль М∅ синтеза ФНО-α и ИЛ-1 посредством повышения внутриклеточных уровней цАМФ [Betz M., Fox B.S., 1991].

Faist E. и др. [1988] показали, что терапевтическое применение ингибитора циклооксигеназы индометацина может отчасти восстановить адекватный синтез ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО-α у больных, оперированных на сердце после экстракорпорального кровообращения. Mosmann T.R. и др. [1986] отметили, что в определенных условиях Т-хелперные (Тх) лимфоциты можно разделить на две функционально отличные подгруппы: Тх1 и Тх2 — в зависимости от семейства секретируемых лимфокинов и соответствующей функциональной активности. Со времени обнаружения этих фактов стало возможным сделать переоценку некоторых основных иммунорегуляторных механизмов в их применении к клиническим условиям. Данные результаты получены в 1986 г. на модели мышей [Mosmann T.R. et al., 1986]. После этого добавлены еще вновь открытые цитокины и, что важно, проведено изучение данного факта на людях. Тх1 клетки характеризуются продуцированием ИЛ-2, интерферона-γ (ИФН-γ) и ФНО-β; а Тх2-клетки характеризуются выработкой ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО-α и гранулоцитомакрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Интересно то, что Тх1 клетки секретируют ИФН-γ, который подавляет активность Тх2, а Тх2-клетки являются супрессороактивными по отношению к потенциалу Тх1 посредством ИЛ-4 и ИЛ-10. Предшественные клетки CD4 + Тх (ТхР или ТхО) направлены на дифференциацию к подтипу Тх1 в основном посредством монокина ИЛ-12, в то время как ИЛ-4, вероятно, оказывает основное движущее воздействие на некоммиттированные Тх, чтобы они стали Тх2. По-видимому, Тх1 и Тх2 представляют собой дифференцированные хелперные Т-клетки, а их развитие может отражать определенные типы антигенной стимуляции. Поскольку известно, что у критических травмированных больных отсутствует задержанная/замедленная гиперчувствительность и нарушено продуцирование ИЛ-2, необходимо искать повышение активности Тх2 у больных в состояниях травматического и септического стресса, а также в соответствующих патогенетических моделях у животных [Mannick J.A., 1993].

Мы склонны считать, что при политравме сдвиг в поляризации популяции Т-хелперных клеток к фенотипу Тн2 обусловлен $ПГЕ_2$-зависимым путем. Вещества, которые способствуют увеличению продукции цАМФ, включая $ПГЕ_2$, могут быть использованы в качестве проб для обнаружения сигнальных патологических путей, которые действуют в подгруппе Тх. Повышение уровней внутриклеточного цАМФ происходит, по всей видимости, путем снижения регуляции РНК в отношении аутокринного фактора роста ИЛ-2, а не ИЛ-4. ПГЕ не только влияет на баланс ИЛ-2 и ИЛ-4, но также оказывает влияние на ИФН-γ. Этот цитокин, являющийся очень важным в

повышении регуляции молекул класса II основного комплекса гистосовместимости (ОКГ), действует в режиме увеличения регуляции синтеза ИЛ-2 и экспрессии ИЛ-2, а $ПГЕ_2$ обеспечивает обратную регуляцию.

Из недавно проведенного исследования S. Zimmer и др. [1996] на людях-добровольцах была получена ценная информация о ЛПС-индуцируемом влиянии на Тх1/Тх2 цитокинную реакцию у людей. Сразу же после внутривенного введения *Escherichia coli* (4 нг/кг) отмечался сдвиг реакции к цитокиновому типу 2 с многократным (вплоть до 11-кратного) увеличением уровней ИЛ-10 и значительным угнетением уровня ИЛ-2 в плазме.

Основываясь на широком спектре доступных данных, мы считаем, что крупная травма, такая как политравма, и связанные с ней воспаление и инфекция индуцируют поляризацию активности Т-хелперных лимфоцитов с явным сдвигом в направлении к Тх2. Мы предполагаем, что развитие такой реакции, контролируемой Тх2-ассоциированными лимфокинами, может поддерживаться, главным образом, деактивированным Мφ. В зависимости от состояния деактивации Мφ, вызванной такими стимулами, как фагоцитоз, иммунные комплексы, продукты расщепления комплемента, и эндотоксином, происходит массивное высвобождение $ПГЕ_2$, как было описано нами и другими авторами [Агаджанян В.В. и др., 2003; Miller-Graziano C.L. et al., 1988]. Развитие сепсиса при политравме может индуцировать про- и противовоспалительные цитокины, а также увеличивать скорость запрограммированной смерти циркулирующих лимфоидных клеток, что ведет к иммуносупрессии. В то же время сепсис может вызвать повреждение ткани путем увеличения образования микрососудистых тромбов и замедления апоптоза гранулоцитов. В связи с этим существующие схемы иммунотерапии первоначально направлены либо на предотвращение активации врожденного иммунитета, либо на нейтрализацию высвобождаемых метаболитов.

2.3.2. Иммунотерапевтические подходы

В последние годы многие авторы пытались корректировать отдельные клеточные дисфункции, отвечающие за распад ненарушаемого в иных условиях моноцито/Т-клеточного взаимодействия у травмированных больных, с помощью многочисленных иммунорегуляторных вмешательств.

Очень скоро пришлось понять неадекватность данного подхода. Травма не только изначально изменяет специфические функции каждого типа клеток, но она, что более важно, оказывает влияние на потерю способности контролировать и модулировать физиологическое взаимодействие между моноцитами и Т-клетками в целом ряде регуляторных цепей. Потеря регуляторной функции происходит мгновенно в момент повреждения. Уменьшение регуляторной способности вследствие нарушения клеточной целостности посредством «грязного сывороточного окружения» в последующий период травмы приводит к необратимой деактивации моноцитов. Таким образом, нельзя упускать из виду невозможность перепрограммирования клеточной дисфункции. Постепенно, после проведения многочисленных исследований с использованием подходов, где применялись одно иммуномодулирующее средство и комбинации субстратов, мы поняли, что функциональные корректировки мононуклеарных лейкоцитов в «малом спектре» не

являются правильным подходом [Агаджанян В.В., Кожевников В.С., 1996; Агаджанян В.В. и др., 2000; Политравма, 2003].

Необходимо сосредоточить внимание не на корректировке отдельных функциональных звеньев иммуновоспалительного ответа, а на стремлении к усредненной функциональности системы в целом и, тем самым, к нормальному уровню функционирования организма в целом. Для достижения данной цели необходимо снабдить биологическую систему достаточным количеством функционально зрелых лейкоцитов, которые позволяют своевременно нормализовать иммуновоспалительную активность. Это можно лучше всего осуществить путем применения человеческих рекомбинантных факторов роста, а именно гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ).

Профилактическая и ранняя лечебная иммунотерапия

Общей иммунотерапевтической целью у больных с политравмой в критическом состоянии остается прервать прогрессирование системного воспалительного ответа от умеренного к тяжелому бактериальному сепсису или к более тяжелому течению сепсиса, связанному с органной недостаточностью.

Более того, очень важно отметить, что одним из основных факторов, предрасполагающих к успешной иммунотерапии, является доступ к адекватному иммуномониторингу в больничных условиях. Огромное значение для врача имеет возможность своевременного анализа биологических маркеров для ранней диагностики инфекции и воспаления, а также подтверждения реакций больного на проводимые терапевтические вмешательства. ИЛ-6, рецепторы I/II ФНО, антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra), ИЛ-8, прокальцитонин, холестерин и Д-димер, антитромбин III (АТ III) и активированный протеин С (APC) представляют собой биологические маркеры, которые необходимо использовать для мониторинга успешности иммунотерапии и динамики воспалительной и инфекционной заболеваемости.

Использование ГКСФ, обладающего свойствами профилактики развития сепсиса, является одной из новых иммуномодуляторных стратегий, представляющих особый интерес. ГКСФ присутствует в сыворотке здоровых людей в малых концентрациях (примерно 20 пг/мл). Это один из центральных медиаторов эндогенной реакции на инфекцию и воспаление; был клонирован и теперь коммерчески доступен в формах, подходящих для клинического использования. ГКСФ, как и другие колониестимулирующие факторы, стимулирует пролиферацию и высвобождение иммунных клеток из костного мозга, и в этом качестве был первоначально использован для лечения лейкопении. При профилактическом использовании в качестве заменителя при дефицитных состояниях ГКСФ также улучшает защиту хозяина и противовоспалительные эффекты [Ibelgaufts H., 1992].

Результаты многих исследований, проведенных на животных, а также некоторые клинические исследования свидетельствуют о том, что профилактическое лечение с использованием ГКСФ, как, например, перед операцией, создает защиту от инфекции и снижает частоту возникновения сепсиса [Faist E., 2002].

Роль ГКСФ как иммуномодулятора

Центральная роль эндогенного ГКСФ заключается в поддержании и контроле гранулопоэза, который необходим для эффективной защиты хозяина от инфекционных агентов.

Введение ГКСФ здоровым добровольцам в дозах от 1 до 60 мкг/кг в день в течение 6 сут вызвало дозозависимые 1,8–12-кратные увеличения абсолютного количества нейтрофилов [Dale D.C., 1994]. В другом исследовании на добровольцах установлено дозозависимое увеличение количества полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПМЯН), которое достигало максимального значения и сохранялось в течение всех 12 дней лечения с ГКСФ. При этом было отмечено незначительное увеличение количества моноцитов и лимфоцитов [Hartung T., 1999]. Помимо увеличения пула циркулирующих нейтрофилов, ГКСФ также способствует усилению эффекторных функций иммунных клеток посредством увеличения продолжительности кислородного всплеска, фагоцитоза и хемотаксиса посредством задержки апоптоза. Таким образом, ГКСФ способствует миграции увеличивающегося числа иммунокомпетентных и высокоспециализированных лейкоцитов в очаг инфекции для иррадикации микробов. Кроме того, обладая противовоспалительными свойствами, ГКСФ препятствует развитию острофазных реакций, индуцированных травмой, которые обусловливают фатальную инфекцию.

Применение ГКСФ предъявляет определенные требования к эффективным препаратам, используемым для стандартного профилактического иммуномодулирующего вмешательства. К ним относятся:

— своевременное задействование новых клеток,
— стимулирование пролиферации,
— прайминг для защиты хозяина,
— интенсификация функции клеточного созревания,
— отсутствие или минимальные побочные эффекты.

Иммунотерапевтические вмешательства должны быть проведены в качестве профилактического средства как можно раньше после травматического или воспалительного воздействия. Главным образом, эти вмешательства должны быть направлены для создания защиты всех основных клеточных систем, лимфоцитов, макрофагов, а также гранулоцитов и эндотелиальных клеток от функциональной гиперактивации и истощения. Мы убеждены, что эффективность определенного терапевтического подхода зависит от правильного сочетания нескольких препаратов или субстратов в контролировании посттравматического дизгомеостаза различных клеточных систем.

Таким образом, концепцию терапевтического использования ГКСФ необходимо либо дополнить, либо усилить — в зависимости от индивидуального клинического сценария — с помощью ряда дополнительных вмешательств. Помимо создания адекватного кровотока и оксигенации важно также обеспечить целостность кишечника, избегая злоупотребления, как это происходит, если у критических больных использовать только парентеральное питание. За последние годы интенсивно разрабатывается концепция иммунопитания, и все больше мы понимаем, что энтеральное питание имеет большие преимущества по сравнению с парентеральным. Непрерывное энтеральное питание необходимо начинать как можно скорее. В наилуч-

шем варианте субстраты для энтерального питания должны содержать волокна, пектины, пробиотические бактерии, полифеноловые антиоксиданты, аргинин, омега-3 ненасыщенные жировые кислоты и нуклеотиды, значительные объемы глутамина [Bengmark S., 2000].

У больных с тяжелым сепсисом или септическим шоком обычными отличительными явлениями выступают системная активация коагуляционной системы, а также ранняя активация с последующим ингибированием фибринолитической системы. Используя новые высокочувствительные лабораторные анализы для оценки активности процесса коагуляции, можно выявлять активацию коагуляции у большинства больных с сепсисом. Самым крайним клиническим проявлением этих изменений является диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. G.R. Bernard и др. [2001] показали, что экзогенное применение АТ III в качестве ингибитора тромбина улучшает легочную функцию и предотвращает развитие почечной и печеночной недостаточности.

Совсем недавно проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование на 1690 больных по изучению эффективности и безопасности применения рекомбинантного человеческого протеина С (APC) при тяжелом сепсисе [Bernard G.R. et al., 2001]. На основании проспективно проведенного первичного анализа авторы показали, что лечение с APC было связано со снижением относительного риска смертельного исхода в 19,4 % случаев и с абсолютным снижением риска смертельного исхода — в 6,1 % ($P = 0{,}005$).

Раннее использование модуляторов гомеостаза, таких как активированный протеин С и АТ III, может дать возможность восстановления баланса у больных с сепсисом. Данный подход основывается на трех важных и взаимосвязанных фактах:

1. Протеин С и АТ III потребляются и становятся дефицитными во время патогенеза сепсиса.

2. Дефицит таких эндогенных модуляторов, как протеин С и АТ III, коррелирует со смертностью и может прогностически указывать на прогрессирование процесса.

3. У больных с сепсисом восполнение эндогенными модуляторами может восстановить гомеостаз и уменьшить заболеваемость и смертность.

В заключение отметим, что будущая иммуномодулирующая терапия в посттравматическом периоде должна включать комбинацию лекарственных препаратов. Прежде всего, она должна быть сосредоточена на использовании ГКСФ, что позволит своевременно задействовать лейкоциты, предотвращая деактивацию моноцитов и Т-клеточную деполяризацию, а также контролировать развитие острофазных реакций. Дополнительно к восстановлению иммуноклеточного пула мы предлагаем использовать введение глутамина и аргинина для поддержки быстро воспроизводящихся энтероцитов и иммунных клеток, а также субстраты для восстановления гомеостаза про- и противокоагулянтных процессов. Некоторые гормоны, такие как тимопоэтин, половые стероиды и пролактин, а также кортикостероиды в небольших дозах могут потенциально содержаться в поливалентном иммуномодулирующем коктейле. Иммунотерапия должна быть применена в ранний период развития иммунной дисфункции после травмы или острого начала инфекции, что гарантирует защиту всех клеточных компонентов.

2.3. Иммунопатогенез

В последние годы представления о механизмах развития воспаления претерпели значительные изменения. В частности, было убедительно продемонстрировано, что нет существенных различий в закономерностях развития ответной реакции на воспаление, возникающей как при внедрении в организм инфекционных агентов, так и при воздействии механической и ожоговой травмы, развитии разного рода инсультов, панкреатита и т.д.

Воспаление, начавшись как местная реакция на повреждающие факторы, включает затем и другие регулирующие и интегрирующие системы организма, переходит на системный уровень. Начальный этап в развитии системной воспалительной реакции — появление в сосудистом русле пациента антигенов, выполняющих роль триггера («спускового курка»), провоцирующего запуск каскада цитокиновых реакций. Индукторами системной воспалительной реакции при инфекционной причине воспаления могут выступать липополисахарид грамотрицательных бактерий, токсин-1 энтеротоксина стафилококков, фрагменты микробных тел, вирусов или грибков; при асептической причине — продукты разрушения собственных тканей организма.

Наиболее вероятно, что системная воспалительная реакции развивается в результате избыточного проявления естественных защитных реакций организма. Активация иммунитета в ответ на антигенную инвазию имеет своей целью выполнение защитной функции, однако, с другой стороны, она может способствовать выделению в кровоток большого числа субстанций, играющих патогенетическую роль в развитии системного воспаления и интоксикации. С момента начала циркуляции вышеупомянутые антигены-триггеры способствуют высвобождению ФНО, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), тромбоцит-активирующего фактора и др. из мононуклеарных фагоцитов и других клеток, включая клетки сосудистого эндотелия. Активация каскада комплемента, нейтрофильных гранулоцитов, тромбоцитов, повышение в крови уровня адгезионных молекул, кининов, тромбина, микардиодепрессивной субстанции и др. способствуют повреждению эндотелия, развитию признаков ДВС-синдрома, нарушению адекватного функционирования внутренних органов и нарастанию признаков интоксикации, т.е. развитию состояния, которое в настоящее время обозначают термином «синдром системного воспалительного ответа».

В нормальных условиях неспецифические естественные иммунные механизмы обеспечивают адекватную местную защиту от инфекции, локализуют воспаление, ограничивают избыточную продукцию медиаторов воспаления, препятствуют развитию неблагоприятной общей реакции жизненно важных органов в ответ на воспаление.

Помимо различных активирующих цитокинов, иммунная система организма способна продуцировать и их инактиваторы. Наличие подобного механизма, очевидно, ограничивает распространение иммунного ответа до требуемого уровня, чтобы, с одной стороны, достаточно эффективно инактивировать все чужеродные агенты и с другой — не допустить развития септического шока или аутоиммунной патологии.

Для пострадавших с политравмой характерно одномоментное образование больших количеств собственных разрушенных тканей, которые обладают антигенными свойствами и «запускают» цитокиновую реакцию воспаления. Ввиду чрезвычайно большого количества антигенного материала, особенно при наличии травматического шока, у пациентов с политравмой закономерно от-

2.3. Immunopathogenesis

мечается снижение иммунной реактивности уже в остром периоде травматической болезни. В постшоковом периоде, когда экзо- и эндогенная бактериальная инвазия как патогенетический фактор выдвигается на первый план, недостаточность иммунной защиты предрасполагает к возникновению воспалительных и гнойно-септических осложнений.

In recent years the concepts of inflammation mechanisms have been greatly modified. In particular, it was proved that there were no significant differences in the patterns of responses to inflammation that develop during exposures of the body both to infectious agents and mechanic or burn injury, as well as to strokes of various types, pancreatitis, etc.

At the later stages, inflammation starting as a local reaction to destructive impacts involves other regulating and integrating body systems, and eventually reaches systemic levels. At the initial stage, systemic inflammatory response is characterized by the presence of antigens in the bloodstream of a patient that act as triggers inducing the cascade of cytokine reactions. In infection-caused inflammation inductors of systemic inflammatory response include gram-negative bacterial lipopolysaccharide, toxin-1 of staphylococcus enterotoxin, fragments of microbes, viruses and fungi; with nonseptic cause, inflammation is induced by the products of body tissue destruction.

It is more likely that the systemic inflammatory response results from overexpression of natural protective body reactions. Activation of immunity reaction to the antigene invasion is aimed at providing a protective function, however, on the other hand, it may facilitate production of a large amount of substances into blood flow, which play a pathogenic role in systemic inflammation development and intoxication. As soon as the above mentioned triggers get in the bloodstream they begin to facilitate the release of TNF, interleukines (IL-1, IL-6, IL-8), platelet activating factor and others from mononuclear phagocytes and other cells, including vascular endothelial cells. Activation of the complement cascade, neutrophilic granulocytes, platelets, increased levels of adhesion molecules, quinines, thrombin, myocardial depressant substance and other substances in blood promote endothelial damage, development of DIC signs, visceral organ dysfunction and increase the severity of intoxication signs. Such a state is currently termed the «systemic inflammatory response syndrome».

Under normal conditions non-specific natural immune mechanisms provide with an adequate local protection from infection, localize inflammation, limit overproduction of inflammatory mediators, prohibit the development of the total unfavorable response of vital organs to inflammation.

Immune system can produce not only various activating cytokines but also their inactivators. This mechanism apparently limits the extension of the immune response to the requested level in order to efficiently inactivate all kinds of foreign agents, on the one side, and to interfere with the development of septic shock or autoimmune disorders, on the other side.

Polytrauma patients commonly present with a single-instant formation of large amounts of destructed tissues of the body that possess antigenic properties and trigger cytokine inflammatory reaction. Due to a large quantity of antigenic material, especially in associated traumatic shock, polytrauma patients have markedly decreased immune reactivity even in the acute phase of wound dystrophy. In the post-shock phase, when exo- and endogenic bacterial invasion comes to the foreground, immune protection failure predisposes to the development of inflammatory and pyoseptic complications.

Глава 3

СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ СЕПСИСА И ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

В данной главе представлено описание наиболее часто используемых систем оценки клинических и функциональных состояний при сепсисе и органной дисфункции. В соответствии с типом информации, получаемой от больного (измерение анатомического повреждения, физиологические измерения или сочетание того и другого), их можно разделить на несколько групп: классификацию проводят по типу способа построения, который бывает либо эвристическим (основанным на клиническом опыте или впечатлении), либо основанным на данных, полученных при использовании количественных статистических приемов, показывающих взаимосвязи процессов или производящих многовариантные подгруппы характеристик, определяющих каждый тип клинического состояния и его степень тяжести.

3.1. Оценка тяжести сепсиса

3.1.1. Шкала оценки тяжести сепсиса Стивенса (Stevens sepsis severity score (SSS))

Первая попытка разработать систему оценки септического процесса была предпринята Стивенсом в 1983 г. [Stevens L.E., 1983]. Появилась шкала SSS для определения степени тяжести хирургического сепсиса. Она основывается на нарушении функции семи ключевых органных систем (ЦНС, легкие, кровообращение, почечная система, печень, гематологическая система и ЖКТ), определяемом по количественным (числовым) значениям лабораторных показателей по каждой из систем, так как риск, угрожающий больному, увеличивается геометрически по мере постепенного нарушения функций органных систем. Показатели вычисляются путем возведения в квадрат эвристически назначенных величин, данных каждой из трех органных систем с наиболее тяжелой дисфункцией. Сумма этих трех самых больших значений дает окончательный показатель. Сепсис не был обозначен в этой шкале, и SSS описывает степень органной дисфункции без учета возраста или истории болезни пациента.

3.1.2. Шкала оценки сепсиса Элебута и Стоунера

Элебутом и Стоунером в 1983 г. [Elebute E.A., Stoner H.B., 1983] разработана несколько иная система оценки степени тяжести сепсиса, в которой его проявления были распределены на четыре категории: локальные эффек-

3.2. Organ disfunktion assessment

ты инфекции, гипертермия, вторичные эффекты сепсиса и лабораторные данные. Показатель по данной шкале указывает на степень тяжести сепсиса, которая может варьировать в зависимости от состояния больного. В данную шкалу включено много субъективных критериев, например число необходимых перевязок за день или наличие болезненного увеличения селезенки, тогда как сердечные и легочные показатели сюда не включены.

3.2. Оценка органной недостаточности

3.2.1. Эвристические системы оценки органной дисфункции

Bertleff и др. [1997] сравнили несколько шкал оценки органной недостаточности и пришли к заключению, что они существенно различаются по эффективности, причем не только переменные и критерии, используемые для определения дисфункции одного и того же органа, но некоторые авторы даже рассматривают органную дисфункцию как так называемый феномен «все или ничего». В одних системах оценки органной недостаточности для описания дисфункции какого-либо органа используются только две категории (наличие или отсутствие данного показателя), в других — шесть. Согласно Bertleff и соавт. [1997], число органов, которым дается оценка в разных системах, варьирует от четырех до восьми. При этом в системы оценки не всегда включены иммунологическая, метаболическая, сердечная, гематологическая, ЦНС, ЖКТ, печеночная и почечная системы. Единственным исключением является респираторная система, характеристики которой используются во всех системах.

3.2.2. Шкала оценки полиорганной недостаточности Гориса

Шкала оценки полиорганной недостаточности Гориса [Goris R.J.A. et al., 1985] включает оценку (от 0 до 14 баллов) семи органных повреждений, основанных на значениях биохимических показателей или необходимости проведения терапевтических вмешательств. Поскольку данная шкала не имела определенного дискриминантного уровня, то при ее использовании частота ложных прогнозов смертельного исхода оказалась достаточно высокой [Arregui L.M. et al., 1991].

3.2.3. Шкала оценки полиорганной недостаточности Маршалла

Marshall и соавт. [1995] попытались выделить группу количественных критериев при использовании таких показателей, как шкала оценки ком Глазго, креатинин, билирубин, количество тромбоцитов, ЧСС и значение центрального венозного давления, деленного на среднее артериальное давление. Все эти параметры эвристически оцениваются по баллам от 0 до 4, при этом максимальное суммарное значение получается равным 24 баллам.

3.2.4. Шкала оценки полиорганной недостаточности Мора и Сауаи

По данной шкале степень тяжести нарушений функций легких, почек, печени и кровообращения делится на три уровня [Moore F.A. et al., 1996]. Шкала оценки легочной функции при ОРДС включает в себя рентгеногра-

фические данные, PaO_2/FiO_2, дыхательный минутный объем, PEEP (положительное давление в конце выдоха), а также статическую эластичность, оценку степени тяжести дисфункции других органов, основанную на биохимических показателях (почки, печень) или на необходимости в инотропной поддержке (сердце). Хотя при создании данной шкалы использованы материалы проспективных исследований 457 травматологических больных в медицинском учреждении, в котором работают авторы, независимого исследования чувствительности и специфичности этой шкалы не было.

3.3. Классификация степени тяжести физиологических изменений

3.2.5. Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (SOFA)

Шкала SOFA разработана Винсентом и соавт. [Vincent J.I. et al., 1996] посредством эвристического консенсусного процесса, после чего была проверена ее эффективность в большой популяции из 1449 больных. SOFA состоит из оценочных показателей шести органных систем (респираторной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической), где дается оценка от 0 до 4 в соответствии с полученной при консенсусном согласии степенью дисфункции/недостаточности. Данная шкала была апробирована в проспективном многоцентровом исследовании, где была показана 84%-я корректность классифицирования степени тяжести.

3.3. Классификация степени тяжести физиологических изменений

Для более адекватного определения физиологического статуса критических больных Зигелем разработана классификация степени тяжести физиологического состояния (PSSC), которая может служить для описания характера защитного состояния хозяина, а также быть количественным индексом вероятности смертельного исхода [Siegel J.H., Cerra F.B., Coleman B., 1979]. При использовании указанного метода применяется мультивариантный анализ данных, одновременно проведенные динамические физиологические и биохимические измерения позволяют получать различные паттерны адаптации к травматологическому стрессу, сепсису или первичной кардиогенной декомпенсации. В данной методологии выделяется группа прототипных паттернов острых физиологических изменений, которая определяет каждый тип патологического состояния.

Каждый из этих паттернов имеет четко определенные характеристики, помогающие диагностически правильно оценить природу и степень тяжести защитной реакции хозяина, которая была вызвана патологическим процессом. Таким образом, системная реакция на сепсис в большой степени является в основном отражением природы и адекватности защиты хозяина в ответ на системную инфекцию, нежели характеризует специфический организм, который производит данный инфекционный процесс. Более того, внешние выражения защитной реакции хозяина представляют собой не только разные паттерны адаптации, но и разные степени успеха такой адаптации при сопротивлении стрессам со стороны специфического патологического процесса. В результате вместо того, чтобы делать проверку од-

3.2. Organ disfunktion assessment

ного отдельного показателя — сердечного выброса, кровяного давления или pH крови, более подходящим представляется получение картины об адекватности или неадекватности защитной реакции хозяина путем проверки паттерна взаимодействия между этими переменными в разных условиях успешной или неуспешной адаптации к стрессу.

Таким образом, существует большая необходимость в объективной оценке степени тяжести состояния критических больных для определения стратегии использования дорогостоящих и сложных терапевтических вмешательств. При этом одну из основных ролей в определении исхода у больных в критическом состоянии играет выраженность нарушения защиты хозяина, а оценка адекватности реакции больного на лечение нужна для определения комплексной терапевтической программы, крайне необходимой, для своевременного управления исходом. Следовательно, воспроизводимый верифицированный индекс качества и эффективности защитной реакции организма больного играет важную роль в продолжении или изменении терапии у тяжелотравмированных и септических больных.

Thus, an unbiased evaluation of the state severity of critically ill patients is needed which could guide though the process of selecting strategies of highly expensive and complex therapeutic interventions. The degree of host response disorder plays a major role in outcome assessment of critically ill patients, and evaluation of adequate reaction of the patient to the treatment is essential for determination of a complex therapeutic program; such an evaluation is absolutely necessary for timely outcome management. Hence, reproducible verified index of quality and efficiency of protective body response plays an important role in therapy continuation and modification in severely injured and septic patients.

Глава 4
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПОДХОДЫ

4.1. Профилактика органного повреждения и СПОД

Со времени первого описания в литературе почти три десятилетия назад синдром полиорганной дисфункции (СПОД) остается основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии, что указывает на большое значение профилактики в качестве стратегии улучшения клинического исхода у больных с высоким риском. Наибольший риск развития СПОД имеется у больных с политравмой, с абдоминальными или агрессивными инфекциями мягких тканей, с тяжелым панкреатитом и с массивной кровопотерей или ожогом [Baue A.E. et al., 1998]. Данный синдром был также назван синдромом хирургического прогрессирования, что отражает нашу способность поддерживать жизнь у тяжелотравмированных или критических больных, которые ранее умирали намного быстрее. К тому же, как только появляется СПОД, смертность остается на высоком уровне, и лечение включает в себя только поддерживающие меры. Степень тяжести СПОД и исход находятся почти в линейной зависимости между числом органов, которые перестали действовать, и смертностью [Baue A.E., Durham R.M., Faist E., 1998].

В данной главе мы сосредоточим наше внимание на описании методов, направленных на сведение риска развития СПОД до минимума у больных с политравмой. Профилактика развития СПОД у больных с политравмой может означать проведение срочной операции для ограничения кровопотери, в то время как у больных с возможным абдоминальным сепсисом или агрессивной инфекцией мягких тканей профилактика может зависеть от ранней диагностики с последующей соответствующей терапией. Несмотря на это, у многих больных профилактику СПОД можно разбить на три этапа: неотложные реанимационные мероприятия, оперативное вмешательство и лечение в отделении интенсивной терапии. На каждом из них самой главной целью является избежание дополнительных пагубных воздействий и изменений, которые действуют в качестве второго удара. Эти вторые удары могут проявляться в разных формах. Они включают в себя инфекции — пневмонии, раневые инфекции, абсцессы, септический флебит, ишемические инсульты (неадекватные реанимационные мероприятия, желудочно-кишечное кровотечение, неадекватное применение вазопрессоров) и физиологические стрессы (хирургия, переливание крови, неадекватное энтеральное питание, оставшиеся нежизнеспособные ткани). Даже малые совместные воздействия могут оказывать серьезные пагубные влияния на иммунную, нейроэндокринную, гематопоэтическую, пищеварительную, сердечно-сосу-

4.1. Prevention of organ injury and MODS

дистую и респираторную системы, которые уже проявляют свои реакции в ответ на стресс со стороны первичного патологического процесса или так называемого первого удара.

На рис. 4.1 схематически представлена общая концепция гипотезы второго удара. При рассмотрении указанных нами областей сосредоточим внимание, в первую очередь, на клинических подходах. Необходимо заметить, что эти три области имеют условное разделение, поскольку часто переплетаются между собой. Эти взаимосвязи показаны на рис. 4.2 у больного с политравмой. В этой популяции больных профилактика начинается на месте происшествия с быстрой транспортировки в больницу, с последующей объемной реанимации в отделении интенсивной терапии, тщательного обследования больного, раннего хирургического вмешательства, пристального наблюдения и лечения в отделении интенсивной терапии и с проведения немедленной операции или повторной операции, если это показано. Основными целями на этапе реанимации являются восстановление эффективного объема крови, оптимизация перфузии тканей и профилактика реперфузионной ишемии. Оперативное лечение включают в себя быструю остановку кровотечения, дренаж из очагов инфекции, профилактику «утечки» содержимого кишечника, удаление всех нежизнеспособных тканей и, кроме того, избежание осложнений. В отделении интенсивной терапии продолжается восстановление объема: до максимума доводится осуществление мер по поддержке органов и начинается применение модифицирующих терапий, таких как раннее энтеральное питание с иммуностимулирующими диетами. Очень важно отметить то, что врач может контролировать многие причины, предотвращающие развитие СПОД, и учитывать при оценке и лечении больного. Необходимо избегать следующих наиболее частых ошибок:

- неадекватное восполнение объемов при реанимационных мероприятиях;
- неспособность распознать признаки неадекватной тканевой перфузии;
- использование антибиотиков вместо адекватного хирургического дренирования и санации;
- наличие недиагностированных повреждений после политравмы;
- позднее распознание хирургических ошибок.

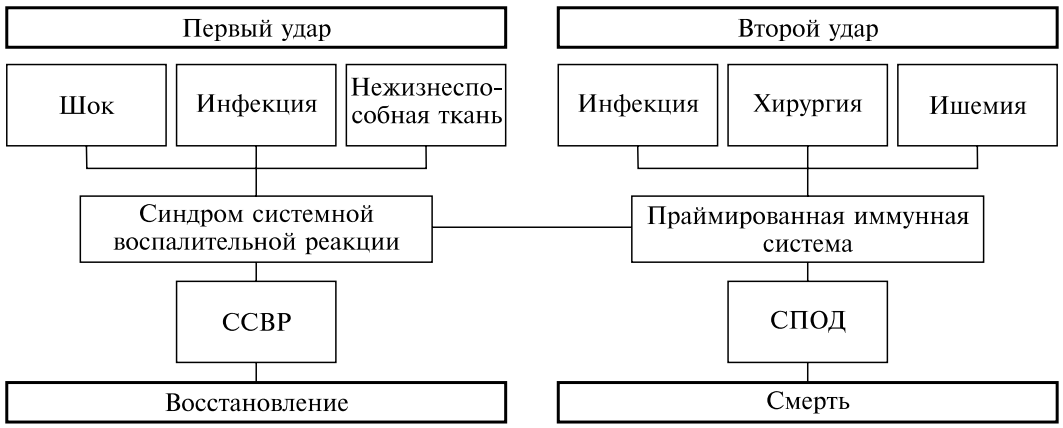


Рис. 4.1. *«Двухударная» гипотеза развития СПОД.*
Первичное воздействие (или «первый удар») активирует иммунную, нейроэндокринную, гематопоэтическую, сердечно-сосудистую, респираторную и другие системы больного, что приводит к появлению синдрома системной воспалительной реакции. Восстановление происходит в том случае, если затем не следует второго, третьего и т.д. воздействия, которое достаточно мощно для активации праймированных иммунных систем организма хозяина. В таких случаях вторичные воздействия могут привести к возникновению СПОД и смерти.

4.1.1. Неотложные реанимационные мероприятия

4.1. Профилактика органного повреждения и СПОД

После того как было установлено, что шок вызывает глобальные повреждения вследствие ишемии-реперфузии, большое внимание стали уделять адекватности восстановления объема. Поэтому первичной стратегией в профилактике СПОД является раннее адекватное восстановление объема для нормализации перфузии и оксигенации тканей, посредством чего ограничиваются тканевое повреждение и активизация иммуновоспалительной реакции. В настоящее время большие дискуссии ведутся в отношении оптимальной стратегии реанимации. Здесь затрагиваются вопросы, связанные с типом реанимационной жидкости (коллоиды или кристаллоиды), составом кристаллоидов, используемых в процессе реанимации, а также вопросы, касающиеся времени реанимации. Даже предлагается задерживать начало применения реанимационных мер до тех пор, пока не будет проведено купирование больших кровоточащих сосудов [Dries D.J., 1996]. Например, дискуссии, ведущиеся вокруг использования гипертонического солевого раствора, вызваны недостатком хорошо проконтролированных клинических исследований. Несмотря на это, гипертонический солевой раствор остается многообещающим средством, которое снижает распространенность острого респираторного дистресс-синдрома и почечной недостаточности по сравнению с применением стандартной кристаллоидной реанимации после посттравматической гипотензии [Mattox K.L. et al., 1991].

Физические показатели, такие как пульс, кровяное давление, объем мочи, часто являются достаточными для проведения мониторинга адекватности перфузии тканей и эффективности восстановления объема. Однако по мере увеличения степени тяжести состояния больного требуются более сложные показатели для мониторинга, в частности, восстановление кровяного давления или объема мочи не является гарантией того, что в органах восстановлен кровоток. Были выявлены два критерия, свидетельствующие об адекватности перфузии тканей и восстановлении объема. Этими критериями являются щелочной дефицит и сывороточный лактат. Их увеличение коррелирует с продолжающейся кровопотерей или неадекватным восстановлением объема. Нормализация же этих показателей свидетельствует об адекватности восстановления объема, поскольку у пострадавших с политравмой или больных с септическим шоком период восстановления объема может длиться от 24 до 48 ч. Очень важно проводить серийные изменения сывороточного лактата и (или) щелочного дефицита. Целью реанимации должно быть снижение или сохранение щелочного дефицита на уровне ниже 2 ммоль/л и сывороточного лактата менее 1,5 мг-экв/л. Эти показатели можно использовать для прогнозирования выживаемости после политравмы [Davis J.W., Kaups K., 1998].

В перспективных исследованиях была подтверждена корреляция между первичным щелочным дефицитом и выживанием, а также между выживанием и клиренсом щелочного дефицита [Davis J.W., Kaups K., 1998]. В этих исследованиях первичный максимальный щелочной дефицит на уровне 6 ммоль/л был связан с тяжелой травмой. И если щелочной дефицит превышал 15 ммоль/л, то уровень смертности возрастал до 40–50 %. К тому же те больные, у которых щелочной дефицит был устранен в течение 2 дней,

имели высокий уровень выживаемости, в то время как 13 % из тех, у кого щелочной дефицит не был устранен ко второму дню, выжили. Необходимо в этой связи подчеркнуть тот факт, что неспособность восстановить уровни лактата или щелочной дефицит могут быть показателями продолжающейся кровопотери или неполного дренажа септического очага. Особенно это касается травматологических больных, у которых персестирующий повышенный щелочной дефицит указывает на продолжающееся кровотечение, и это может свидетельствовать о необходимости проведения операции. Таким образом, серийное измерение щелочного дефицита позволяет дать точную оценку эффективности реанимации. Но, несмотря на применение измерения сывороточного лактата и щелочного дефицита, СПОД все еще возникает у многих больных. Соответственным образом, измерение версцеральной перфузии посредством использования гастротонометров используется в качестве показателя тканевой перфузии и эффективного средства для мониторинга реанимационных мероприятий.

Данная концепция подтверждена работой Ivatury с соавт. [1995], которые показали, что низкий уровень pH слизистой желудка (pHi) часто является первым признаком угрожающей органной недостаточности. По результатам исследований видно, pHi является лучшим прогностическим фактором развития СПОД, чем глобальные кислородные индексы, поскольку оптимизация значений этого показателя в течение первых 24 ч после травмы связана со снижением риска развития СПОД у критических больных. Кроме того, проведение желудочной тонометрии у травматологических больных оказалось более эффективным в прогнозировании возникновения СПОД, чем кислородные индексы. Более подробная информация о роли кишечника в патогенезе СПОД у травматологических больных будет представлена в гл. 7.

Необходимо также подчеркнуть, что отсутствие своевременной и точной диагностики при политравме вследствие множественных потенциальных повреждений (сниженного уровня сознания, гиподинамической нестабильности) также может способствовать развитию СПОД, поскольку это задерживает применение соответствующей терапии. Так, проведенный нами анализ организации специализированной помощи пострадавшим с политравмами в Кузбассе показал, что лечение в больницах общего профиля в 52 % случаях сопровождалось ошибками диагностики (недиагностированные переломы, вывихи, явления дислокации и сдавления головного мозга), до 17 % — гнойно-септическими осложнениями [Политравма, 2003]. Последствия недиагностированных повреждений у этих больных значительны, поскольку многие такие повреждения требуют срочного оперативного вмешательства, и нередким явлением является смерть вследствие таких повреждений. В связи с этим мы считаем, что снижение уровня недиагностированных повреждений должно быть в центре внимания на протяжении всего ухода за больными с политравмами.

4.1.2. Оперативное лечение

После проведения адекватных неотложных реанимационных мероприятий следующим этапом в профилактике СПОД является проведение ранних и эффективных операционных вмешательств или повторных операционных

4.1. Профилактика органного повреждения и СПОД

вмешательств. Важность раннего и эффективного хирургического вмешательства была подробно описана нами в монографии «Политравма» [Политравма, 2003]. Кроме того, мы обращали внимание на то, что практически у половины пострадавших с политравмой осложнения могут возникнуть вследствие ошибок, допущенных до и во время оперативного лечения больных этой категории, поэтому пристальное внимание к оперативному лечению больных с политравмой поможет снизить высокий риск возникновения СПОД. В то же время эффективными являются удаление всех омертвевших или потенциально зараженных тканей, а также профилактика абсцессов и гематом. Это связано с тем, что некротические и инфицированные ткани, а также большие гематомы запускают иммуновоспалительные реакции организма и, как показано на рис. 4.1, они могут усилить развитие неконтролируемой воспалительной реакции, которая увеличивает риск развития СПОД.

Разработанная нами концепция раннего оперативного лечения в течение первых суток после политравмы [Политравма, 2003] особенно важна с позиции профилактики развития СПОД. Однако остается верным и тот факт, что от момента проведения неотложных реанимационных мероприятий до сведения к минимуму риска органного повреждения и СПОД у больных с политравмами остается очень большой путь.

Один из вариантов улучшения качества лечения — перевод пострадавших из лечебных учреждений области в многопрофильное специализированное медицинское учреждение в ранние сроки с момента травмы. Учитывая возрастающую потребность в переводе больных с политравмой, на базе ФГЛПУ «НКЦОЗШ» были организованы лечебно-транспортные бригады, осуществляющие один из этапов лечения пострадавших по системе «больница — специализированное многопрофильное лечебное учреждение» («клиника — клиника»). Были разработаны основные принципы работы таких бригад с учетом региональных особенностей, лечебно-диагностические протоколы, дающие возможность проведения соответствующих действий при транспортировке, показания для перевода больных с политравмами в специализированные многопрофильные учреждения. Абсолютными противопоказаниями к транспортировке являются агонирующее состояние и неостановленное кровотечение [Агаджанян В.В. и др., 2001б].

Возможности лечебно-транспортной бригады позволили транспортировать пострадавших с политравмами практически из всех регионов нашей области: 67 % больных — до 3 сут с момента травмы, 23 % — до 5 сут с момента травмы, 44 % были доставлены в условиях ИВЛ.

На госпитальном этапе основными задачами являются быстрая и точная диагностика всех повреждений, определение объема, сроков и очередности оперативных вмешательств по экстренным показаниям, обеспечение мониторингового наблюдения за больным и проведение адекватной трансфузионной, медикаментозной и заместительной терапии [Агаджанян В.В. и др., 1998].

Для окончательной детализации повреждений выработан алгоритм диагностики и лечения больных тяжелой черепно-мозговой травмой. Основой являются клинико-неврологическое исследование, ЭХО-энцефалоскопия, рентгенография черепа, при необходимости проводится компьютерная томография, что позволяет выявить неврологические нарушения, смещение

4.1. Prevention of organ injury and MODS

срединных структур, наличие костных повреждений, очаги ушиба мозговой ткани, внутричерепные объемные процессы, отек мозга.

При подозрении на травму органов брюшной полости пациентам в компенсированном состоянии делается УЗИ брюшной полости. Проведение лапароскопии пациентам с политравмами, находящимся в тяжелом состоянии, позволило в 37 % избежать проведения расширенных оперативных вмешательств.

При скелетной травме ведущими являются методы лучевой диагностики: рентгенологическое исследование в условиях реанимационного зала и операционной, компьютерная томография при подозрении на нестабильное повреждение таза, что позволило у 78 % пострадавших выявить дополнительные повреждения.

В последние 2 года в клинике внедрен метод торакоскопии в качестве лечебно-диагностической манипуляции, которая проводится у пациентов с травмой грудной клетки по экстренным показаниям не только для детализации повреждений, но и для определения возможности проведения гемостаза, точной установки дренажей, эвакуации жидкости из плевральных полостей. Показаниями для торакоскопии, по нашему мнению, являются пневмоторакс, гемоторакс, продолжающееся кровотечение по дренажам. Опыт проведения торакоскопий в условиях противошоковой палаты или экстренной операционной позволяет говорить о высокой эффективности метода.

Обеспечить комплексный подход к терапии возникающих расстройств по основным направлениям интенсивной терапии в шоковом, постшоковом периодах позволяет прежде всего динамическая оценка тяжести состояния пострадавших с использованием балльной шкалы APACHE III с вероятностью прогноза в первые сутки — 84 %, в течение 2-х и 3-х суток соответственно 96 и 100 %.

Для повышения качества проводимой противошоковой терапии у пострадавших с политравмами обязательным условием является использование методов аппаратной аутогемотрансфузии при кровопотере более 1000 мл. При использовании интраоперационной аутогемотрансфузии в периферической крови больных с политравмой содержание гемоглобина, эритроцитов и значения гематокрита значительно превышали контрольные показатели в течение 5 сут после операции. Динамические изменения показателей гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, шоковый индекс) были аналогичными [Agajanian V.V. et al., 1999].

Применение методов аппаратной аутогемотрансфузии позволило сократить сроки выведения пострадавших из шока и объемы донорской крови соответственно в 2,5 и 6,5 раза, снизить летальность вследствие острой кровопотери с 16 до 4 % и расширить возможности использования оперативных методов лечения.

В лечении пострадавших с политравмой ведущую роль играет правильно выбранная хирургическая тактика. Опыт показал, что основными принципами экстренных хирургических вмешательств при политравмах должны быть первоочередное проведение оперативного лечения доминирующего повреждения, угрожающего жизни больного; максимально возможное проведение оперативных вмешательств при скелетной травме шокогенного характера; сокращение времени проведения операций.

4.1. Профилактика органного повреждения и СПОД

С учетом этих позиций, наиболее рационально проведение оперативных вмешательств одновременно двумя бригадами, что очень важно при наличии нескольких повреждений, представляющих угрозу жизни больного. Абсолютным показанием для оперативного лечения двумя бригадами является наличие наружного и внутреннего кровотечения одновременно или вариант из них с тяжелой черепно-мозговой травмой — дислокация, сдавление головного мозга.

При невозможности проведения оперативного лечения двумя бригадами очередность экстренных оперативных вмешательств должна осуществляться с учетом доминирующего повреждения, опасного для жизни больного.

По степени срочности оперативных вмешательств в остром и раннем периодах травматической болезни предлагается выделить две группы операций: неотложные и отсроченные, критерием для проведения которых является тяжесть состояния пациентов. При компенсированном состоянии и шоке 1-й — 2-й степени в отличие от состояния при 3-й — 4-й степени шока, в остром периоде необходимо проводить все оперативные вмешательства [Agajanian V.V. et al., 1999].

Хирургическими приоритетами при удалении компрессирующих внутричерепных субстратов при черепно-мозговой травме является использование малоинвазивных нейрохирургических методик для уменьшения травматичности операций и снижения риска послеоперационных осложнений.

Наибольшие разногласия вызывает тактика в отношении повреждений опорно-двигательной системы при политравме. В ФГЛПУ «НКЦОЗШ» принята активная тактика, т.е. все повреждения крупных сегментов оперируются в максимально короткие сроки. При травмах опорно-двигательной системы к неотложным операциям относится остеосинтез таза, бедер, открытых переломов длинных трубчатых костей. Остальные операции из-за тяжести состояния могут быть отсрочены. Критерием для возможности проведения отсроченных операций является снижение в динамике количества баллов по шкале APACHE III до 50–60.

Для стабильной фиксации и точной репозиции нестабильных повреждений таза целесообразно использовать специальное разработанное устройство. Оценка эффективности лечения повреждений таза проводится с использованием метода оптической топографии.

Оперативные вмешательства по поводу переломов бедер были выполнены 15 % пострадавшим с политравмами в первые часы после травмы.

Важным аспектом улучшения диагностики и лечения травм признана необходимость дальнейшей разработки методов оценки и прогнозирования течения патологического процесса с целью патогенетического выбора направленности лечебных мероприятий. В этом отношении существенный прогресс может быть достигнут с внедрением тестирования изменений белкового и липидного компонента липопротеидов, оценки функционального состояния клеток крови [Агаджанян В.В. и др., 2001а].

Метаболические реакции организма у пострадавших с политравмой характеризуются развитием гиперферментемии, увеличением уровня гликолитических процессов, фибриногена, активизацией процессов ПОЛ, снижением уровня альбумина как при раннем, так и отсроченном оперативном

4.1. Prevention of organ injury and MODS

лечении. Это позволяет судить о степени повреждения тканей вследствие как их прямого механического разрушения, так и гипоксии.

Однако отмечалась определенная фазовость изменений активности митохондриальной и цитоплазменной ферментативной активности с более существенным повышением последней при раннем оперативном лечении пострадавших в первые сутки после травмы, что свидетельствовало об отсутствии выраженной деструкции клеток на фоне генерализованного увеличения их мембранной проницаемости. Выявленные закономерности могут быть использованы для оценки эффективности лечения и установления сроков оперативного вмешательства у больных с политравмой.

При проведении сравнительного анализа установлено, что в отличие от отсроченного раннее оперативное лечение больных с политравмой сопровождается перераспределением в крови белкового и липидного компонента липопротеидов за счет увеличения содержания ХЛ ЛПОНП и ЛПНП, уменьшения аполипопротеида-В, отсутствием активации процессов перекисного окисления липидов, что дает более полную характеристику роли клеточной защитной системы и уменьшению интенсивности протекания деструктивных процессов в них. При этом динамика количественного соотношения аполипопротеидов (апо-А1/апо-В) свидетельствовала о преобладании регенераторно-восстановительных процессов в тканях пострадавших при раннем оперативном лечении, поскольку этот показатель превышал контроль в среднем в 1,9 раза с 1-х по 15-е сутки [Агаджанян В.В. и др., 2002б].

Острый период политравмы у пострадавших, которым выполнено раннее оперативное лечение, сопровождался активацией функционального состояния гранулоцитов периферической крови наряду с их абсолютным количественным увеличением, что подтверждалось усилением бактерицидной активности, индукцией гликолитических и протеолитических процессов, изменениями в липидном метаболизме за счет увеличения содержания холестерина, активацией антирадикальных защитных механизмов вследствие усиления перекисного окисления липидов.

В то же время изменения функциональных свойств эритроцитов периферической крови проявлялись в выраженном уменьшении агрегационной способности за счет стабилизации деформационных и кислоторезистентных свойств, а также снижения вязкости крови при низких скоростях сдвига [Агаджанян В.В. и др., 2002б].

Лабораторные признаки нарушения функции иммунной системы выявляются уже в периоде острой реакции на политравму в виде нарушения дифференцировки Тл (преимущественно Тх), снижения способности к распознаванию антигенов, кооперативным взаимодействиям и продукции фактора торможения миграции лейкоцитов. Даже при адекватной противошоковой терапии иммунные нарушения усиливаются с максимальной выраженностью к 7-му дню после политравмы и клинически проявляются осложнениями воспалительного характера преимущественно со стороны бронхолегочной системы. Период с 3-го по 7-й день после политравмы наиболее уязвим в плане формирования иммунной недостаточности и условий возникновения инфекционных осложнений. При этом первостепенное значение приобретают меры по снижению интоксикации и коррекции иммунной

недостаточности. Хороший эффект получен нами при проведении гемофильтрации в объеме 27 л гемофильтрата за сеанс, что позволяло снизить интоксикацию за счет удаления эндотоксинов не только из крови, но и из тканей [Кравцов С.А., 2002].

Возможности проведения иммунокоррекции при политравме в значительной мере ограничены циркулирующими в кровотоке и тканях блокирующими факторами (пептиды средней молекулярной массы, продукты перекисного окисления липидов, фибриноген, протеазы и ряд других), препятствующими активации иммунокомпетентных клеток. В связи с этим проводится экстракорпоральная иммунофармакотерапия, т.е. иммунокоррекция аутологичными клетками крови, активированными экстракорпорально иммунотропными препаратами. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности метода.

Таким образом, оптимальное дооперационное и операционное хирургическое лечение является наиболее эффективным средством предотвращения осложнений, которые могут привести к развитию СПОД у пострадавших с политравмами.

4.1.3. Лечение в отделении интенсивной терапии

Распространенность послеоперационного и посттравматического СПОД может быть снижена посредством продолжения реанимации и корректировки метаболических изменений у больных с политравмой при поступлении в отделение интенсивной терапии. После первичного восстановления объема на месте происшествия или в операционной некоторым больным может потребоваться проведение инвазивного мониторинга для более лучшей оценки адекватности восстановления объема. В нормальных физиологических условиях клеточное потребление кислорода не зависит от подачи кислорода. Во время периода сниженного поступления кислорода или повышенных метаболических потребностей ткани экстрагируют большее количество кислорода для обеспечения метаболических потребностей. Это защитная реакция, препятствующая развитию дефицита кислорода за счет переключения аэробного на менее эффективный анаэробный обмен веществ.

В конце 80-х годов Shoemaker и соавт. [1988] изложена концепция о том, что у больных с ССВР, СПОД и ОРДС происходит патологическое потребление кислорода, зависящее от его поступления. Из этого следует, что потребление кислорода ограничено его поступлением. Было указано на то, что увеличение подачи кислорода до супранормальных уровней у критических больных снижает органную недостаточность и улучшает выживаемость. Последующие рандомизированные и контролируемые исследования не подтвердили данную концепцию, а в некоторых исследованиях даже была установлена намного большая распространенность осложнений и смертельных исходов у больных с супранормальными уровнями подачи кислорода. Особенно это отмечалось у больных, получающих инотропы. Таким образом, стратегия повышения уровней кислорода до супранормальных не представляется эффективной в профилактике СПОД (рис. 4.2). Поскольку инфекция способствует развитию СПОД как минимум у 50 % больных, то с

4.1. Prevention of organ injury and MODS

Рис. 4.2. *Ключевые моменты профилактики СПОД на примере больного с травмой.*

большой долей вероятности можно предполагать интраабдоминальную или операционную локализацию инфекций, а также наличие инфекций, связанных с легочной системой или катетером. Таким образом, все травматические повреждения необходимо ежедневно обследовать на появление признаков инфекции, а периферические системы для инфузии, установленные на месте происшествия, или центральные инфузионные системы необходимо заменить, как только состояние пациента стабилизировано. У больных в критическом состоянии часто отсутствуют обычные признаки инфекции, как-то: лихорадка, повышенное число лейкоцитов и т.д., или эти признаки создают ложное впечатление вследствие генерализованного воспаления после ССВР, поэтому врач должен всегда помнить о нетрадиционных признаках проявления инфекции, таких как внезапное ухудшение респираторной функции, непереносимость энтерального питания и внезапное увеличение уровня ферментов печени или сывороточного креатинина.

У больных с признаками ранней органной дисфункции или сепсисом без источника необходимо рассмотреть возможность проведения повторной операции. К таким больным относятся и те, у которых ранее была проведена абдоминальная операция, а также имеющиеся перфорация или повреждение полых органов, панкреатический некроз или сохраненные гематомы. Не всегда легко принять решение о повторной операции, но задержки в

4.1. Профилактика органного повреждения и СПОД

проведении операции или попытки лечить хирургически корректируемые инфекции с помощью только антибиотиков являются признаками неблагоприятного исхода. У больных с политравмой повторное обследование лучше всего проводить после корректировки гипотермии, коагулопатии и лактат-ацидоза. В противоположность этому осложнения, возникающие у больного после элективной операции, лучше всего лечить, как только они будут обнаружены, в целях снижения воспалительной реакции и риска развития или усугубления СПОД. Это очень важно, поскольку как только СПОД полностью развился, устранение инфекционного очага мало поможет в реверсировании органной дисфункции. Однако время появления и проявления органной дисфункции может быть очень важным дискриминирующим фактором в прогнозировании вероятности обнаружения интраабдоминального источника инфекции. Например, у больных, у которых развивается ОРДС менее чем за 2 нед после лапаротомии, вероятнее всего, имеется абдоминальный источник инфекции. В противоположность этому у больных, у которых развивается органная недостаточность в отдаленный период после проведения операции или у которых не была проведена операция на брюшной полости, вероятнее всего, имеется другой очаг инфекции, такой как пневмония.

Энтеральное питание с иммуноусиливающими диетами многообещающе для критических больных. Оно выступает в качестве как адьювантной терапии для больных с установившимся СПОД, так и эффективного средства его профилактики СПОД. Такие иммуностимулирующие диеты обычно содержат аминокислоты, аргинин, цистеин и глутамин, ω-3-жирные кислоты, нуклеатиды, волокна и антиоксиданты. Были показаны благотворные влияния таких диет у критических больных в 12 из 13 проспективных рандомезированных клинических исследованиях. К сожалению, проведено только 2 исследования, подтверждающих, что применение таких иммуноусиливающих диет может предотвратить или существенно улучшить состояние при СПОД. Однако, учитывая, что мы крайне ограничены в способности лечения этого состояния, данные результаты очень многообещающи. В клинических исследованиях было показано, что применение энтерального питания в прерывистом режиме (18 ч непрерывного питания с последующими 8 ч голодания) способствует профилактике бактериальной колонизации в желудке и снижает распространенность нозокомиальных пневмоний [Skiest D.J. et al., 1996].

Хотя лечение установившейся полиорганной недостаточности остается в основном поддерживающим и оно связано с высокими уровнями смертности, имеется ряд терапий с хорошей перспективой, особенно это касается легких (см. разд. 4.2).

В качестве эффективного средства в терапии острого повреждения легких у пациентов с политравмой может быть проведение искусственной вентиляции легких в положении на животе с использованием разработанной нами оригинальной технологии [Agajanian V.V., Kravtsov S.A., Pronskikh A.A. et al., 1999]. При этом у данной категории пациентов показатели системной гемодинамики не отличались от контрольных, отмечалось увеличение значений насыщения крови кислородом и снижение степени гидратации легочной ткани в дорсальных отделах легких.

4.2. Acute lung injury

4.2. Острое повреждение легких

Впервые ОРДС как нозологическая единица был описан Ashbaugh D.G. с соавт. в 1967 г. Первое клиническое сообщение включило 12 пациентов. У них наблюдались отдышка, диффузные инфильтративные изменения на рентгенограммах легких, снижение эластического сопротивления легких (комплайнса) и выраженная гипоксемия, резистентная к оксигенотерапии. Результаты вскрытия умерших (7 пациентов, что составило 60 %) показали наличие отека легких с множественными микроателектазами и кровоизлияниями, геалиновыми мембранами и фиброзом. В литературе существует около 30 различных названий этой патологии: «шоковое легкое», «синдром влажных легких», «постперфузионный легочный синдром», «некардиогенный отек легких», и др. Однако самым распространенным до недавнего времени был термин, предложенный D.G. Ashbaugh и T.L. Petty в 1971 г., — респираторный дистресс-синдром взрослых (adult respiratory distress syndrome). Авторы расценили РДС как результат дефицита сурфактанта по аналогии с респираторным дистрессом у новорожденных. Однако, учитывая факт того, что эта патология не ограничена распространением только у взрослых, в 1994 г. на Согласительной американо-европейской конференции по РДС было принято решение заменить термин респираторный дистресс-синдром взрослых на острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome) — ОРДС. Также было введено понятие «острое повреждение легких» (ОПЛ). При этом ОПЛ рассматривается более широко, чем ОРДС, который является крайне тяжелой степенью проявления ОПЛ. На Согласительной американо-европейской конференции по ОРДС разработаны диагностические критерии для постановки диагноза ОПЛ и ОРДС: 1) острое начало заболевания; 2) наличие двусторонних инфильтративных изменений на рентгенограммах легких; 3) давление заклинивания легочных капилляров ≤18 мм рт. ст.; 4) снижение уровня оксигенации крови, несмотря на применение PEEP со снижением индекса оксигенации Pa_{O_2}/Fi_{O_2} до: А) ≤300 торр или мм рт. ст. (≤40 кПа) для ОПЛ, В) ≤200 торр или мм рт. ст. (≤27 кПа) для ОРДС.

Наиболее известным исследованием частоты развития ОРДС является сообщение Национального института сердца и легких США от 1972 г. В этом исследовании показано, что в США регистрируется до 150 000 случаев ОРДС в год, что соответствует 71 случаю ОРДС на 100 000 населения. Однако последующие исследования, проведенные по диагностическим критериям, выработанным Согласительной американо-европейской конференцией по ОРДС, показали намного меньшую частоту развития ОРДС. Так, в исследовании, проведенном в 1989 г. на Канарских островах, ОРДС встречался в 1,5 случаях; в штате Юта, США в 1990 г. — от 4,8 до 8,3 случаях; в Великобритании в 1988 г. — в 4,5; в Берлине в 1995 г. — в 3,0 случаях на 100 000 населения. Вероятно, результаты этих исследований можно отнести только к ОРДС как к крайней степени проявления ОПЛ. Невключение в исследования как такового ОПЛ, что, видимо, напротив, имело место в исследовании 1972 г., недооценивает частоту развития этой серьезной патологии легких. Общая смертность, связанная с данным синдромом, превышает 50 %. Хотя большая часть этих смертельных исходов возникает по причине полиорганной недостаточности и сепсиса, до 15 % больных умира-

4.2. Острое повреждение легких

ют от легочной дисфункции и рефрактерной гипоксемии. Прогресс в медицине позволил снизить летальность в данной группе больных, но даже в самых лучших сериях исследований уровни летальности составляют 30—40 %. Это подтверждает необходимость разработки новых методов лечения для снижения летальности при ОПЛ ОРДС.

В литературе приводятся достаточно различные показатели заболеваемости ОРДС. Это связано с гетерогенностью заболевания и разной частотой развития при различных патологических состояниях. Факторы, влияющие на развитие ОПЛ и ОРДС, можно условно разделить на две группы:

1. Прямое поражение легких (аспирация желудочного содержимого).
2. Непрямое поражение легких (сепсис).

ОРДС наиболее часто развивается при следующих патологических состояниях (по убыванию частоты развития):

1) сепсис;
2) аспирация желудочного содержимого;
3) ушиб легких;
4) массивные гемотрансфузии;
5) политравма;
6) аспирация воды при утоплении.

Сепсис является наиболее частым предрасполагающим фактором к развитию ОРДС и сопровождается повреждением легких примерно в 18—41 %. ОРДС развивается у 4 % больных с сепсисом, у 8 % с тяжелым сепсисом и у 18 % с септическим шоком.

Патологическая картина ОРДС представляет собой гетерогенное альвеолярное повреждение легких, сопровождающееся интерстициальным и альвеолярным отеком. Отеку легких предшествуют секвестрация нейтрофилов и агрегация тромбоцитов в микроциркуляторном русле легких с последующим повреждением посредством провоспалительных медиаторов эндотелия капилляров. В результате повреждения эндотелия резко повышается проницаемость сосудов для внутрисосудистой жидкости. Выход отечной жидкости сначала в интерстициальное пространство, а затем в просвет альвеол способствует повреждению альвеолоцитов и нарушает синтез сурфактанта, что приводит к коллабированию поврежденных альвеол. Гистологически в легких определялись распространенный интерстициальный и очаговый альвеолярный отеки, резкое полнокровие сосудов со стазами крови и множественными смешанными микроагрегатами в микроциркуляторном русле. Отмечались обширные геморрагии в интерстиции и в респираторных отделах, повреждение эндотелия сосудов и бронхиального эпителия с их десквамацией, мелкоочаговыми дистелектазами и ателектазами. Кроме того, прямое повреждение эпителия альвеол может происходить непосредственно при аспирации желудочного содержимого или вдыхании токсичных газов. В результате повреждения провоспалительными медиаторами эндотелия микроциркуляторного русла, интерстициального пространства и эпителия альвеол в ходе репаративных процессов уже на поздних стадиях ОРДС образуется коллаген с формированием фиброза легких, что делает легкие жесткими. Полученные изменения в растяжимости легких существенно увеличивают работу дыхания и ухудшают условия проведения ИВЛ и возможность отлучения больных от респиратора.

4.2. Acute lung injury

По современным представлениям легкие выполняют как дыхательную функцию, так и являются самым активным органом по участию в обмене веществ. Избирательная способность легкого к поглощению, депонированию и инактивации определенных веществ может меняться при патологии легких. Возможно, что с этим свойством связана относительная легкость повреждения эндотелия легких в ответ на различные воздействия с нарушением газообменной и негазообменной функции легких. Причем в первую очередь происходит нарушение негазообмеой функции легких, проявляющееся токсемией и изменением уровня биологически активных веществ.

Однако ведущим признаком и диагностическим критерием ОПЛ и ОРДС является стойкая гипоксемия. Она возникает в результате уменьшения количества функционирующих альвеол и как следствие этого развивается гипоксическая вазоконстрикция, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений и шунтированию крови в легких справа налево. Клинически это проявляется гипервентиляцией с нарастанием Vd/Vt, гипокапнией и респираторным алкалозом. В случае развития ОРДС в результате тяжелого сепсиса и септического шока все эти клинические проявления могут предшествовать непосредственному повреждению легких. Сепсис оказывает воздействие на респираторную функцию несколькими путями. Такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1β и ФОН-α, непосредственно стимулируют дыхательный центр. Пирогены увеличивают метаболизм, тем самым увеличивая потребление кислорода и стимулируя вентиляцию и сердечную деятельность.

При развитии сепсиса требуется проведение тщательного мониторинга и особенно респираторного. Большую роль играет мониторинг насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом для поддержания адекватного уровня доставки и потреблений кислорода, хотя нарушенная перфузия во время шока может снижать точность пульс-оксиметрии. При этом необходимо периодически проводить инвазивное измерение газов артериальной крови для оценки оксигенации и кислотно-основного состояния.

Несмотря на то что гипоксемия является основным признаком ОПЛ и ОРДС, в клинике для диагностики наиболее широко используется рентгенологический метод диагностики. Отличительным признаком ОРДС от гидростатического отека является диффузная инфильтрация с преобладанием изменений в периферических отделах и чистыми основаниями легких. При этом рутинное рентгенологическое исследование не всегда может разграничить эти два вида отека легких. К сожалению, возможность совпадения рентгенологических симптомов велика (табл. 4.1).

Применительно к расстройствам транскапиллярного жидкостного обмена следует помнить, что происходит не менее чем 4-кратное увеличение объема жидкости в легочном интерстиции, прежде чем оно распознается рентгенологически. Компьютерная томография (КТ) легких более информативна по сравнению с рентгенограммами. Особенно КТ полезна в тех случаях, когда при диффузных поражениях в легких изменения на рентгенограммах минимальные или совсем отсутствуют.

Компьютерная томография легких для пациентов отделений интенсивной терапии является достаточно громоздкой процедурой и всегда связана с

Таблица 4.1

Клинические признаки отека легких различного происхождения

Признак	Отек, связанный с повышенной проницаемостью сосудов	Гидростатический отек
Гипоксемия	Ранняя	Поздняя
Рентгенологические признаки	Диффузные периферические инфильтраты Чистые основания легких Отсутствие линий Керли	Мозаичность инфильтратов Понижение прозрачности в прикорневой области Затемнение оснований легких Наличие линий Керли
Давление в легочных капиллярах	Нормальное	Повышенное
Клинический фон	Сепсис, политравма	Острый инфаркт миокарда

транспортировкой в специализированное отделение, что значительно ограничивает ее применение у этой категории пациентов. В 66–70 % случаев КТ обеспечивает получение важной дополнительной информации при наличии серьезных изменений в легких. Тотальное понижение прозрачности легочных полей, определяемое на обычных рентгенограммах грудной клетки, может быть обусловлено как инфильтративными изменениями в легких, так и наличием жидкости в плевральной полости или ателектаза легкого. Использование клинической информации вместе с денситометрическими данными КТ может помогать в дифференцировании отека легкого и особенно ОРДС и приводить к изменениям в терапии пациентов. Изменения в легких, выявляемые КТ, могут быть достаточно ранними, когда они еще не появились на рентгенограммах, и при этом соответствовать гистологическим изменениям легочной ткани, характерным для ОРДС, а это достаточно важно, чтобы повысить уровень выживаемости у пациентов с ОРДС.

Анализ КТ легкого в положении на спине показал, что альвеолы независимых отделов (вышележащих) больше расширены, чем зависимых отделов (нижележащих), формируя так называемые вентродорсальные градиенты плотности легких у пациентов с ОРДС. Поскольку масса легкого при ОРДС в 2 раза больше нормы из-за нарастающего отека, развиваются коллапсы нижележащих областей по вертикальной оси под действием собственной массы с формированием компрессионных ателектазов.

ОПЛ и ОРДС характеризуются двусторонними инфильтративными изменениями на рентгенограммах, снижением комплайнса, маленькими объемами легких и серьезной гипоксией. Коррекция угрожающей жизни гипоксии — одна из основных задач интенсивной терапии вообще и в интенсивной терапии ОПЛ и ОРДС при тяжелом сепсисе в частности, без ее решения невозможно решить другие проблемы. Традиционно на первом этапе коррекции гипоксемии практически у всех больных с гипоксемией применяются ингаляции кислорода. Существует несколько способов подачи кислорода больным. Наиболее популярный и самый малоэффективный — с помощью носовых катетеров. Популярность этого метода обусловлена хорошей адаптацией больного к катетерам. Однако такой способ позволяет создать концентрацию кислорода во вдыхаемой дыхательной смеси не более 45 %. Использование для подачи кислорода стандартных масок позволяет обеспечить фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе до 60 %. Маски с

клапанными системами и мешком-резервуаром позволяют добиться повышения кислорода во вдыхаемом воздухе до 100 %. Применение ингаляции кислорода позволяет повысить содержание кислорода в артериальной крови, тем самым повысить его доставку. Однако следует знать, что доставка кислорода в большей степени зависит не от содержания кислорода в артериальной крови, а от степени адекватности кровотока. При этом само повышение кислорода в артериальной крови в результате его ингаляции не всегда приводит к улучшению тканевой оксигенации, поскольку может угнетать сократительную функцию миокарда и снижать сердечный выброс.

Отсюда основным методом коррекции гипоксии при развитии ОПЛ или ОРДС является ИВЛ. Считается, что уровень респираторной недостаточности при сепсисе, требующий проведения ИВЛ, достигает 85 %. Трудно определить точное время для проведения интубации трахеи и начала ИВЛ. Помимо развития ОПЛ или ОРДС на фоне сепсиса наличие сопутствующих физиологических нарушений (артериальная гипотензия, метаболический ацидоз) может диктовать необходимость начала ранней респираторной поддержки. На наш взгляд, необходимо значительно расширить показания для проведения интубации трахеи и начала ИВЛ. Целесообразно выделение признаков, сочетание двух из которых позволяет принять решение о интубации трахеи и начале проведения ИВЛ.

Признаки для проведения эндотрахеальной интубации

1. Частота дыхания ≥29 или ≤10 в минуту.
2. Неритмичный характер дыхания.
3. Pa_{O_2}/Fi_{O_2} коэффициент <300.
4. Pa_{CO_2} >45 или <25 мм рт. ст. (Fi_{O_2}= 0,21).
5. Pa_{O_2} <70 мм рт. ст. (Fi_{O_2}= 0,21).
6. Sp_{O_2} <90 % (Fi_{O_2}= 0,21).
7. Аспирация крови, желудочного содержимого.
8. Наличие повреждений лицевого скелета.
9. Наличие ожогов головы и шеи.
10. Наличие признаков повреждения шейного отдела позвоночника.
11. Среднее артериальное давление <80 мм рт. ст.
12. Нарушения ритма сердца.
13. Существование ранее хронической легочной болезни.
14. Угнетение сознания по шкале ком Глазго 9–13 баллов.
15. Судорожный синдром.
16. Необходимость введения наркотических анальгетиков и седативных средств.
17. Значительные сопутствующие повреждения.
18. Если имеется любое сомнение относительно состояния дыхательных путей.

Безусловно, временной фактор принятия решения и его реализации в этой ситуации может значительно повлиять на исход. Необходимо четко осознавать, что ранний перевод на ИВЛ, даже при отсутствии явных пока-

4.2. Острое повреждение легких

заний для нее, не будет ошибкой, в то время как запоздалое принятие решения о начале ИВЛ является грубой ошибкой, которая не только ухудшит прогноз, но может являться непосредственной причиной смерти.

Повреждения легочной ткани, происходящие при сепсисе, приводят к существенным структурным и биохимическим изменениям в легких. При увеличении внутрилегочного шунтирования крови, изменении вентиляционно-перфузионных соотношений, снижении эластичности легочной ткани цели ИВЛ несколько меняются. В этом случае цели ИВЛ от простой нормализации газов артериальной крови становятся следующими:

1) снижение «цены» дыхания посредством подбора адекватного уровня минутной вентиляции легких;

2) применение дыхательных объемов, позволяющих избежать дальнейшее повреждение легких;

3) применение фракций кислорода, исключающих токсическое действие, но в то же время поддерживающих удовлетворительный уровень оксигенации тканей (насыщение гемоглобина артериальной крови 90 % и более);

4) снижение, но не нормализация напряжения диоксида углерода артериальной крови.

При решении поставленных целей ИВЛ может оказывать отрицательное воздействие как непосредственно на легкие, усиливая при этом имеющееся ОПЛ, так и косвенно на другие органы. При этом клинически трудно отличить ИВЛ-индуцированное повреждение легких от повреждения в результате травмы или комбинацией этих факторов, поэтому проведение ИВЛ у пациентов с тяжелыми повреждениями, явлениями шока требует соблюдения ряда правил, начиная с первых минут проведения респираторной поддержки.

Протокол проведения ИВЛ в первые сутки

1. ИВЛ в режиме IPPV, вспомогательные режимы ИВЛ могут использоваться только в последующие сутки по показаниям.

2. Первоначальные параметры $Fi_{O_2} \geq 0{,}8$, с последующим снижением на 10–20 % до достижения безопасного уровня ($Fi_{O_2} = 0{,}6$). Время между изменениями параметров при снижении Fi_{O_2} не менее 20 мин, чтобы позволить стабилизироваться уровню Pa_{O_2}.

3. Первоначальные параметры V_t — 6–8 мл/кг массы тела, RR — 12–14 мин$^{-1}$.

4. Pa_{CO_2} поддерживается на уровне 35 мм рт. ст. в первые 24 ч после травмы. В последующем Pa_{CO_2} поддерживается в диапазоне 30—35 мм рт. ст., если не осуществляется контроль ICP.

5. Анальгезия (морфин, промедол). Седатация (диприван, диазепам, окибутират натрия, тиопентал натрия). Миорелаксанты по строгим показаниям.

6. Контроль газов артериальной крови не менее 1 раза в 24 ч при постоянных параметрах ИВЛ и после каждого изменения параметров ИВЛ и Fi_{O_2}.

7. Мониторинг ECG, Sp_{O_2}, NIBP.

8. Применение PEEP в 1-е сутки показано только при снижении Sa_{O_2} до 90 % при $Fi_{O_2} = 0{,}6$ с целью повышения насыщения крови кислородом при безопасном уровне Fi_{O_2}, при наличии ателектаза легкого.

9. Наличие двусторонних инфильтративных изменений на рентгенограммах легких; PWCP ≤18 мм рт. ст., снижение уровня оксигенации крови, несмотря на применение PEEP со снижением индекса оксигенации $Pa_{O_2}/Fi_{O_2} \leq 300$ — ИВЛ в режиме IPPV при $V_t = 5$ мл/кг, $P_{max} = 35$ см H_2O.

Примечание. ECG — электрокардиография; ICP — внутричерепное давление, мм рт. ст.; Fi_{O_2} — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; IPPV — вентиляция с перемежающимся положительным давлением (Intermitted positive pressure ventilation); NIBP — неинвазивное артериальное давление, мм рт. ст.; Pa_{CO_2} — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, мм рт. ст.; Pa_{O_2} — парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.; Pa_{O_2}/Fi_{O_2} — индекс оксигенации; PEEP — положительное давление в конце выдоха (Positive end experatory pressure); RR — частота дыхания вдох/мин; Sp_{O_2} — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, %; V_t — объем вдоха, мл.

Все млекопитающие, в том числе и человек, не адаптированы к среде с повышенным содержанием кислорода. Так, дыхание чистым кислородом приводит к гибели экспериментальных животных на 3-и — 5-е сутки. При этом наблюдается сходство клинической картины с картиной ОРДС. У больных с ОПЛ и ОРДС для обеспечения оптимального уровня оксигенации необходимо проведение ИВЛ с высокими фракциями кислорода. Высокие кислородные фракции в альвеолярном пространстве влекут за собой образование реактивных видов кислорода, таких как супероксид-анион, пероксиды водорода, радикал гидроксила, и синглет-кислород. Хотя существуют антиоксидантные системы, которые снижают повреждающее действие кислорода, но продолжительное воздействие высоких фракций кислорода приводит к усилению клеточного повреждения и в дальнейшем к дисфункции эпителиальных клеток в легочных капиллярах и последующей потере целостности клеточных мембран. С кислородотоксичностью связаны интерстициальный отек, альвеолярные кровотечения, отложение фибрина с образованием гиалиновых мембран и снижением производства сурфактантов. В настоящее время оптимальным уровнем кислорода во вдыхаемой воздушной смеси считают 50–60 %. Больного, получающего кислород в концентрации более 60 %, следует относить к группе риска развития токсического эффекта кислорода. При этом следует учитывать, что поврежденные легкие могут быть чувствительны и к более низким концентрациям кислорода. Однако в остром периоде ОПЛ и ОРДС показано использование $Fi_{O_2} = 0{,}8-1{,}0$. Снижение процентного отношения содержания кислорода в дыхательной смеси возможно только при условии купирования явлений шока и гипоксемии. При этом уровень Fi_{O_2} необходимо снижать медленно, с обязательным контролем газов артериальной крови после каждого изменения параметров ИВЛ и Fi_{O_2} и при постоянном мониторинге насыщения гемоглобина крови кислородом методом пульсоксиметрии (Sp_{O_2}).

Основной угрозой при проведении ИВЛ является вентиляция с высоким давлением в дыхательных путях. Так, установлено, что высокое пиковое давление является причиной баротравмы легких. Клинически баротравма легких проявляется как:

1) пневмоторакс;
2) пневмомедиастинум;
3) пневмоперикард;
4) интерстициальная эмфизема легких;

4.2. Острое повреждение легких

5) полости воздуха в легочной ткани;

6) системная воздушная эмболия.

Нераспознанная баротравма легких приводит к неблагоприятным исходам. Так, показано, что баротравма легких и основная причина повреждения легких являются независимыми прогностическими показателями смертности.

Современные экспериментальные данные показывают, что высокое давление в дыхательных путях во время ИВЛ нарушает основные физиологические функции легких. В частности, высокое давление индуцирует увеличение проницаемости эпителия сосудов микроциркуляторного русла. В легочных капиллярах происходят ультраструктурное изменение, фокальный разрыв эндотелия. При этом эндотелиальные клетки разрываются при давлении в 45–65 см вод. ст. Таким образом, интенсивность перераздувания легких во время проведения ИВЛ, а также ее продолжительность являются важными компонентами в определении степени тяжести повреждения легких. Появляются много свидетельств, указывающих на то, что продолжающееся повреждение легких, вызванное вентилятором, может служить важным движущим фактором ССВР и даже СПОД. Так, было показано, что у больных с ОРДС на фоне проведения традиционной ИВЛ концентрации провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном смыве и плазме были выше по сравнению с больными, у которых ИВЛ проводили с использованием низких дыхательных объемов.

Со времени первого клинического описания ОРДС продолжается поиск эффективного и безопасного режима ИВЛ. Хотя с патофизиологической точки зрения вся легочная ткань при развитии ОРДС поражается равномерно, однако данные КТ легких показывают наличие повышения гидратации легких в зависимых областях легких по отношению к независимым. Как результат этого, существуют различия в растяжимости. Клинические исследования показывали, что при проведении ИВЛ с использованием высокого давления в дыхательных путях особо высокий риск повреждения легких приходится на области с относительно сохраненной растяжимостью.

К проведению ИВЛ у больных с ОПЛ и ОРДС необходимо подходить строго индивидуально. При этом большое количество режимов вентиляции на современных респираторах и их выбор могут представлять существенную проблему для врача. Видимо, единственной общей рекомендацией может быть более широкое применение седатации и даже миоплегии в остром периоде повреждения легких. Это необходимо для обеспечения выполнения установленных параметров респиратора, повышения показателей транспорта кислорода в остром периоде ОРДС.

Наиболее популярна и широко используется у больных с ОРДС объемно-циклическая вентиляция легких. При использовании этого вида вентиляции устанавливаются дыхательные объемы, частота дыхания, скорость инспираторного потока, а также форма кривой инспираторного потока. Стандартом проведения ИВЛ до настоящего времени было использование дыхательных объемов 10–15 мл/кг массы тела. Считалось, что использование больших, чем физиологические дыхательные объемы (7 мл/кг массы тела), необходимо для расправления ателектазированных участков легких и нормализации уровня Pa_{CO_2}. Однако последующие исследования показали, что

4.2. Acute lung injury

высокое давление в дыхательных путях индуцирует повреждение легких. Объем вдоха (V_t) определяет давление в конце выдоха и, следовательно, должен быть оптимальным не только для поддержания адекватного уровня альвеолярной вентиляции, но и предупреждать волюмо- и баротравму. При ОПЛ имеется тенденция к коллапсу альвеол в дистальных отделах дыхательных путей и развитию ателектазов. При небольших дыхательных объемах эта тенденция к коллапсу более выражена. При ОПЛ коллапс дорсальных областей легкого приводит к уменьшению объема вентилируемых легких до 20 % от нормы. ИВЛ у таких пациентов с общепринятым дыхательным объемом (10 мл/кг массы тела) может привести к повреждению легких.

Перерастяжение альвеол (преимущественно первично не поврежденных, с нормальной растяжимостью) приводит к их повреждению и началу продукции в них провоспалительных цитокинов. Таким образом, происходят стимуляция ССВР в легких и повреждение других органов и развитие СПОД.

Было показано, что стратегия, направленная на снижение перерастяжения легких, снижает летальность у больных с ОРДС до 31 %. Сущность стратегии заключается в применении дыхательного объема до 6 мл/кг массы тела и поддержанию плато давления в дыхательных путях на уровне 30 см вод. ст. или ниже. Ограничение уровня давления в дыхательных путях достигается как за счет снижения дыхательного объема, так и непосредственно ограничением возможности подъема давления в дыхательном контуре выше заданного уровня. При превышении заданного предела часть вдуваемого воздуха будет сбрасываться в атмосферу, но в этом случае существует вероятность снижения объема минутной вентиляции легких (V_e), что требует его постоянного мониторинга. Другой потенциальной проблемой предлагаемой стратегии является гиперкапния с развитием респираторного ацидоза, которые могут развиться в результате гиповентиляции легких при низких V_t и сбрасывания воздуха в атмосферу при ограничении давления в дыхательном контуре. Появился даже термин «допустимая гиперкапния». Видимо, развитие гиперкапнии (до 60 мм рт. ст.) и обусловливают случаи десинхронизации больных с ОРДС с респиратором и необходимость применения седативных препаратов в повышенных дозах. Повышение Pa_{CO_2} увеличивает симпатическую инервацию, сердечный выброс, снижает системное сосудистое сопротивление, увеличивает давление в легочной артерии и сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо. Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что «допустимая» гиперкапния должна быть использована осторожно у больных с легочной гипертензией, нестабильной гемодинамикой, метаболическим ацидозом. Существуют два подхода в решении этой проблемы. Наиболее простой — это использование гипервентиляции. Однако исследования последних лет продемонстрировали, что гипервентиляция не всегда может быть полезной. Было показано, что профилактическая гипервентиляция может привести к резкому снижению мозгового кровотока и развитию необратимой ишемии в уязвимых участках головного мозга. При тяжелом сепсисе, септическом шоке в результате резко сниженной доставки кислорода и критической гипоксемии имеет место ишемическое повреждение головного мозга. Рекомендуется избегать применения гипервентиляции в первые 5 сут острого периода. В этом случае подбор пара-

метров вентиляции необходимо осуществлять под контролем Pa_{CO_2}, последний поддерживать на уровне 35 мм рт. ст. в первые 24 ч после начала ИВЛ. В последующем Pa_{CO_2} поддерживается в диапазоне от 30 до 35 мм рт. ст., если не осуществляется контроль внутричерепного давления.

Другим подходом может быть применение растворов гидрокарбоната натрия с целью коррекции респираторного ацидоза при снижении pH ниже 7,30. Однако такая тактика может привести в последствии к развитию трудно коррегируемого метаболического алкалоза.

У больных с ОРДС, плохо синхронизирующихся с респиратором, в результате активных инспираторных попыток возможно применение прессоциклической вентиляции легких. Циклический по давлению вдох производится, когда в дыхательном контуре достигается заранее заданное пиковое давление вдоха независимо от V_t, времени вдоха или скорости инспираторного потока. В этом случае V_t и время вдоха находятся в прямой зависимости от растяжимости легких и в обратной от аэродинамического сопротивления дыхательных путей, поэтому использование такого вида вентиляции требует тщательного мониторинга V_e.

Применение ИВЛ с PEEP (positive end expiratory pressure — положительное давление в конце выдоха) имеет давнюю историю. Первые сообщения о применении PEEP относятся к концу 30-х годов прошлого века, однако широкое распространение этот метод респираторной поддержки получил в последние 30 лет. В настоящее время накоплен огромный клинический опыт применения PEEP при ОПЛ и ОРДС. Применение PEEP оптимизирует распределение воздуха в легких, увеличивает объем легких, оказывает выраженное воздействие на функциональную остаточную емкость легких, улучшает вентиляционно-перфузионные отношения, снижая венозный шунт за счет включения в вентиляцию ателектазированных участков. Однако применение PEEP также может нести ряд отрицательных моментов. Несмотря на несомненно благоприятное воздействие PEEP на легкие, при нем может происходить нарушение микроциркуляции в легких. PEEP приводит к перерастяжению нормальных альвеол, не воздействуя на коллабированные и приводя к волюмотравме. При этом в результате повышения внутригрудного давления и угнетения лимфатического дренажа ИВЛ с PEEP не уменьшает отека интерстициального пространства, а более того, способствует накоплению жидкости в легких. Считается, что повышенное внутригрудное давление, возникающее при применении PEEP, ухудшает венозный приток к сердцу и снижает сердечный выброс. Особенно выражено такое неблагоприятное влияние на сердечный выброс в условиях шока. Широкое использование PEEP в настоящее время не рекомендуется. Использование его оправдано с целью повышения насыщения гемоглобина крови кислородом при снижении насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом $(Sa_{O_2}) \leq 90\,\%$ без превышения безопасного уровня $Fi_{O_2} = 0{,}6$, поэтому вопрос о применении PEEP у пациентов с ОРДС, особенно в ранние сроки, необходимо решать строго индивидуально. В литературе широко обсуждается вопрос об оптимальном уровне PEEP. Большинство исследователей считают оптимальным значением PEEP 5–10 мбар. Очевидно, что не может быть единого оптимального PEEP у всех больных. Значение PEEP в каждом конкретном случае необходимо подбирать индивидуально.

Уровень PEEP считается оптимальным при отсутствии отрицательного влияния на гемодинамику, при максимальном увеличении растяжимости легких и уменьшении легочного шунта. Наиболее удобно подбирать уровень PEEP по уровню растяжимости легких при мониторировании этого показателя аппаратом ИВЛ. Мониторинг растяжимости можно заменить измерением перепада давлений в дыхательном контуре во время вдоха, PEEP можно увеличивать, пока этот перепад уменьшается.

У большинства больных с ОРДС данная стратегия может быть эффективной для улучшения газообмена. Но существует определенный порог, при котором дальнейшее увеличение PEEP не приведет к привлечению к газообмену дополнительных альвеол и не даст дальнейшего улучшения оксигенации. Более того, высокие уровни PEEP могут увеличить внутригрудное давление, затормозить венозный возврат к сердцу и перерастянуть нормальные альвеолы. Гетерогенная природа повреждения легких приводит к тому, что большие области легкого невозможно расправить и вентилировать, в то время как другие области сохраняют нормальную растяжимость. Эти оставшиеся неповрежденными области могут составлять всего 30 % от всего объема легких. Во многих исследованиях было показано, что даже краткосрочная вентиляция здоровых легких с использованием высокого давления в дыхательных путях может привести к разрыву эндотелия и альвеол, заполнению альвеол жидкостью и дать клиническую картину, которая схожа с картиной ОРДС. Поскольку повреждение альвеол, вероятно, связано с альвеолярным давлением и соответствующим механическим перерастяжением, то становятся оправданными попытки ограничить давление в дыхательных путях и, что более важно, ограничить альвеолярный объем.

Одними из наиболее популярных нетрадиционных методов ИВЛ, особенно в нашей стране, являются высокочастотные (ВЧ) ИВЛ, обеспечивающие вентиляторную поддержку с использованием низких дыхательных объемов, высокой скоростью дыхания. Дыхательные объемы, используемые при ВЧ ИВЛ, обычно равны или меньше объема мертвого пространства. В патофизиологических механизмах эффективности вентиляции легких во время проведения ВЧ ИВЛ до сих пор много неясного. Существуют несколько теорий, объясняющих механизмы газообмена при ВЧ ИВЛ. Наиболее значимы теории «усиленной диффузии» и «конвективного типа газообмена». Согласно теории «усиленной диффузии», во время проведения ВЧ ИВЛ в верхних дыхательных путях происходит смешивание газов и при возрастании частоты вентиляции существенно повышается эффективность молекулярной диффузии газов. Отсюда следует, что улучшение оксигенации напрямую зависит от частоты дыхания. Однако при этом эффективность элиминации CO_2 в большей степени зависит от дыхательного объема, а не от частоты вентиляции. Конвективный тип газообмена подразумевает под собой сохранение во время проведения ВЧ ИВЛ возможности поступления в альвеолы вдыхаемого газа за счет несимметричности бронхиального дерева, «проталкивания» дыхательного объема к отдаленным альвеолам при каждом новом дыхательном цикле.

С позиций стратегии ограничения давления в дыхательных путях ВЧ ИВЛ интересна тем, что обычно характеризуется более низким пиковым инспираторным давлением и более высоким давлением плато в дыхатель-

ных путях, тем самым способствуя расправлению и стабилизации альвеол. В результате этого улучшаются вентиляционно-перфузионные соотношения в легких и повышается уровень оксигенации крови. При длительном проведении ВЧ ИВЛ можно столкнуться с некоторыми проблемами, из которых основная — высыхание и повреждение слизистой трахеобронхиального дерева, что требует обязательного решения вопроса о согревании и особенно увлажнении вдыхаемого газа (что иногда технически не представляется возможным). Другой возможной проблемой может быть повышение уровня Pa_{CO_2} в результате снижении элиминации CO_2, что требует коррекции параметров проводимой ВЧ ИВЛ. Следует подчеркнуть, что для безопасного проведения ВЧ ИВЛ необходим достаточно высокий уровень сознания у больного, чтобы исключить аспирационные осложнения.

Основная сфера применения ВЧ ИВЛ — операции или диагностические манипуляции на легких, трахеобронхиальном дереве как вспомогательная вентиляции при сохранении у больного самостоятельного дыхания. При диффузных поражениях легких, характерных для ОПЛ и ОРДС, ВЧ ИВЛ можно рассматривать только как временный способ вентиляции и в основном на ранних этапах повреждения легких.

В последние годы в связи с развитием респираторной техники широкое развитие получила неинвазивная вспомогательная вентиляция легких (НВВЛ) — через лицевую маску с низким давлением без применения интубации трахеи. Имеющийся интерес к НВВЛ обусловлен удобством, экономичностью этого метода, а также исключением осложнений, связанных с проведением традиционной ИВЛ с интубацией трахеи (синуситы, вентилятор-ассоциируемая пневмония, пролежни и гранулемы трахеи). Проведение НВВЛ возможно не у всех больных с дыхательной недостаточностью, только у малой части больных с острой респираторной недостаточностью. Использование НВВЛ эффективно на ранних стадиях быстро обратимых состояний, таких как застойная сердечная недостаточность, обострение ХОЗЛ, бронхиальная астма средней степени тяжести, а также состояния, связанные с обратимой гиповентиляцией легких. Недостатками НВВЛ являются необходимость высокого уровня сознания у больных во время проведения вентиляции легких и ограничение возможности санации трахеобронхиального дерева у больных со сниженными кашлевыми и глотательными рефлексами. Осложнения, связанные с использованием НВВЛ по сравнению с традиционной вентиляцией, встречаются значительно реже. Однако в настоящее время не рекомендуется использование НВВЛ в качестве одного из стандартов респираторной поддержки при дыхательной недостаточности, связанной с ОПЛ.

Для оптимизации газообмена возможно использование изменения соотношения вдоха к выдоху во время проведения ИВЛ. От этого соотношения во многом зависит среднее давление в дыхательных путях. Эта концепция реализуется при проведении инверсированной ИВЛ (ИВЛ с обратным соотношением вдоха к выдоху). Поддержание альвеол в расправленном состоянии позволяет снизить вентиляцию мертвого пространства и тем самым использовать более низкие дыхательные объемы во время проведения ИВЛ. Увеличение времени вдоха приводит к улучшению распределения вдыхаемого газа в легких, увеличению альвеол, участвующих в газообмене. Повышение длительности вдоха позволяет снизить пиковое давление в дыхатель-

ных путях. За счет увеличения времени вдоха происходит уменьшение времени выдоха, что приводит к увеличению остаточного объема и аутоРЕЕР. АутоРЕЕР быстро увеличивается, когда продолжительность выдоха становится менее 1 с. Последствиями высокого аутоРЕЕР являются баротравма, ухудшение газообмена и нарушение гемодинамики (снижение сердечного выброса, доставки кислорода и артериального давления). Считается, что целесообразнее применять соотношение вдоха к выдоху 2:1. Использование ИВЛ с управляемым давлением и обратным отношением вдоха к выдоху позволяет в ряде случаев обеспечивать адекватную оксигенацию артериальной крови при ОПЛ и ОРДС. При этом может улучшаться дренажная функция трахеобронхиального дерева, угнетенная в значительной мере при проведении традиционной ИВЛ. Однако этот метод ИВЛ имеет ряд неудобств. Применение ИВЛ с обратным соотношением вдоха к выдоху обусловливает длительный подбор параметров вентиляции с возможным нарастанием гипоксемии на первых его этапах. Кроме того, возможны отрицательные гемодинамические эффекты в связи со снижением сердечного выброса при соотношении вдоха к выдоху более 2:1. И главное то, что пациенты плохо переносят этот вид ИВЛ. Применение иверсированной ИВЛ требует обязательной глубокой седатации пациентов с целью синхронизации с респиратором. При этом результаты эффективности данного режима ИВЛ достаточно противоречивы и нет консенсусного мнения по его использованию.

В последние годы вновь появился интерес к предложенному 30 лет назад методу ИВЛ в положении пациента на животе — prone position (ВНЖ). Малый круг кровообращения представляет собой контур большого объема с низким сопротивлением. В покое кровоток в легких неоднороден, с большей направленностью в их нижние зоны. Малый круг кровообращения отличается от системного тем, что он в значительной степени представляет собой «пассивное» сосудистое ложе, лишенное тонких механизмов ауторегуляции кровяного давления. Классической концепцией для понимания гетерогенности регионального легочного кровотока является зональная концепция Веста. Легочные зоны определяются отношением между легочным артериальным, легочным венозным и альвеолярным давлением. Концепция зональных различий легочного кровотока построена на бесспорном факте, что давление увеличивается в точках ниже уровня генератора давления (в данном случае правого желудочка сердца) и уменьшается в точках выше этого уровня. В вертикальном положении гидростатические различия между верхушкой и основанием легкого могут достигать 30 см вод. ст. (23 мм рт. ст.). Описанные зоны представляют собой функциональные, а не анатомические структуры. В горизонтальном положении пациента (на спине) зоны вентиляционно-перфузионных соотношений меняют свою направленность с краниокаудального на вентродорсальное. Изменение направления гравитационных сил при изменении положения снижает перепад градиента давлений в связи с уменьшением расстояния между верхними и нижними зонами. Влияние гравитационных сил на легочную перфузию было показано в многочисленных исследованиях. Однако предположение, что над регионарными различиями перфузии доминирует только гравитация, вероятно, полностью не описывает сложность легочной перфузии. Предполагается, что основными механизмами улучшения газообмена при проведении ВНЖ могут быть:

1) улучшение дренажа мокроты из трахеобронхиального дерева;

2) перераспределение перфузии по градиенту гравитации к менее поврежденным областям легких;

3) увеличение функциональной остаточной емкости легких;

4) улучшение регионарной подвижности диафрагмы;

5) более однородный гравитационный градиент альвеолярной вентиляции с перераспределением вентиляции к дорсальным областям легких.

Хотя патофизиологические механизмы улучшения оксигенации при ВНЖ еще полностью не объяснены, этот метод рассматривается как простой и эффективный способ улучшения оксигенации у пациентов с ОПЛ и ОРДС. Тем не менее ВНЖ еще не стала рутинной методикой лечения острой патологии легких. Сферой ее применения являются пациенты с развернутой картиной ОРДС. У пациентов с ОРДС при переводе в положение на живот (без смены параметров ИВЛ) отмечается достоверное повышение индекса оксигенации Pa_{O_2}/Fi_{O_2}, снижение Qs/Qt и снижение AaD_{O_2}. По данным КТ легких снижается степень инфильтрации в заднебазальных отделах легких. Описано три различных вида реакций изменения уровня оксигенации крови у пациентов с ОРДС при возвращении на спину после нахождения на животе:

1) оксигенация снижается до уровня, который был до перевода на живот;

2) оксигенация повышается выше уровня, который был до перевода на живот, но остается ниже, чем была в положении на животе;

3) в некоторых случаях оксигенация повышается выше уровня, который был как в положении на спине, так и на животе.

Однако, когда ВНЖ применялась несколько раз циклами, результат может изменяться со временем. В некоторых случаях эффект от ВНЖ появлялся со второй или третьей попыток проведения ВНЖ. Применение ВНЖ у пациентов с ОРДС в большинстве случаев эффективно. Повышение оксигенации наблюдается сразу после перевода на живот у 61,1–72 % пациентов, у 70–78 % пациентов уже через час, а через 6 ч оксигенация повышается у 81 % пациентов. В отдельных исследованиях эффект от применения ВНЖ наблюдался у 90,6–92,4 %. Высокий уровень оксигенации сохраняется на протяжении всего времени нахождения на животе. При переворачивании пациентов с ОРДС на спину индекс оксигенации Pa_{O_2}/Fi_{O_2} снижался. Это заставляло продолжать ВНЖ до стабилизации Pa_{O_2}/Fi_{O_2}. Оптимальная продолжительность и частота позиционирования неизвестна. Продолжительность периода проведения ВНЖ, по данным литературы, в различных клинических наблюдениях колебалась в пределах 6–20 ч в сутки, доводя одномоментное пребывание на животе до 44 ч. Максимальное однократное время нахождения пациента на животе составляло 60 ч. Делается предположение, что более длительное нахождение пациентов на животе более эффективно. Короткие периоды в положении на спине необходимы для диагностических и лечебных вмешательств. В среднем общее время проведения ВНЖ, по данным литературы, составляет от 4 до 10 дней.

Положение на животе хорошо переносится пациентами. Серьезные осложнения, связанные с применением ВНЖ, отсутствуют или встречаются нечасто (отек мягких тканей лица, повреждение кожи, невриты плечевого нерва, случайное удаление зондов, эндотрахеальных трубок). Перевод паци-

ентов из положения на спине в положение на живот не связан с большими трудностями, но требует наличия хорошо обученного персонала. В большинстве случаев переворачивание больных на живот и обратно на спину осуществляется вручную. Однако в ряде клиник, в том числе и в нашей, применяются специальные приспособления для переворачивания больных.

Таким образом, ВНЖ следует рекомендовать у пациентов с ОРДС как простой и эффективный способ улучшения оксигенации, который должен предшествовать применению более сложных и дорогостоящих методик.

Оксид азота (NO) производится эндогенным путем из L-аргинина и является мощным релаксантом гладких мышц. Он также является внутриклеточным мессенжером с высоким коэффициентом диффузии в тканях и коротким периодом полураспада. Ингаляция NO снижает тонус гладких мышц сосудов и бронхиол. В результате этого снижаются легочная гипертензия, гидростатический отек легких и улучшаются вентиляционно-перфузионные соотношения. К тому же вдыхаемый NO может снизить провоспалительный компонент ОРДС путем модулирования нейтрофильной и макрофагной функции, что может также снизить отек легких и повреждение ткани легкого. При ингаляции NO во время проведения ИВЛ у больных с ОПЛ и ОРДС NO подается непосредственно в альвеолы. Предполагается, что NO в вентилируемых областях легких приводит к вазодилатации кровеносных сосудов в этих альвеолах, тем самым перераспределяя кровь из менее вентилируемых отделов легких, снижая внутрилегочное шунтирование. Системные вазодилататоры (такие как нитоглицерин) также оказывают влияние на легочное сосудистое русло. Но поскольку они не являются селективными по отношению к альвеолам, участвующим в газообмене, то могут ухудшить вентиляционно-перфузионные соотношения путем снижения легочной вазоконстрикции в невентилируемых отделах легких и увеличить внутрилегочное шунтирование крови. Помимо этого при применении вазодилататоров может наблюдаться гипотензия в результате системной вазодилятации.

На сегодняшний день накоплен большой опыт клинического применения NO у больных с ОРДС. Так, было показано достоверное повышение Pa_{O_2}/Fi_{O_2} и снижение давления в легочной артерии. Однако только 40–60 % больных с ОРДС чувствительны к применению NO. Зачастую изменения оксигенации и уровня давления в легочной артерии на ингаляцию NO бывают непредсказуемыми по выраженности эффекта. Предполагается, что применение NO более эффективно в ранних стадиях ОРДС, при достаточно высокой эластичности легких и возможно высоком сопротивлении легочных сосудов. Причина разной чувствительности больных с ОРДС к NO остается неясной. NO применяется в виде ингаляций в дозах от 1 до 40 ppm, при этом отмечается дозазависимый эффект. В случае превышения дозы NO возможно ухудшение оксигенации, обусловленное нарастанием внутрилегочного шунта вследствие снятия гипоксической вазоконстрикции в сосудах плохо вентилируемых альвеол.

Широкое применение NO в клинике ограничено по техническим причинам. Это связано с необходимостью использования специального дорогостоящего оборудования с целью точной дозировки и непрерывного мониторинга NO во время ингаляции в дыхательный контур аппарата ИВЛ. Сдер-

живающим фактором широкого использования NO также является отсутствие доказанного снижения летальности у больных с ОРДС в результате применения этой сложной и дорогостоящей технологии.

Протокол проведения ИВЛ у пациентов при развитии ОРДС

1. ИВЛ в режиме IPPV.
2. Параметры ИВЛ в режиме IPPV: V_t — 6 мл/кг массы тела, RR — 12–14 мин$^{-1}$, P_{max} — 30 см H_2O.
3. Параметры Fi_{O_2} подбираются по Sa_{O_2} с целью повышения $Sa_{O_2} > 90$ %, последующими попытками снижения Fi_{O_2} при Sa_{O_2} 96–97 % на 10–20 % до достижения безопасного уровня ($Fi_{O_2} = 0{,}6$).
4. По показаниям анальгезия (морфин, промедол), седатация (диприван, диазепам, окибутират натрия, тиопентал натрия). Миорелаксанты по строгим показаниям.
5. Применение PEEP при снижении Sa_{O_2} до 90 % при $Fi_{O_2} = 0{,}6$ с поэтапным повышением PEEP (мбар) до максимального повышения растяжимости легких (compliance) при отсутствии снижения Sa_{O_2} и стабильной гемодинамике.
6. Мониторинг ECG, Sp_{O_2}, NIBP.
7. Контроль газов артериальной крови не менее 2 раз в 24 ч при постоянных параметрах ИВЛ и после каждого изменения параметров ИВЛ и Fi_{O_2}.
8. Применение ИВЛ с обратным соотношением вдоха и выдоха: 1) сокращение PEEP; 2) постепенное повышение Ti:Te до 2:1 (от 1:1); 3) медленно снизить поток вдоха (Inspiratory flow); 4) установить P_{max} на 5 мбар ниже P_{plat}; 5) длительность проведения 4–8 ч.
9. ИВЛ в положении на животе (prone position): перевод в положение на живот до стабилизации Pa_{O_2}/Fi_{O_2}; короткие переводы в положение на спину осуществлять только для диагностических и лечебных вмешательств; более длительное нахождение пациентов на животе более эффективно.
10. Ингаляция NO — 10 ppm.
11. Мембранная оксигенация.
12. Жидкостная вентиляция легких.

Перфторуглерод представляет собой углеводород низкой молекулярной массы, в котором все атомы водорода углеродной цепи заменены фтором. Это обусловливает полную химическую инертность соединения в организме. Перенос газов перфторуглеродом основан на физической растворимости, а не на химическом их соединении. Перфторуглерод является нерастворимым в воде соединением и применяется только в виде эмульсий. Он обладает высокой растворимостью для кислорода CO_2, при этом способность растворять кислород превышает данную способность крови в 2 раза. Хотя перфторуглерод используется уже в течение более 50 лет, интерес к их применению при ОРДС повысился после сообщений об успешном использовании перфторуглерода для частичной жидкостной вентиляции легких (ЧЖВЛ). По сравнению с объемной жидкостной вентиляцией легких (ОЖВЛ) при ЧЖВЛ требуется только частичное заполнение трахеобронхиального дерева перфторуглеродом. Это позволило отказаться от специальных дорогостоящих аппаратов ИВЛ, необходимых для проведения (ОЖВЛ). Успех данного вида

лечения зависит от самого характера перфторуглерода. Перфторуглерод имеет очень низкое поверхностное натяжение, что существенно снижает альвеолярное поверхностное натяжение и снижает давление в дыхательных путях, поскольку перфторуглерод не смешивается с сурфактантом и в отличие от солевых растворов не вымывает сурфактант из альвеол.

Выделяют несколько возможных механизмов, объясняющих эффективность применения перфторуглерода у больных с ОРДС. Во-первых, перфторуглерод поддерживает дистальные воздухоносные пути и воздушные пространства открытыми на протяжении всего вдоха. Это способствует осуществлению газообмена на протяжении всех циклов вентиляции и уменьшает вероятность баротравмы. Во-вторых, перфторуглерод, поскольку не вымывает сурфактант, то действует в качестве идеального легочного лаважного раствора. И наконец, имеются данные, свидетельствующие о том, что перфторуглерод может действовать как иммуносупрессант. Так, инкубация в перфторуглероде альвеолярных макрофагов вызывало 50%-е снижение производства H_2O_2 и снижение производства супероксида.

Также определенный успех был отмечен в исследованиях на животных и людях с ОРДС. В исследовании Хиршла на моделях с ОРДС было показано, что жидкостная вентиляция существенно улучшает оксигенацию, снижая фракцию шунтирования, и улучшает клиренс CO_2 и легочную сократимость. В исследовании Ричмана сообщается о подобном улучшении при использовании перфторуглерода в качестве лаважной жидкости. Были опубликованы результаты двух исследований фазы 1 и 2, проведенных на людях с использованием частичной жидкостной вентиляции у больных с экстракорпоральным жизнеобеспечением. В обоих исследованиях сообщается об улучшении легочной сократимости и оксигенации при использовании частичной жидкостной вентиляции. Однако до того как рассматривать частичную жидкостную вентиляцию для лечения тяжелого ОРДС, необходимо достичь определенных улучшений в измерениях клинического исхода.

Использование перфторуглерода имеет некоторые недостатки. По причине его плотности рентгенограммы очень трудно интерпретировать. Хотя для выявления пневмоторакса и гемоторакса можно использовать ультразвук. Остаточный перфторуглерод рентгенографически выглядит как инфильтрат, будучи неотличимым от бактериального инфильтрата. Также имеются некоторые проблемы, связанные с долгосрочными эффектами данного лечения. Хотя это вещество не абсорбируется систематически в большой степени (большая его часть выдыхается из легких), тем не менее с помощью газовой хроматографии были выявлены остаточные количества этого вещества во всех тканях у животных через 3 года после лечения. Наибольшие концентрации его были в жире и легких. Значимость данного обнаружения не определена, но все же системная абсорбция данного вещества заставляет исследователей сначала использовать данные виды лечения у больных с ясно определенным запущенным заболеванием, у которых остается для выбора очень мало терапевтических вмешательств.

Состояние многих больных ухудшается, несмотря на оптимальную вентиляцию с низким объемом и низким давлением. В нерандомизированных исследованиях показано, что изменение положения больного и экстракорпоральная оксигенация, а также приемы экстрагирования CO_2 эффективно

4.2. Острое повреждение легких

улучшают оксигенацию и снижают необходимость в интенсивной вентиляторной поддержке. ОРДС характеризуется несогласовкой V/Q, что в основном возникает в зависимых областях грудной клетки, где сконцентрирована легочная консолидация. Пронпозиционирование может способствовать улучшению газообмена, поскольку неконсолидированные легочные отделы принимают более зависимое положение и лучше перфузируются. В нескольких нерандомизированных исследованиях было показано улучшение оксигенации у 50–90 % пролеченных больных. В этих исследованиях использовалось пронпозиционирование на 2–12 ч в день, при этом было установлено, что улучшение оксигенации не снижалось на протяжении всего времени. В одном исследовании внутрилегочный шунт был снижен от 24,9 до 11,7 %, а средняя выдыхаемая Fi_{O_2} снизилась с 43 до 26 %. Использование КТ грудной клетки и анализа планиметрической плотности показало, что пронпозиционирование существенно снижает легочную консолидацию в течение всего исследования (до 10 дней). Улучшение оксигенации наблюдалось еще в течение нескольких часов после возвращения в положение на спину. Еще в одном небольшом исследовании среди 12 больных влияние пронпозиционирования удваивалось с помощью постоянного ротирования больных. Ограничениями данного вида терапии являются осложнения, связанные с пронпозиционированием (спонтанное раскрывание ран, пролежни) и отсутствием рандомизированных исследований, которые бы показывали улучшение клинического исхода у данных критических больных.

Экстракорпоральную мембранную оксигенацию можно рассматривать как крайнее средство при использовании ее в качестве стратегии легочного покоя. В 1979 г. экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) сравнивалась с традиционной вентиляцией. Было показано, что она улучшает газообмен, но не оказывает влияния на исход. При этом в каждой группе выжило менее 10 % больных. Данное исследование на несколько десятилетий ослабило энтузиазм в использовании ЭКМО у больных с ОРДС. Однако в недавно проведенном одноцентровом исследовании была показана выживаемость до 50 % больных. Для снижения некоторых осложнений ЭКМО в некоторых центрах было апробировано удаление венозного CO_2, что позволяет системному артериальному давлению прогонять кровь через оксигенатор с низким сопротивлением и полыми волокнами. Данная система имеет скорость кровотока в 0,8–1 л/мин и может экстрагировать до 120–200 мл CO_2 в минуту, что позволяет снизить легочную минутную вентиляцию с 7,2 до 3,4 л/мин. Данный вид терапии легко переносится больными без неблагоприятных последствий, но он еще не был протестирован в рандомизированных исследованиях в сравнении со стандартными видами лечения ОРДС.

Таким образом, все методы лечения ОПЛ и ОРДС можно разделить на две большие группы. Первая группа — это методы лечения, направленные на этиологические механизмы развития ОРДС, а именно на провоспалительный каскад и последующие вазореактивные изменения. Попытки ограничения провоспалительного каскада с использованием стероидов, антител к ФНО, антагониста фактора активации тромбоцитов были успешны на моделях животных, но не было показано достаточной их эффективности в исследованиях на людях. В настоящее время наиболее клинически значимые результаты были получены в результате применения стратегий, направлен-

4.3. Antimicrobial strategies and antibiotic resistance

ных на защиту легких от повреждающего действия ИВЛ. Ключевым моментом в стратегии защиты легких является ограничение дыхательного объема и давления в дыхательных путях. Прогресс в медицине в последние годы позволил несколько снизить летальность у больных с ОРДС. Однако уровень летальности при развитии ОПЛ и ОРДС, особенно вследствие сепсиса, остается высоким. Необходимо проведение рандомизированных исследований для подтверждения клинической эффективности применяемых методов лечения и разработка новых методов, направленных на снижение летальности при сепсисе и септическом шоке с развитием ОПЛ и ОРДС.

4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность

Септический шок и синдром полиорганной дисфункции (СПОД) представляют собой наиболее тяжелую форму реакции организма при политравме на инфекцию. Основными компонентами терапии у больных с сепсисом являются антибиотики, хирургическое вмешательство и интенсивное медицинское лечение. В свою очередь неадекватная и несвоевременная антибиотикотерапия, а также злоупотребление и избыточное использование антибиотиков способствуют появлению антибиотикорезистентных штаммов бактерий, увеличивают риск смертельного исхода [Nardi G. et al., 1993].

Одним из основных вопросов, с которым приходится сталкиваться врачу, является дифференцировка неинфекционной воспалительной реакции, т.е. синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) от инфекционной причины сепсиса, поскольку у 20–30 % больных с политравмой, у которых развивается СПОД, определенный очаг инфекции никогда не обнаруживается. В связи с этим при разработке стратегий использования антибиотиков необходимо понимать принципы антимикробной терапии, механизмы инфекции, а также физиологические особенности антибактериальной системы защиты организма.

И наконец, поскольку анатомический очаг инфекции является крайне важным фактором при определении соответствующего использования антибиотиков, очень важно знать традиционные места локализации инфекций у больных с политравмой, находящихся в отделении интенсивной терапии.

4.3.1. Выбор антибиотиков, основанный на месте локализации инфекции

Легочные инфекции

У больных с политравмой развитие ранней органной дисфункции связано в основном с обширным травматическим, физиологическим и инфекционным воздействием, которое ускоряет развитие системной воспалительной реакции, тогда как одним из основных стимулов развития позднего СПОД является пневмония [Kollef M.H. et al., 1995].

При выборе режима эмпирического использования антибиотиков необходимо произвести классифицирование пневмоний на ранние или поздние. Ранние пневмонии, наблюдаемые в течение первой недели пребывания в

4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность

отделении реанимации и интенсивной терапии, обычно являются внебольничными и они вызваны открытой или субклинической аспирацией во время получения травматического повреждения или интубации [Unertl K. et al., 1987]. Поздние пневмонии, возникающие у пациентов, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких (более 7 дней), чаще вызваны грамотрицательными, нежели грамположительными организмами. Причина этому в том, что большинство интубированных больных колонизируются грамотрицательными бактериями в течение 48 ч после интубации в связи с субклиническими явлениями аспирации. Таким образом, больные должны быть расположены так, чтобы риск аспирации был сведен до минимума; это достигается при подъеме головы и грудной клетки выше уровня живота. Инфекция обычно локализуется в местах скопления и застоя жидкости: в трахеостомах, нижних отделах легких, постоянных катетерах мочевого пузыря, мокнущих ранах и др. К наиболее серьезным инфекциям, вызванным *Pseudomona aeruginosa*, относят вентилятор-ассоциированные пневмонии.

Риск развития вентилятор-ассоциированных пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, возрастает также при лечении цефалоспоринами 3-го поколения, длительной госпитализации, наличии обструктивных заболеваний легких в анамнезе [Сидоренко С.В., 2004], длительном пребывании на аппарате искусственной вентиляции легких, использовании антагонистов H_2, пожилом возрасте, продолжительной неподвижности. Особый отпечаток накладывают проводившиеся ранее оперативные вмешательства на брюшине и грудной клетке, иммунный статус больного.

При поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии применяют препараты, обладающие максимальной активностью в отношении вероятных возбудителей, в том числе в комбинации (цефепим или карбапенем + амикацин или цефтазидим + амикацин при подозрении на *P. aeruginosa*) [Сидоренко С.В., 2004; Яковлев С.В. и др., 2004; Nardi G. et al., 1993]. При лечении внутрибольничных пневмоний представляет интерес использование новых фторхинолонов.

К длительности антимикробной терапии необходимо подходить индивидуально на основании степени тяжести заболевания, скорости клинического ответа и микробного фактора.

Для установления этиологии ВАП применяют такие инвазивные методы, как «защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Эти методы хороши тем, что они минуют трахею и верхние дыхательные пути, которые колонизированы грамотрицательными бактериями, тем самым мы избегаем получения ложноположительных результатов. Во многих исследованиях было показано, что точность бронхоальвеолярного лаважа превосходит бронхоскопические защищенные щеточные катетеры, что способствует более точной постановке диагноза и определению длительности курса антибиотикотерапии [Kollef M.H. et al., 1995].

Интраабдоминальные инфекции

Наиболее серьезным в плане лечения и прогноза является развитие интраабдоминальной инфекции бактериальной этиологии, характеризующейся распространенным процессом (абдоминальный сепсис). Клинически

4.3. Antimicrobial strategies and antibiotic resistance

важная особенность интраабдоминальных инфекций в ответ на инфекционный процесс — быстрое развитие генерализованной реакции макроорганизма, обусловленной действием бактериальных эндо- и экзотоксинов и различных медиаторов воспаления. Абдоминальный сепсис — инфекционное заболевание преимущественно полимикробной этиологии. Доминируют этиологические грамотрицательные агенты в сочетании с анаэробными микроорганизмами [Ефименко Н.А., Яковлев С.В., 2004; Сидоренко С.В., 2004]. Энтерококки часто выделяются в ассоциации с другими бактериями, реже выделяются стафилококки. Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью, причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась [Ефименко Н.А., Базаров А., 2004; Яковлев С.В. и др., 2004]. При госпитальных инфекциях среди энтеробактерий 1—2-е место по актуальности со стафилококками занимают *E. coli*. Элиминация грамположительной микрофлоры из верхних дыхательных путей, с кожных покровов и ее замена грамотрицательными микроорганизмами, прежде всего энтеробактериями, является одним из наиболее характерных для госпитальных условий процессов.

Одним из важнейших компонентов комплексной терапии интраабдоминальной инфекции является рациональная антибактериальная терапия (табл. 4.2).

Антибактериальная терапия не подменяет хирургическую санацию и другие компоненты медикаментозной терапии, при этом она существенно влияет на эффективность лечения таких инфекций [Яковлев С.В., 2002; Зайцев и др., 2003]. При госпитальном перитоните в случае выделения метициллинрезистентной флоры, устойчивых энтерококков необходимо присоединение к терапии ванкомицина или линезолида, при выделении грибов рода *Candida* — флуконазола или амфотерицина В.

Анаэробные микроорганизмы имеют клиническое значение не при всех септических состояниях, а главным образом при локализации первичного очага в брюшной полости (преимущественно грамотрицательные — *Bacteroides* spp.) или мягких тканях (*Clostridium* spp. и др.). В этих случаях оправдано назначение режимов антибактериальной терапии с антианаэробной активностью. Наиболее широким спектром антианаэробной активности обладают защищенные бета-лактамы, карбапенемы [Ефименко Н.А., Яковлев С.В., 2004]. Эти антибиотики обладают широким спектром антимикробной активности и в отношении анаэробных микроорганизмов и могут применяться в режиме монотерапии. Однако для защищенных пенициллинов в настоящее время имеются определенные проблемы в связи с ростом частоты устойчивых госпитальных штаммов. Цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны (кроме моксифлоксацина) клинически значимой активностью против анаэробов не обладают, поэтому должны сочетаться с антианаэробными препаратами — метронидазолом или линкозамидами (клиндамицин, линкомицин). В последние годы клиническое значение линкозамидов как антианаэробных антибиотиков снижается из-за широкого распространения устойчивости *Bacteroides* spp. Необходимо отметить определенную тактику применения антибактериальных препаратов в случае острого деструктивного панкреатита [Ефименко Н.А., Яковлев С.В., 2004; Зайцев А.А. и др., 2003;

Таблица 4.2

Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии распространенного перитонита

Форма заболевания	Наиболее значимые возбудители	Режим	
		монотерапии	комбинированной терапии
Внебольничный перитонит: Вторичный перитонит вследствие деструкции или перфорации органа	Enterobacteriaceae *Bacteroides* spp.	Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Имипенем Меропенем Эртапенем	Цефалоспорин III—IV поколения + метронидазол (линкозамид) Фторхинолон* + метронидазол Амоксициллин/клавуланат + гентамицин Цефуроксим + гентамицин + метронидазол
Нозокомиальный перитонит: послеоперационный перитонит без предшествующих антибиотиков	Enterobacteriaceae *Bacteroides* spp. *Enterococcus* spp.	Имипенем Меропенем Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам	Цефалоспорин III—IV поколения + линкомицин (клиндамицин) Фторхинолон* + метронидазол
послеоперационный перитонит + предшествующие антибиотики или риск *P. aeruginosa***	Те же + *P. aeruginosa*	Меропенем Имипенем	Цефтазидим (цефоперазон) + метронидазол +/— амикацин Цефепим + метронидазол Ципрофлоксацин + метронидазол Пиперациллин/тазобактам + амикацин
Деструктивный панкреатит: инфицированный панкреонекроз, абсцесс поджелудочной железы	Enterobacteriaceae *Bacteroides* spp. *Enterococcus* spp. *Staphylococcus* spp. *Clostridium* spp. *P. aeruginosa*	Меропенем Имипенем	Цефтазидим (цефоперазон) + клиндамицин + амикацин Цефепим + метронидазол +/— амикацин Ципрофлоксацин + метронидазол

* Фторхинолоны — левофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин.
** Нахождение в ОРИТ, сахарный диабет, лечение глюкокортикоидами или цитостатиками.

Хачатрян Н.Н. и др., 2004]. Обоснованным с позиций доказательной медицины в данной ситуации является назначение имипенема или меропенема в режиме монотерапии или комбинации цефтазидима (цефепима), амикацина и метронидазола. Высокие терапевтические концентрации в поджелудочной железе достигаются и при назначении фторхинолонов, но до настоящего времени не представлено убедительных доказательств их клинической эффективности в профилактике инфекции при панкреонекрозе.

Инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей чаще развиваются на фоне использования мочевых катетеров и в большем числе случаев вызваны *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Candida* spp., *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* [Руднов В.А., 2002; Яков-

лев С.В. и др., 2004]. К основным факторам риска инфекций мочевыводящих путей относятся длительность катетеризации, а также сопутствующие заболевания. Наиболее рациональный путь профилактики инфекций мочевыводящих путей — возможность избежать катетеризацию мочевых путей. При необходимости постановки катетера важно ограничить длительность его пребывания. Аэробные грамотрицательные бактерии являются наиболее частой причиной тяжелых инфекций мочевых путей.

К самой сложной группе для лечения относятся типичные госпитальные патогены — *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*. Большинство ферментов — продуцирующихся этими микроорганизмами, разрушают бета-лактамные антибиотики. Средствами выбора для лечения инфекций, вызываемых рассматриваемой группой микроорганизмов, являются цефалоспорины III–IV поколения, монобактамы, карбокси- и уреидопенициллины. Высокой природной активностью обладают и карбапенемы. Одним из основных аргументов в пользу включения аминогликозидов в комбинации с бета-лактамами или фторхинолонами считается возможность преодаления резистентности. Комбинации аминогликозидов с бета-лактамами имеют реальное преимущество при инфекциях, развившихся на фоне нейтропении.

Внутрисосудистые инфекции

Внутривенное введение лекарственных средств (в центральную вену) в отделении реанимации и интенсивной терапии может привести к развитию бактериемии и сепсису. Сепсис, вызванный катетеризацией, является ятрогенным и в основном предотвратимым заболеванием. К числу факторов риска ангиогенных инфекций относят несоблюдение правил асептики при установке катетера и уходе за ним, длительность катетеризации, а также иммуносупрессия самого больного. Этиологическими факторами подобных инфекций чаще всего являются коагулазонегативные стафилококки, *St. aureus*, энтерококки, *Candida* spp. В последнее время немаловажное значение имеет в этиологии развития ангиогенного сепсиса и *St. epidermidis* [Белобородов В.Б., 2002]. Стафилококки редких видов часто объединяют в группу коагулазонегативных. *St. aureus* относится к ведущим возбудителям госпитальных инфекций, в частности послеоперационных, и обладает факторами вирулентности. *St. epidermidis* играет важную роль в колонизационной резистентности, и в основе его патогенности лежит образование биопленки на поверхности различного рода имплантантов и внутрисосудистых устройств.

В случае септических состояний, вызванных метициллинчувствительными *St. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, препаратом выбора является оксациллин, причем его суточные дозы должны составлять не менее 8,0–12,0 г, длительность лечения не менее 14 дней [Сидоренко С.В., 2004]. При тяжелых состояниях или локализации первичного очага инфекции в клапанах сердца, ЦНС, костях оксациллин целесообразно комбинировать с гентамицином. Гликопептиды проявляют в отношении стафилококков лишь бактериостатическое действие, что является существенным недостатком в сравнении с бета-лактамами. Однако при инфекциях, вызванных метициллинустойчивыми штаммами, эти препараты являются сред-

4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность

ствами выбора из-за высокой частоты ассоциированной устойчивости указанных патогенов к антибиотикам других классов.

При катетерном сепсисе, вызванном коагулазонегативными стафилококками, антибактериальную терапию можно проводить без удаления катетера, при выделении золотистого стафилококка замена катетера обязательна [Яковлев С.В. и др., 2004].

При подозрении на катетерную инфекцию необходимо начинать эмпирическую антибактериальную терапию с использованием цефалоспоринов, аминогликозидов или ванкомицина (особенно при подозрении на метициллинрезистентные штаммы). В последние годы появились данные о хорошей чувствительности метициллинрезистентного *S. aureus* к линезолиду. Конкретные рекомендации по длительности антибактериальной терапии при ангиогенном сепсисе отсутствуют. В основном антибиотикотерапия должна продолжаться 7–14 дней, а при высеве грамотрицательных микроорганизмов — пока не будет нейтрализована бактериемия после удаления катетера [Белобородов В.Б., Митрохин С.Д., 2003; Светухин А.М. и др., 2004].

Важным фактором в снижении риска развития катетерного сепсиса является оправданное применение центральных венозных катетеров и тщательное соблюдение приемов антисептики во время установки катетера (рис. 4.3). Применение с профилактической целью катетеров, импрегнированных антисептиками или антибиотиками, остается спорной, учитывая распространенность антибиотикорезистентности. Более перспективным считается создание специальных материалов, препятствующих адгезии бактерий.

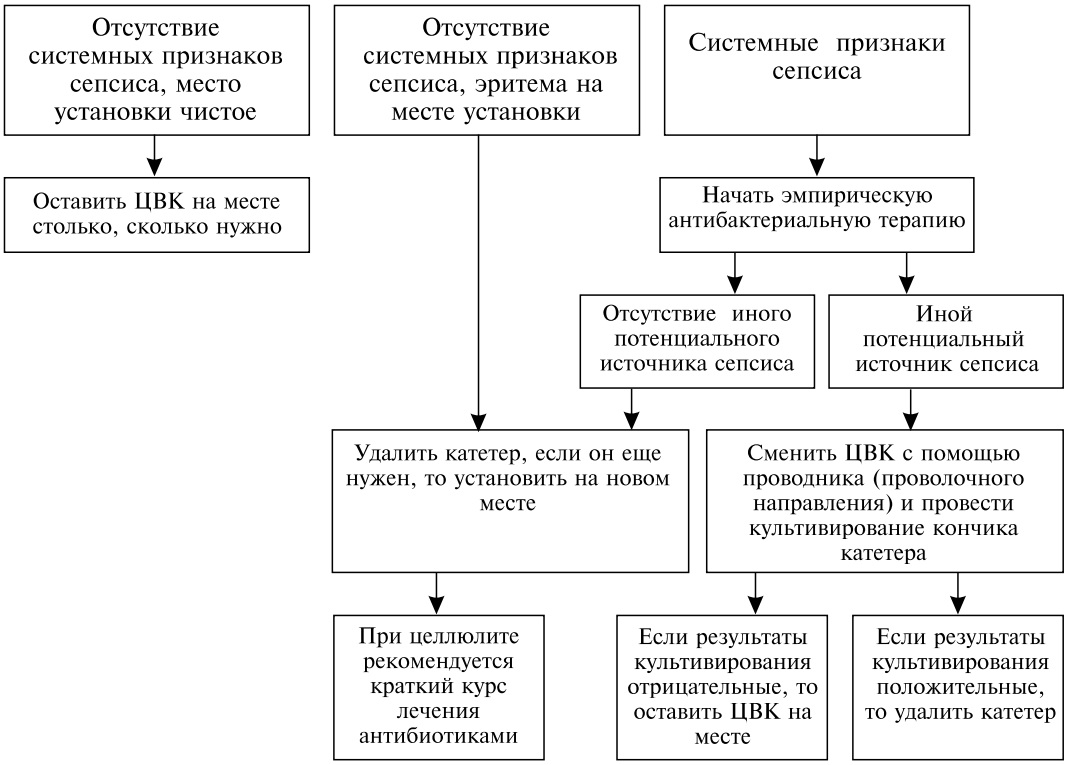


Рис. 4.3. *Алгоритм ухода за центральными венозными катетерами (ЦВК).*

Инфекции кожи и мягких тканей

Выбор эмпирической антибактериальной терапии сепсиса существенно не отличается от подходов терапии инфекций той локализации, где определен первичный очаг генерализованной инфекции [Яковлев С.В. и др., 2004]. Уже на первом этапе эмпирической терапии необходимо использование максимально эффективного антибиотика. Необходимо тщательное обследование всех ран при возникновении у больного лихорадки неясного генеза. Важно выявить некротизирующие инфекции мягких тканей у больных с такими заболеваниями, как сахарный диабет или сосудистые. При подозрении на некротизирующую инфекцию мягких тканей необходимо проведение обширной хирургической санации и назначение наиболее эффективного антибиотика. Этиологически значимым микроорганизмом является *Streptococcus pyogenes*, который способствует быстрому прогрессированию инфекции мягких тканей от локальных до бактериемии и септического шока. Эффективными средствами лечения таких инфекций являются бета-лактамы.

Анаэробные микроорганизмы также имеют клиническое значение при сепсисе с локализацией первичного очага в мягких тканях (*Clostridium perfringens*, *Cl. septicum* и др.). В этих случаях оправдано назначение режимов антибактериальной терапии с антианаэробной активностью. В режиме монотерапии могут применяться защищенные бета-лактамы, карбапенемы. Возможно их сочетание с аминогликозидами [Белобородов В.Б., Митрохин С.Д., 2003]. Цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны должны сочетаться с антианаэробными препаратами. Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей, особенно некротизирующих инфекций, при которых существенная роль отводится клостридиальной флоре, а также остеомиелита с учетом хорошего проникновения препарата в костную ткань. При инфекциях, вызванных метициллинрезистентными стафилококками, необходимо применение ванкомицина [Светухин А.М. и др., 2004]. Линезолид не уступает по эффективности ванкомицину при инфекции мягких тканей и кожи и превосходит при развитии резистентной флоры.

Высвобождение эндотоксина, вызванное антибиотиками

При назначении антибактериальных средств необходимо учитывать важность такого явления, как высвобождение эндотоксина. Использование антибиотика способствует разрушению клеточной стенки, в результате чего происходит поступление в кровоток бактериальных эндотоксинов, что может усугубить септическое состояние больного [Nardi G. et al., 1993]. По этой причине при лечении серьезных бактериальных инфекций необходимо направить усилия не только на ликвидацию бактерий, но и на последствия высвобождения эндотоксина, индуцированного антибиотиком. Антимикробные средства, которые разрушают внешнюю мембрану бактерий, могут усилить высвобождение свободного эндотоксина из грамотрицательных микроорганизмов и этим индуцировать мощную цитокинную реакцию. Наибольшее влияние в производстве цитокинов оказывают монобактамы (азтреонам), цефалоспорины III поколения (особенно цефтазидим). В противо-

положность этому карбапенемы, цефепим и защищенные бета-лактамы индуцируют ограниченную цитокинную реакцию. Однако еще недостаточно клинических доказательств, подтверждающих или опровергающих значимость бактериолиза в причине внезапного септического шока при использовании эндотоксин-освобождающих антибиотиков.

4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность

Выбор антибиотика и длительность антибактериальной терапии

Эмпирический препарат диктует необходимость применения уже на первом этапе лечения антибиотиков с достаточно широким спектром активности, иногда в комбинации, учитывая обширный перечень потенциальных возбудителей с различной чувствительностью.

Ранняя адекватная эмпирическая антибактериальная терапия приводит к снижению летальности и частоты осложнений тяжелых инфекций, вызванных как грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, так и грибами. Антибиотики септическим больным должны назначаться неотложно после уточнения диагноза и до получения результатов бактериологического исследования. В подавляющем большинстве случаев антибиотики назначаются эмпирически, исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возможных возбудителей инфекции у данного больного. После получения результатов бактериологического исследования схема антибактериальной терапии может быть изменена с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности [Страчунский Л.С. и др., 2002].

Рекомендации по эмпирическому лечению некоторых грамотрицательных инфекций в ОРИТ

Локализация	Препараты выбора
Нижние дыхательные пути	Имипенем, амикацин (при преобладании *K. pneumoniae* возможно применение ципрофлоксацина)
Мочевыводящие пути	Пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины III поколения, имипенем, амикацин, ципрофлоксацин (при преобладании *P. aeruginosa* — амикацин и цефтазидим)
Инфекции кожи и мягких тканей	Цефтазидим, имипенем, амикацин и ципрофлоксацин (при преобладании *E. coli* и *Proteus* spp. возможно применение цефалоспоринов III поколения, пиперациллина/тазобактама)

С целью повышения эффективности лечения тяжелых инфекций в настоящее время выдвинута концепция деэскалационной терапии. В основе этой терапии лежит повышение качества лечения наиболее сложных и тяжелых с точки зрения антимикробной терапии [Белобородов В.Б., 2004]. Деэскалационная терапия тесно связана с понятием адекватной антимикробной терапии. Адекватной считается терапия, при которой хотя бы один из используемых антибиотиков оказывается активным в отношении выделенного при бактериологическом исследовании возбудителя данной инфекции. Неадекватная антибактериальная терапия является неблагоприятным прогностическим фактором и достоверно увеличивает вероятность неблагоприятного исхода инфекции. Концепция деэскалационной терапии содержит доказательства необходимости применения у пациентов с тяжелыми

4.3. Antimicrobial strategies and antibiotic resistance

нозокомиальными инфекциями наиболее эффективных антимикробных препаратов в режиме стартовой терапии и объясняет причины недостаточной эффективности эскалационного принципа лечения, который предполагает применение в режиме стартовой терапии препаратов, которые обычно обладают высокой эффективностью в отношении внебольничных инфекций.

В настоящее время широко рассматривается вопрос деэскалационной терапии в плане применения как эмпирическая терапия — монотерапия карбапенемами. Принцип деэскалационной терапии должен применяться при лечении больных в критическом состоянии, тяжесть которых связана с течением инфекции и высокой вероятности летального исхода в случае неэффективности антибактериальной терапии [Яковлев С.В. и др., 2004; Хачатрян Н.Н. и др., 2004]. По данным отечественной литературы, исследований, указывающих на высокую эффективность этого метода, недостаточно, но необходимо отметить и достоверные преимущества деэскалационной терапии. Последние проявляются в достоверном повышении адекватности антибактериальной терапии в связи с применением комбинации препаратов; достоверно укорачивается продолжительность антибактериальной терапии; снижается количество рецидивов инфекции и существенно снижается количество резистентной флоры при развитии рецидивов инфекции.

Назначение антибактериального препарата или комбинации препаратов имеет принципиальное значение и большую значимость в связи с тем, что при неэффективности назначенного препарата у больного может не наступить выздоровления [Яковлев С.В. и др., 2004]. Упущенное время часто приводит к развитию тяжелых септических осложнений и к летальному исходу. При выборе препарата для лечения тяжелых больных нужно ориентироваться на препарат с максимально широким спектром антимикробной активности, охватывающим большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и анаэробов. Деэскалационный принцип применения антимикробной терапии является гибким инструментом, направленным на контроль очага инфекции, позволяющим повысить эффективность антимикробной терапии и вместе с тем избегать избыточного применения антимикробных препаратов — важного фактора развития резистентности нозокомиальной флоры. Этапы реализации принципа деэскалационной терапии представлены на рис. 4.4.

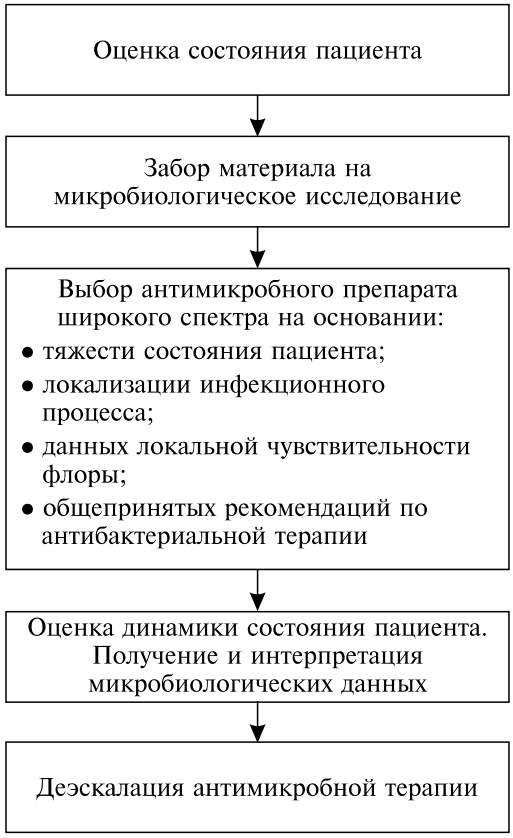


Рис. 4.4. *Принцип применения деэскалационной антимикробной терапии.*

Назначение антибиотиков широкого спектра действия является ком-

4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность

понентом комплексной терапии тяжелых инфекций, которая позволяет начать лечение, не дожидаясь выделения, идентификации микроорганизма, его чувствительности [Белобородов С.В., Митрохин С.Д., 2003; Сидоренко С.В., 2004].

Альтернативные препараты назначают, когда терапия, проводимая препаратами выбора в течение 48–72 ч, не приводит к улучшению или стабилизации состояния больного. Определенные антибиотики могут быть более эффективными при их непрерывном введении, поскольку такое введение позволяет достичь высоких уровней антибиотиков в крови. Именно внутривенному пути введения антибиотика отдается предпочтение в данных ситуациях.

В каждом случае выбор антибактериальной терапии должен осуществляться с учетом постоянно меняющихся данных микробного спектра конкретного лечебного учреждения, а также чувствительности возбудителей к различным антибиотикам. При этом нужно исходить из конкретной клинической ситуации, в конкретном отделении, с определенным режимом дозирования антибиотика. Для достижения оптимального клинического результата необходимо учитывать дозировку средств. При определении оптимальной дозировки надо решать вопросы оптимальной концентрации антибиотиков в сыворотке и тканях, а также учитывать период их полувыведения, связывание белков и объем распределения. Фармакокинетика у критических больных постоянно меняется в зависимости от гиперметаболического состояния и/или органной недостаточности. По этим причинам при стандартной дозировке антибиотиков часто не удается достичь адекватного уровня антибиотиков в тканях у тяжелых больных.

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика — наиболее важный показатель бактериальной чувствительности. Для оптимальной эффективности антибиотиков тканевые уровни их должны превышать минимальную подавляющую концентрацию в отношении причинного патогена в 100 раз. Таким образом, имеется прямая взаимосвязь между фармакодинамическими свойствами антибиотика и вероятностью бактериальной персистенции или развитием антибиотикорезистентности во время терапии. При определении дозировки важно учитывать фармакодинамические характеристики выбираемого режима применения антибиотиков. Примером влияния фармакодинамики может быть проявление бактерицидного действия бета-лактамов, эффект которых зависит от промежутка времени, при котором уровень концентрации антибиотика будет превышать минимальную подавляющую концентрацию. Однако бактерицидный эффект аминогликозидов и фторхинолонов зависит от концентрации, именно от пиковой концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию.

Для определения длительности антибактериальной терапии необходимо выполнение повторных бактериологических исследований с количественной оценкой микробного обсеменения и сопоставление их результатов с клинической ситуацией.

Продолжительность антибактериальной терапии септических состояний проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. Абсолютных критериев прекращения антибактериальной терапии нет. Вопрос о прекраще-

нии антибактериальной терапии решается индивидуально, с учетом комплексной оценки динамики состояния больного. Сохранение только лихорадки или лейкоцитоза не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии.

Обычные сроки антибактериальной терапии хирургических инфекций различной локализации составляют от 5 до 10 дней. Более длительная антибактериальная терапия не желательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции. При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную антибактериальную терапию в течение 5–7 дней необходимо проведение дополнительного обследования для выявления осложнений или очага инфекции другой локализации.

4.3.2. Механизмы антибиотикорезистентности

В развитии антибиотикорезистенции участвует ряд факторов, включающих в себя повышенное использование инвазивных устройств и процедур, рост больных с иммунодефицитом и ошибки в стратегии контролирования инфекции [Bonten M. et al., 1992]. Риск возникновения антибиотикорезистентной инфекции в отделении интенсивной терапии и реанимации часто вызван использованием или злоупотреблением использования антибиотиков. Больные в отделении реанимации и интенсивной терапии имеют особо высокий риск развития инфекций с антибиотикорезистентными микроорганизмами по нескольким причинам: продолжительная госпитализация, необходимость в ИВЛ, использование сосудистых и мочевых катетеров, а также профилактика стрессовых язв [Белобородов С.В., 2004].

Очень важно обращать на это внимание, поскольку инфекции с антибиотикорезистентными организмами связаны с увеличением заболеваемости и смертности, а также с увеличением больничных затрат. Несмотря на выявленные причины, связанные с развитием антибиотикорезистенции, количество антибиотикорезистентных организмов в больницах и отделениях реанимации и интенсивной терапии продолжает увеличиваться. Метициллинрезистентные *S. aureus*, гентамицинрезистентные *Pseudomonas*, ванкомицинрезистентные *Enterococcus* и полирезистентные *Serratia* и *Acinetobacter* — одни из примеров распространенных резистентных организмов в отделении реанимации и интенсивной терапии. К сожалению, среди стафилококков необычайно быстро распространилась устойчивость к пенициллину, связанная с продукцией бета-лактамаз [Сидоренко С.В., 2004]. Столь быстрое распространение устойчивости, скорее всего, связано с плазмидийной локализацией генетических детерминант резистентности. Все известные стафилококковые бета-лактамазы гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, за исключением оксациллина, клоксациллина, диклоксациллина. Стафилококковые бета-лактамазы эффективно подавляются известными ингибиторами — клавуланатом, сульбактамом, тазобактамом.

Распространенность синегнойной инфекции в ОРИТ, наличие множества факторов патогенности, способность к инвазии и провокации генерализованной воспалительной реакции с развитием септических состояний заставляют самым внимательным образом подходить к терапии таких ин-

4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность

фекций. Трудность ситуации обусловлена также ростом резистентности *P. aeruginosa* к имипенему и ципрофлоксацину.

Госпитальные штаммы приобретают резистентность к большому спектру антибактериальных препаратов, среди которых предпочтительно выглядят имипенем и амикацин. Такая же высокая чувствительность *Acinetobacter* spp. наблюдается к меропенему. В качестве антибактериального препарата при таких инфекциях хорошей активностью обладает комбинация цефоперазона с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1. Цефоперазон/сульбактам является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином, наиболее активным против ацинетобактеров. Сульбактам четырехкратно повышает активность цефоперазона и расширяет его спектр [Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2002].

Проблему представляет не только развитие антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, но также и то, что часто стали появляться случаи связанного с *Clostridium difficile* колита, вызванного антибиотиками. Увеличение вероятности возникновения резистентных штаммов (рис. 4.5) происходит вследствие воздействия системных антибиотиков не только на возбудителя, но и на естественную микрофлору слизистых оболочек и кожи человека.

Резистенция у бактерий развивается по-разному. Они производят ферменты, такие как бета-лактамаза, которые изменяют или дезактивируют антибиотики. Бактерии могут также изменять место направления антибиотика, становясь резистентными к клеточной смерти или повреждению, вызываемым антибиотиками. Антибиотикорезистенция может быть результатом спонтанных мутаций, но более чаще антибиотикорезистенция возникает между бактериями посредством плазмидов, транспосонов или вставочно-последовательностных механизмов. Поскольку плазмиды часто содержат гены, которые несут в себе резистентность к множеству антибиотиков, какое-то одно изменение в плазмидопосредованной резистенции приводит к полилекарственной резистенции [Белобородов В.Б., Митрохин С.Д., 2003; Светухин А.М. и др., 2004; Bonten M. et al., 1992]. Как только антибиотикорезистентный патоген колонизирует или заражает больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, происходит его диссеминация на других больных. При назначении антибиотиков больному в отделении реанимации и интенсивной терапии необходимо руководствоваться несколькими принципами для ограничения развития антибиотикорезистентных организмов:

— если у больного ранее осуществлялись антибиотикотерапия или эмпирическое лечение сепсиса, выбирайте новый класс антимикробных средств;

— выбирайте адекватную дозу антибиотика, учитывая фармакокинетику и фармакодинамику у конкретного больного;

— избегайте шаблонного применения комбинированной антибиотикотерапии для лечения грамотрицательных инфекций;

— не применяйте эмпирическое лечение ванкомицином кроме случаев большой вероятности наличия метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus*;

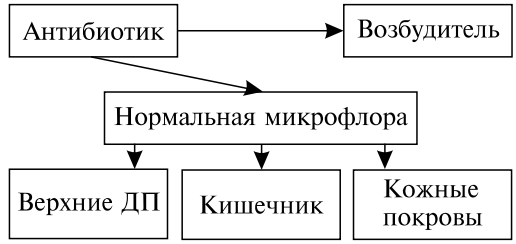


Рис. 4.5. *Пути селекции резистентности при применении системных антибиотиков.*

4.4. Nutritional support in critically ill

— прекращайте применение антибиотиков, как только инфекция устранена.

Таким образом, первичный выбор антимикробных средств, а также точная дозировка — важные определяющие клинического исхода, поэтому при излишнем употреблении специфических режимов использования антибиотиков появляется антибиотикорезистентность к этим антибиотикам. Изменение класса антибиотика может привести к восстановлению бактериальной чувствительности к первоначальному антибиотику. Это наблюдение привело к разработке стратегий циклических эмпирических режимов антибиотиков, согласно которым разные классы антибиотиков используются в ограниченный период времени [Kollef M.N. et al., 1995; Unertl K. et al., 1987; Bonten M. et al., 1992]. Данная концепция не нова, но имеется очень мало клинических данных, касающихся ее эффективности. Циклическое использование антибиотиков способствует снижению распространенности антибиотикорезистентности. Попытки ограничить появление антибиотикорезистентных бактерий путем контролирования использования антибиотиков при использовании ограниченных составов лекарственных средств и обязательного подтверждения инфекционного заболевания было менее успешным, чем циклическое использование антибиотиков.

Изменение класса антибиотика может привести к восстановлению бактериальной чувствительности к первоначальному антибиотику [Сидоренко С.В., 2003; Белобородов В.Б., 2004]. Так, рекомендуют смену антибиотиков проводить через несколько месяцев при развитии антибиотикорезистентности к антисинегнойным препаратам: цефалоспорины III–IV поколения на карбапенемы и затем на уреидопенициллины.

Таким образом, при выборе схемы эмпирической терапии, особенно в отделении интенсивной терапии, врач должен решить две важные задачи: 1) для достижения надежного эффекта необходимо отдавать предпочтение антибиотикам широкого спектра действия и/или использовать комбинированную терапию, 2) предупредить развитие антибиотикорезистентности.

Результаты лечения тяжелых септических больных зависят от своевременно назначенной адекватной антимикробной терапии. Могут использоваться различные антибиотики, если они обладают достаточной активностью в отношении вероятных возбудителей. Важное значение имеют постоянный мониторинг преобладающей микрофлоры в отделениях и спектр ее антибиотикорезистентности.

Наилучшим подходом для ограничения возникновения антибиотикорезистентных бактерий, вызванного злоупотреблением антибиотиков, является повышение образования врачей и постоянный мониторинг микрофлоры в отделениях интенсивной терапии.

4.4. Нутритивная поддержка в критических состояниях

Накопленный опыт и знания в области лечебного питания показывают, что своевременно назначенная поддержка у пострадавших с политравмой в критических состояниях является важной составной частью общего комплекса интенсивной терапии. При угрожаемых состояниях характерна катаболическая направленность обмена веществ, провоцируемая течением ответа

4.4. Нутритивная поддержка в критических состояниях

острой фазы, приводящей к быстрому истощению пластических и энергетических ресурсов организма [Хорошилов И.Е., Майдан В.А., 2000].

В последние годы было доказано, что питание тяжелобольных, организованное с учетом патологии, должно быть направлено в первую очередь на нормализацию обменных процессов, восстановление утраченных структур органов и систем [Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А., 1996]. Вот почему от качества энергетического, белкового, водно-электролитного, витаминного обеспечения организма зависят эффективность лечения и прогноз заболевания.

Больному, так же как и здоровому, пища должна поставлять материал для построения новых клеток тканей, поддержания жизненных функций (дыхания, кровообращения, пищеварения), тем более что при политравме наблюдается усиленный распад белка в организме, повышенное выделение минеральных веществ, разрушение витаминов [Лейдерман И.Н., 2000].

Доказано, что у хирургических больных в процессе прогрессирования патологических изменений в первую очередь истощаются резервы скелетной мускулатуры и лишь затем внутренних органов [Костюченко А.Л., Канючевский А.В., 1998]. Недостаток белка в рационе отрицательно влияет на функцию коры головного мозга, ведет к ухудшению образования антител, нарушается синтез гемоглобина.

Ускоренный тип развития недостаточности питания в условиях стресса R.J.F. Mora [1999] объясняет со следующих позиций: 1 — в результате гиперметаболизма повышается потребность тканей в глюкозе; 2 — повышается уровень утилизации белка для обеспечения иммунных реакций и заживления ран; 3 — увеличивается выброс катехоламинов, кортизола, способствующих развитию гиперметаболизма, что приводит к развитию гликонеогенеза и устойчивости к инсулину; 4 — происходит активное продуцирование интерлейкинов, в результате чего начинается лихорадочный распад белка в мышцах, синтез в печени протеинов острой фазы, мобилизация жира.

По мнению большинства специалистов, первоначальный этиологический фактор вызывает рассогласование функций нейровегетативного звена системы регуляции организма, что сопровождается нарушениями белково-липидно-углеводного обмена, вследствие чего происходит истощение компенсаторно-приспособительных механизмов [Хорошилов И.Е., Майдан В.А., 2000]. При этом разлаживается работа различных органов и систем. По мере истощения расходуются белковые запасы (белки поперечнополосатой мускулатуры, паренхиматозных органов), происходит перестройка обменных процессов, энергообразовательные системы, локализованные в митохондриях, переходят на экономное функционирование.

У больных в стрессовых состояниях интенсивность обмена веществ возрастает пропорционально степени стресса, колеблясь в пределах 5–100 % выше нормального уровня. При этом тормозятся механизмы, контролирующие синтез белка. Это связано с высвобождением большого количества гормонов, включая катехоламины и глюкокортикоиды, что приводит к угнетению секреции инсулина, понижению чувствительности к нему на клеточном уровне. Стимулируется выработка глюкагона и глюконеогенеза. В результате секреции альдостерона и АДГ в организме задерживаются соли и вода. Все это приводит к быстрому распаду белка в организме, повышению

4.4. Nutritional support in critically ill

уровня глюкозы в крови, максимальному окислению жиров [Хорошилов И.Е., Майдан В.А., 2000].

Снижение потребления в достаточном количестве белка, аминокислот, жиров, углеводов характерно в острую фазу любого заболевания. Особенно повышаются потребности при политравме, так как прогрессируют катаболические процессы, затрагивающие все виды обменов [Лейдерман И.Н., 2000] (табл. 4.3).

При травматической (раневой, ожоговой) болезни наблюдается значительно более выраженная и длительная, чем при обычном голодании, адренэргическая стимуляция. Основной обмен и общие энерготраты организма повышаются на 50–150 %, возрастает потребность организма в кислороде. Вследствие избыточной продукции катехоламинов, глюкокортикоидов, соматотропина и глюкагона тормозится секреция инсулина поджелудочной железой. Это приводит к гипергликемии и нарушению утилизации глюкозы (так называемый «диабет травмы»). Особенностью метаболизма при голодании на фоне критических состояний является то, что потери жировой ткани при этом составляют 10–15 %, а обезжиренной (тощей, мышечной) массы тела 85–90 %. Средние потери азота при обычном голодании снижаются через 1 нед с 10–12 до 7–8 г/сут, а через 4 нед — до 3–4 г/сут [Cahill G.F., 1976]. При тяжелых травмах и ожогах потери азота, напротив, значительно возрастают и достигают в первые несколько дней 30–50 г/сут, что эквивалентно потере белка 250–313 г/сут или расщеплению мышечной ткани 1–1,25 кг/сут. Клинически это проявляется гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гиперазотемией и отрицательным балансом азота. Висцеральные белки (внутренних органов и крови) расщепляются быстрее, чем мышечный (соматический) белок. Период полураспада ферментных белков печени и желудочно-кишечного тракта составляет 6–14 ч, гладких мышц других внутренних органов — 5 сут, миокарда — 11 сут, скелетных мышц — 61 сут [Хартиг В., 1982]. При травматической болезни наблюдаются характерные изменения в аминокислотном составе плазмы крови, отличные от других патологических состояний [Hack J.M., Germann R., 1994].

В отличие от обычного голодания у большинства пациентов, находящихся в критическом состоянии, развиваются анемия, лимфопения, иммунодефицит. На 2–3-й неделе у 50–80 % пострадавших с тяжелыми травмами выявляются острые эрозии слизистой оболочки желудка [Травматическая болезнь, 1987].

Таблица 4.3

Суточные потери азота при различных уровнях повреждения

Ситуация	Потери азота	
	г/сут	% от нормы
Норма	11	100
Малое хирургическое вмешательство	12—14	110—125
Обширная операция	14—17	125—155
Политравма	15—25	135—230
Черепно-мозговая травма	20—30	180—270
Сепсис	20—30	180—270
Тяжелые ожоги	30—40	270—360

4.4. Нутритивная поддержка в критических состояниях

С современных позиций очевидно, что питание в критическом состоянии необходимо проводить в соответствии с патогенезом и тяжестью основного заболевания, учитывать глубину и характер метаболических нарушений, определяющих угрозу для жизни, степень токсического поражения органов и систем, ответственных за процессы пищеварения и выведения конечных продуктов обмена из организма.

Важный фактор развития осложнений при политравме — недостаточность питания — нутритивная поддержка. Это состояние встречается у значительной части (от 13 до 40 %) всех госпитализированных пациентов. Оно существенно влияет на клинический исход заболевания, увеличивает длительность госпитализации и часто остается нераспознанным. Различия в данных о распространенности нутритивной поддержки среди госпитализируемых пациентов связаны с разными критериями диагностики, в частности с индексом массы тела (ИМТ). В некоторых работах используются рекомендации ВОЗ, согласно которым нутритивная поддержка диагностируется при ИМТ менее 18,5, в других — нижняя граница ИМТ 20 [Основы..., 2004].

При оценке нутритивного статуса в большинстве исследований использовались такие антропометрические показатели, как ИМТ, окружность плеча (ОП), толщина кожной складки над трицепсом (ТКС). ИМТ рассчитывается по формуле ИМТ = масса тела кг/(рост$^2 \cdot$ м^2). ОП измеряется на уровне середины расстояния между олекраноном и акромионом при сгибании руки в локтевом суставе под углом 90° на левой руке, если она не парализована. ТКС измеряют калипером над трицепсом на том же уровне на ненапряженной руке с точностью до 0,2 мм. Кроме этого, для оценки нутритивного статуса при политравме используются стандартные лабораторные показатели: альбумин, трансферрин, железо сыворотки крови, абсолютное число лимфоцитов. Интересно, что альбумин, уровень которого часто зависит от сопутствующей патологии печени, почек, кишечника, при политравме оказался наиболее надежным прогностическим параметром. Его снижение статистически достоверно коррелировало с риском инфекционных осложнений и неблагоприятным исходом заболевания. Оценка нутритивного статуса должна проводиться у всех больных при поступлении и во время пребывания в стационаре [ASPEN Board..., 1993].

Показано, что у больных с нутритивной поддержкой значительно повышается кишечная проницаемость, и это может играть существенную роль в развитии инфекционных осложнений. После появления работ J.L. Meakins, J.C. Marshall [1986] и других исследователей кишечник стал рассматриваться как центральный орган в развитии инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности. У больных в критическом состоянии развивается сложный комплекс функциональных нарушений моторной, всасывательной и секреторной активности кишечника — синдром кишечной недостаточности [Mora R.J.F., 1999]. Предполагается, что это приводит к повышению кишечной проницаемости и транслокации бактерий с дальнейшим развитием системной инфекции, сепсиса и полиорганной недостаточности. Однако нарушение проницаемости кишечной стенки может возникать и на более ранних этапах в рамках системной эндотелиальной дисфункции. Важную роль в этом, возможно, играет повышение локальной продукции энтероци-

тами оксида азота в ответ на воздействие эндотоксина и цитокинов [Mendez G. et al., 1997; Chang H.R., Bistrian B., 1998]. По-видимому, большое значение в развитии барьерной дисфункции кишечника имеет апоптоз эпителиальных клеток [Bone R.C., 1994].

Взаимосвязь кишечной проницаемости и бактериальной транслокации остается неясной. В некоторых исследованиях вообще не обнаружено связи между этими процессами [Cerra F.B., 1987], однако это может быть обусловлено различиями в методиках оценки кишечной проницаемости. Использование в качестве индикаторов-зондов КП сахаров моносахарид/дисахарид (например, лактулоза/L-рамноза) выявляет микромолекулярную проницаемость, которая вряд ли может играть значительную роль в бактериальной транслокации [Cunningham-Rundles S., Lin D.H., 1998]. Для определения макромолекулярной проницаемости используются другие индикаторы, в частности полиэтиленгликоль (ПЭГ)-3350 или -4000. Например, при остром панкреатите макромолекулярная проницаемость (ПЭГ)-3350 значительно повышается в зависимости от тяжести заболевания, тогда как микромолекулярная — нет [Cerra F.B., 1987]. По-видимому, именно проницаемость для крупных молекул (ПЭГ-4000) коррелирует с бактериальной транслокацией [Gianotti L. et al., 1994]. Транспорт макромолекул и микроорганизмов осуществляется через так называемые М-клетки («membranous»), которые образуют фолликулассоциированный эпителий, отделяющий пейеровы бляшки от просвета кишки. Они являются своеобразными каналами, через которые осуществляется контакт между антигенами просвета кишки и лимфоидной тканью. Показано, что энтероциты in vitro могут быть конвертированы в М-клетки под воздействием лимфоцитов пейеровых бляшек [Gianotti L., Alexander J.W. et al., 1994].

При критических состояниях кроме трансцеллюлярного пути появляется также альтернативный путь макромолекулярной проницаемости — парацеллюлярный. Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань (GALT) является частью мукозассоциированной лимфоидной ткани (MALT), которую образуют около 50 % лимфоидных клеток организма, и клетки, сенсибилизированные в пейеровых бляшках, впоследствии распределяются во внекишечные зоны, в частности в легкие. Эта взаимосвязь может быть ключевой в понимании механизма влияния энтерального питания на снижение количества инфекционных осложнений [Lin M-T. et al., 1996]. Несмотря на отсутствие полной ясности в вопросе о роли кишечника при критических состояниях, полученные данные об эффективности некоторых терапевтических подходов, например селективной деконтаминации, косвенно подтверждают эту роль [Gianotti L. et al., 1994].

Большинство исследований по изучению роли кишечника в развитии септических осложнений касалось критических состояний, связанных с хирургической патологией (послеоперационный период, острый панкреатит, политравма, ожоги).

Оптимальным терапевтическим подходом, позволяющим воздействовать на белково-энергетическую недостаточность питания и нарушение барьерной функции кишечника, является адекватная нутритивная поддержка в виде раннего энтерального питания. В метаанализе исследований по изучению эффективности белково-энергетической добавки у пожилых пациентов

4.4. Нутритивная поддержка в критических состояниях

с нутритивной поддержкой отмечено снижение относительного риска смерти (относительный риск 0,67; 95%-й доверительный интервал 0,52–0,87) и уменьшение срока госпитализации (–3,4 дня; 95%-й доверительный интервал от –6,12 до –0,69) [American Gastroenterological..., 1995]. В другом метаанализе исследований, сравнивавших раннее и отсроченное энтеральное питание у пациентов в критическом состоянии, показано снижение частоты возникновения инфекционных осложнений (относительный риск 0,45; 95%-й доверительный интервал 0,30–0,66) и уменьшение продолжительности пребывания в госпитале (в среднем на 2,2 дня; 95%-й доверительный интервал 0,81–3,63 дня) при раннем начале энтерального питания [Deitch E.A., 1995]. В систематическом обзоре контролируемых испытаний по нутритивной поддержке при черепно-мозговой травме при проведении раннего энтерального питания отмечена тенденция к улучшению исхода (относительный риск смерти 0,67 (95%-й доверительный интервал 0,41–1,07)), относительный риск смерти и нетрудоспособности 0,75 (95%-й доверительный интервал 0,50–1,11)) [Klein S. et al., 1997]. Эти данные позволяют предположить, что раннее начало нутритивной поддержки у пациентов с политравмой может оказаться полезным, однако исследований по этому вопросу в настоящее время недостаточно.

У пациентов, способных самостоятельно употреблять пищу в необходимом объеме, нутритивная поддержка предпочтительна в виде пероральной добавки (oral supplementation) к обычной диете. Это улучшает нутритивный статус больных с политравмой и, возможно, прогноз (в среднем 723 ккал/сут в течение 4 нед). У больных с дисфагией или сниженным уровнем сознания осуществляется энтеральное питание. Питательные смеси вводятся через назогастральный или назоэнтеральный зонд диаметром 8–12 Fr. Для большинства пациентов с политравмой подходят полимерные изокалорийные (1 ккал/мл) диеты. Предпочтительнее непрерывное введение смеси в связи с более низким риском аспирации. В первые сутки скорость введения не должна превышать 30–40 мл/ч, в дальнейшем при удовлетворительной переносимости скорость введения увеличивают до необходимой. Как правило, энергетические потребности больных в остром периоде политравмы составляют 25–30 ккал/кг, потребности белка — 1–1,5 г/кг. Больным с выраженными катаболическими расстройствами, а также при появлении пролежней требуется большее количество белка. Следует помнить о необходимости адекватной гидратации пациентов с политравмой, для большинства из которых суточная базальная потребность жидкости составляет 25–30 мл/кг [Hedberg A.M. et al., 1999].

Серьезной проблемой, затрудняющей раннее начало энтерального питания у пациентов с политравмой и снижением уровня сознания и/или дисфагией, является значительный риск аспирации в остром периоде заболевания. Действительно, глотание у некоторых больных восстанавливается в течение первой недели заболевания, но откладывание нутритивной поддержки в этой ситуации, возможно, представляет бóльшую угрозу, чем риск аспирации, поскольку даже при непродолжительной задержке энтерального питания развивается атрофия слизистой кишечника и нарушается его проницаемость. Также, несмотря на то, что сама по себе дисфагия ухудшает прогноз и увеличивает риск развития пневмонии, связь между аспирацией

4.4. Nutritional support in critically ill

содержимого желудка и этими событиями в остром периоде политравмы убедительно не доказана. Большее значение, вероятно, имеет аспирация содержимого ротоглотки и нарушение экспекторации. Кроме того, нутритивная поддержка сама по себе замедляет восстановление функции глотания [MacFie J., 2000].

Для снижения риска аспирации используется постпилорическое введение смесей, однако метаанализ исследований, сравнивавших гастральный и постпилорический способы введения питательных смесей, не выявил достоверных различий между группами в отношении летальности, риска развития пневмонии и сроков пребывания в отделении интенсивной терапии. Существенно, что при гастральном пути введения энтеральное питание начиналось раньше. Риск аспирации также может быть уменьшен поднятием головного конца кровати до 30–45°. Предпочтительнее применение изоосмолярных питательных смесей, так как гиперосмолярные могут нарушать опорожнение желудка [Patini J.F. et al., 1999], увеличивая таким образом риск аспирации. Использование парентерального питания при высоком риске аспирации в качестве альтернативы энтеральному питанию нецелесообразно, так как оно не оказывает энтеропротективного действия и значительно более дорого. Кроме того, введение концентрированных растворов глюкозы (20–30 %) может вызвать гипергликемию, неблагоприятно влияющую на прогноз у больных с политравмой, и теоретически увеличивает отек головного мозга. Некоторую пользу при проведении энтеральной нутритивной поддержки больных с политравмой могут оказать прокинетики (метоклопрамид, эритромицин, цизаприд, домперидон). Они улучшают переносимость энтерального питания, ускоряют опорожнение желудка, уменьшают гастроэзофагеальный рефлюкс и легочную аспирацию, однако влияния этих препаратов на клинически значимый исход пока не показано [Spitz J. et al., 1993].

Довольно частым осложнением энтерального питания является закупорка зонда, обычно устраняемая промыванием теплой водой. Контактные осложнения, такие как ринит, синусит, эзофагит, при использовании тонких полиуретановых зондов встречаются реже, чем при применении поливинилхлоридных. Для больных с политравмой значительную опасность представляет эндобронхиальная установка зонда. Этим пациентам до начала кормления необходимо рентгенологическое подтверждение правильности расположения зонда. Наиболее частым осложнением энтерального питания является осмотическая диарея, устраняемая снижением скорости введения смеси. Необходимо, однако, всегда иметь в виду и другие причины диареи, особенно наличие *Clostridium difficile* и воздействие лекарственных препаратов [Spitz J. et al., 1993].

Некоторые аспекты нутритивной поддержки при политравме, например роль фармаконутриентов и пробиотиков, остаются не освещенными. В качестве «иммунной» добавки к смеси для энтерального питания используют глутамин, аргинин, омега-3-жирные кислоты, нуклеотиды. В нескольких систематических обзорах показано снижение числа инфекционных осложнений и уменьшение срока лечения при использовании «иммунного» питания по сравнению с обычными смесями, однако снижения смертности не отмечалось [Montejo J.C., 1999]. Отмечена также значительная неоднородность

4.4. Нутритивная поддержка в критических состояниях

исследований, включенных в метаанализ [Weimann A. et al., 1998]. Положительный эффект был более очевидным у хирургических пациентов, чем у больных, находящихся в критическом состоянии, особенно при использовании «иммунного» питания для предоперационной нутритивной поддержки [Daly J.M., 1995]. По-видимому, у больных с тяжелым сепсисом, шоком и полиорганной недостаточностью использование «иммунного» питания может быть даже вредным. В одном исследовании отмечалось троекратное увеличение смертности пациентов с сепсисом при использовании «иммунного» энтерального питания по сравнению с парентеральным (44,4 и 14,3 %; $p = 0{,}039$) [Alexander J.W., 1998]. Интерпретацию результатов разных исследований затрудняет использование в качестве «иммунной» добавки различных компонентов. Так, в указанной работе использовали аргинин и омега-3-жирные кислоты и не применяли глутамин. В систематическом обзоре, включившем 14 рандомизированных исследований у хирургических больных и пациентов в критическом состоянии, использование глутамина ассоциировалось со снижением риска инфекционных осложнений (относительный риск 0,81; 95%-й доверительный интервал 0,64–1,00) и уменьшением времени пребывания в госпитале (–2,6 дня; 95%-й доверительный интервал от –4,5 до –0,7) [Gianotti L. et al., 1995]. При этом эффективным оказалось только парентеральное введение глутамина в больших дозах. В более позднем рандомизированном испытании глутамина при энтеральном его использовании у больных, которым проводилась механическая вентиляция легких, различий в клиническом исходе (смертность в течение 6 мес) и частоте развития тяжелого сепсиса с контрольной группой не выявлено [Morlion B.J. et al., 1998].

Таким образом, «иммунное» питание можно использовать для профилактики септических осложнений [Moore F.A. et al., 1992] и в связи с этим исследование значения «иммунного» питания у больных с политравмой было бы целесообразным. Также заслуживает внимания изучение роли пробиотиков в качестве одной из составляющих нутритивной поддержки при политравме, способной позитивно воздействовать на количество инфекционных осложнений, связанных с кишечником, что было продемонстрировано при других патологических состояниях. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании при использовании *Lactobacillus plantarum*-299 и пищевых волокон в течение недели при остром панкреатите выявлено статистически достоверное снижением смертности (4,5 и 30 %; $p = 0{,}023$) [Braga M. et al., 1998].

Нутритивный статус пациентов с политравмой ухудшается во время болезни за счет гиперкатаболической реакции, типичной для стрессового голодания. Это предрасполагает к развитию осложнений и в значительной степени определяет исход заболевания. Адекватная нутритивная поддержка в виде раннего энтерального питания и белково-энергетической пероральной добавки является необходимым компонентом интенсивной терапии больных с политравмой.

Таким образом, особенностью голодания на фоне различных патологических состояний при политравме являются более выраженные расстройства метаболизма и структурно-функциональные нарушения, которые могут в короткие сроки приводить к летальному исходу и требуют их своевремен-

ной коррекции, в том числе с использованием методов искусственной нутриционной поддержки.

Катаболическая реакция на повреждение может быть модифицирована путем воздействия на ее причину; однако ее невозможно сделать обратимой с помощью нутритивной поддержки. Тем не менее нутритивная поддержка позволяет ликвидировать голодание и уменьшить потерю ткани, поддержать и оптимизировать процесс ее восстановления. По крайней мере, часть энергетических потребностей должна покрываться за счет энтерального питания, поскольку оно благоприятно влияет на функцию кишечника и иммунной системы, поэтому его нужно начинать как можно раньше.

Парентеральное питание должно применяться при дисфункции ЖКТ. Применение нутритивной поддержки потенциально опасно без соответствующего наблюдения или при использовании неадекватных доз, она также не может компенсировать недостатки других методов лечения [Основы..., 2004].

4.5. Новые концепции и средства иммунотерапии

4.5.1. Новые средства иммунотерапии

В последние годы иммунотерапия была сосредоточена в основном на ингибировании, или уменьшении, первичной провоспалительной реакции (рис. 4.6). Хотя исследования, проведенные на животных, были очень успешными, тем не менее крупные клинические исследования не подтвердили их эффективности. Возможным объяснением такой неэффективности клинических исследований может быть тот факт, что нейтрализация одного какого-либо цитокина не является достаточной для снижения смертности при сепсисе, а эффективность определенного средства может зависеть от времени применения во время течения сепсиса. В то же время популяции больных с сепсисом могут быть клинически разнородными (отсутствие оптимальных критериев для отбора больных) по сравнению с другими популяциями больных с более определенными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, где была показана эффективность антиФНО-терапий. Половые различия и полиморфизм генов — еще одни факторы, способствующие неоднородности популяции. К тому же нет достаточной информации об оптимальном времени, дозировках и продолжительности применения иммунотерапевтических средств. И наконец, большинство экспериментальных моделей на животных не отражают точного направления «множественных ударов», как это происходит при сепсисе у людей.

В данном разделе мы считаем целесообразным представить краткое описание новых многообещающих терапевтических стратегий, которые можно эффективно использовать в будущем для лечения сепсиса у пострадавших с политравмами.

Основное последствие реакции хозяина на внеклеточные бактерии и/или их компоненты — индуцирование неконтролируемой системной воспалительной реакции. Данная реакция, потенциально травматичная для тканей, инициируется высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, интерферон (ИНФ-γ)) из активированных макрофагов. Усиленное производство провоспалительных цитокинов и индуциро-

4.5. Новые концепции и средства иммунотерапии

вание таких медиаторов, как оксид азота, ФАТ и простагландинов, задействованы в индуцировании прокоагулянтного состояния и эндотелиальных изменений, которые приводят к гипотензии, неадекватной перфузии органов, некротической смерти клеток и, в итоге, к СПОД. В связи с этим иммунные и противовоспалительные терапии в основном направлены на предотвращение активизации защитных систем хозяина или на нейтрализацию воспалительных медиаторов (рис. 4.6).

Помимо высокоспецифичных иммуномодулирующих средств, таких как моноклональные антитела, в экспериментальных и клинических исследованиях использовалось много препаратов, блокирующих синтез или биологические воздействия таких провосинфламматорных медиаторов, как ФАТ, простагландины и оксид азота. Хотя исследования на животных продемонстрировали хорошие результаты, все же не наблюдалось влияний на исход среди больных с тяжелым сепсисом. Такие безнадежные результаты объясняются тем, что иммунная система хозяина вскоре после контакта с микроорганизмами переходит из гипервоспаления в прогрессивный иммунопаралич (рис. 4.7). Во время сепсиса функции моноцитов и макрофагов значи-

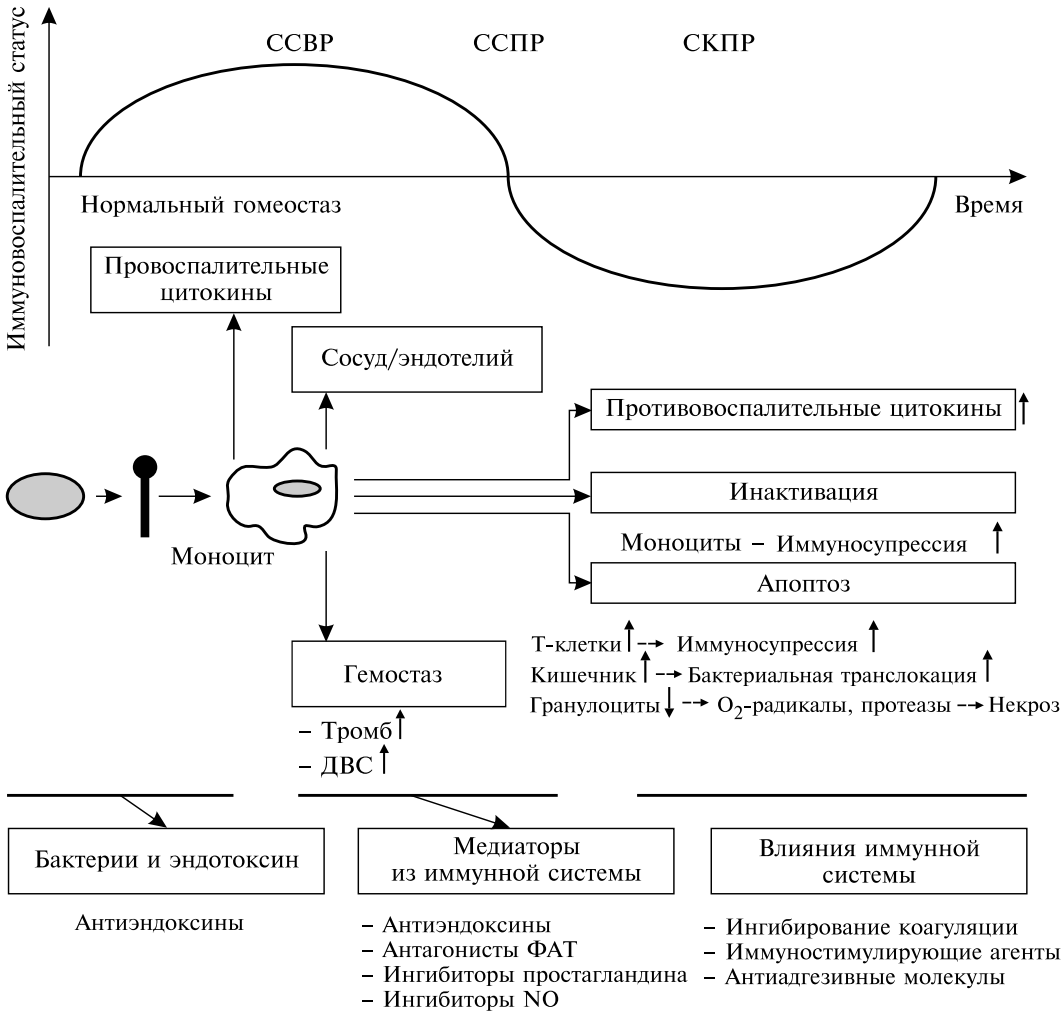


Рис. 4.6. *Индуцирование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, увеличение скорости запрограммированной клеточной смерти циркулирующих лимфоидных клеток при сепсисе.*

4.5. New concepts and agents in immunotherapy

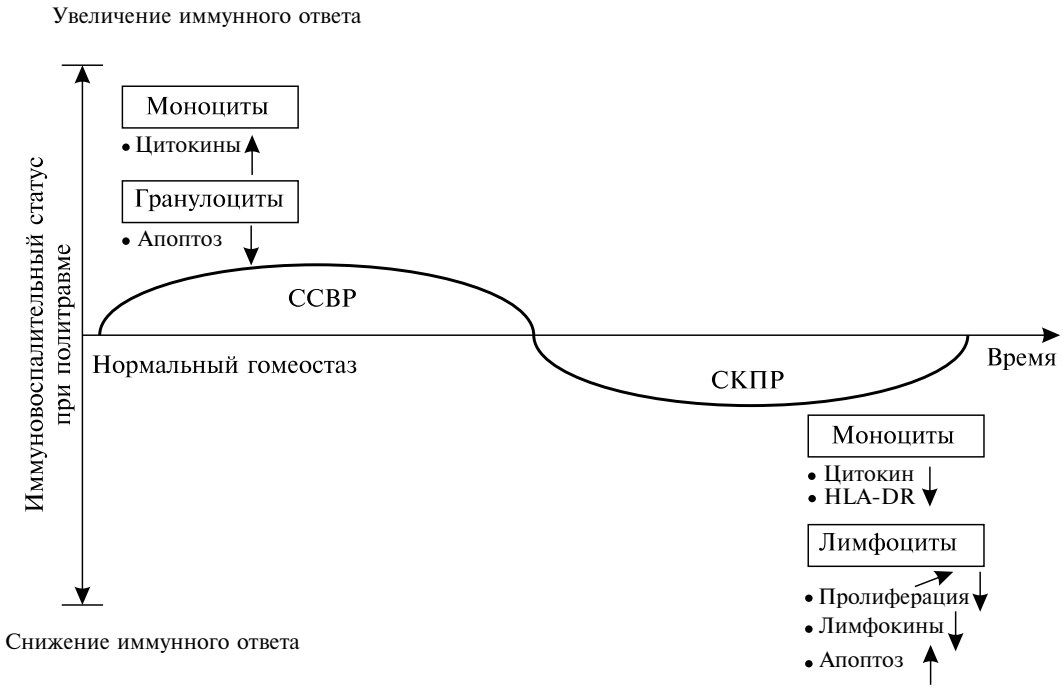


Рис. 4.7. *Изменения в иммунной системе в посттравматический период политравмы.*

ССВР — синдром системной воспалительной реакции; СКПР — синдром компенсаторной противовоспалительной реакции.

тельно подавляются, что приводит к снижению синтеза и высвобождению провоспалительных цитокинов. Более того, снижается выделение таких иммуностимулирующих лимфокинов, как ИФ-γ, что приводит к значительным нарушениям взаимодействия макрофаг — Т-клетка. Эти изменения могут представлять клиническую форму, которая недавно была названа как синдром компенсаторной противовоспалительной реакции (СКПР). Таким образом, использование иммуностимулирующих средств у септических больных предпочтительнее препаратов, подавляющих воспалительную реакцию. Однако необходимо подчеркнуть, что применение ИНФ-γ при гипервоспалении может усилить воспалительную реакцию и соответственно способствовать началу СПОД и увеличению уровня смертности.

4.5.2. Генная терапия как новое средство для иммуномодуляции

Генная терапия представляет собой новый вид терапевтических вмешательств для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний. В настоящее время проводятся клинические исследования среди больных с такими наследственными заболеваниями, как муковисцидоз и дефицит α_1-антитрипсина, а также хроническими заболеваниями — гепатит С, ВИЧ-инфекцией, раком [Crystal R.G., 1995; Anderson W.F., 1998].

Хотя обычно считается, что генная терапия представляет собой одно из средств для перманентного изменения генетического паттерна хозяина, ее также можно рассматривать как новый подход для осуществления и направления белковооснованных терапий [Crystal R.G., 1995; Moldawer L.L. et al., 1999]. Недавние исследования показали, что данный подход может быть эффективен при лечении таких негенетических заболеваний, как острые и хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, острое

4.5. Новые концепции и средства иммунотерапии

воспаление, замедленное заживление ран) [Brigham K.L. et al., 1994]. Генная терапия является и может быть эффективным средством в качестве мишени белковой экспрессии в отдельных тканях. Путем модификации вектора и промоторной системы можно достичь высоких уровней тканевой специфичности и регуляции экспрессии (рис. 4.8). В отличие от стандартной, основанной на медиаторах терапии, где необходимы высокие системные уровни белка для создания эффективных локальных концентраций, генная терапия, благодаря высокой тканеспецифичности, эффективна в отсутствии системных детектируемых уровней. Недавно появился новый подход с использованием промотора для печеночного реактантного белка острой фазы, который включается во время острого воспаления и отключается как только воспаление угасает [Varley A.W. et al., 1997].

Одно из преимуществ генной терапии — поддерживаемая экспрессия гена и тем самым — белка. Всего несколько или даже одна процедура генной терапии позволит создать эффективные уровни белка, в то время как традиционное восполнение белка зависит от фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата. Полупериоды выведения применяемых традиционно препаратов длятся от нескольких минут до нескольких часов, в то время как влияние одного-единственного применения гена длится от нескольких дней до нескольких месяцев, в зависимости от вектора [Knowles M.R. et al., 1998; Zhang H.G. et al., 1998]. Еще одно из преимуществ генной терапии — возможность регулировать напрямую внутриклеточные сигнальные пути, особенно во время экспрессирования внутриклеточного белка.

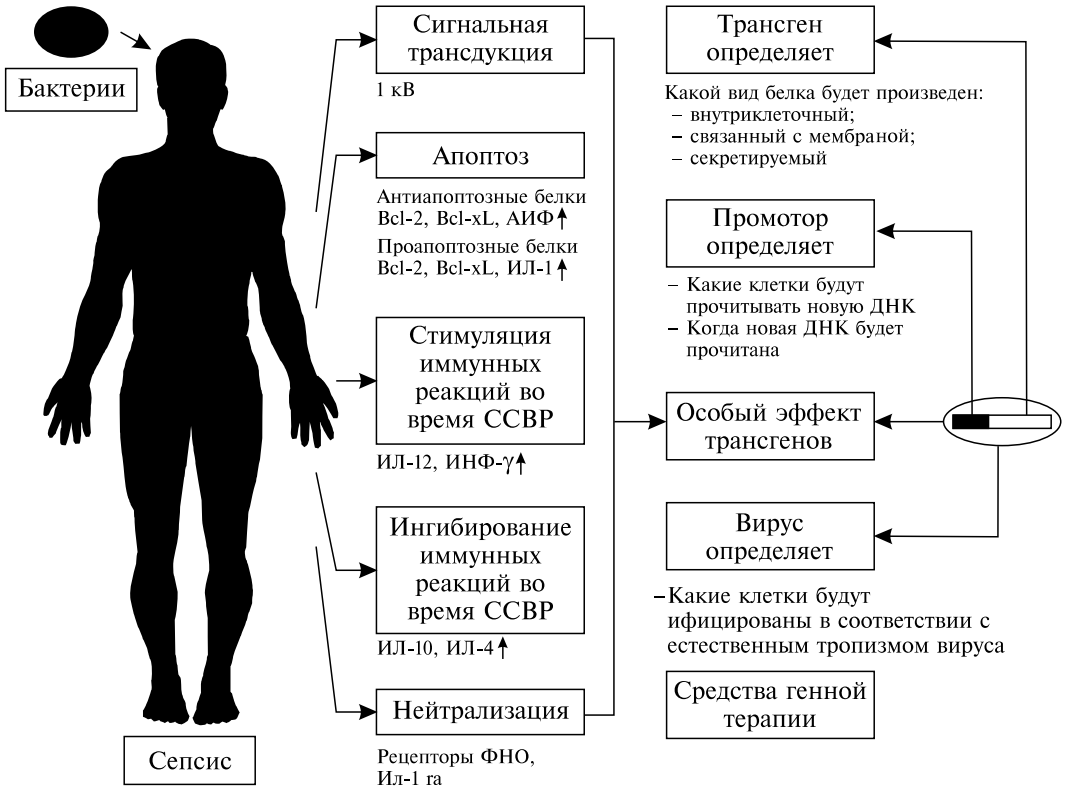


Рис. 4.8. *Потенциальные мишени генной терапии. Модулирование специфических генов, содействующих и контролирующих про- и противовоспалительные иммунные реакции, — область проведения активных исследований. Основная проблема генной терапии — смодулировать клеточные функции специфических субпопуляций клеток, не оказав воздействия на другие клетки или реакции, что может стать благотворным для ответа хозяина на микроорганизмы.*

4.5. New concepts and agents in immunotherapy

С генной терапией связывается разрешение целого ряда терапевтических задач (см. рис. 4.8). Как и основанная на белках терапия, генная терапия может быть направлена на усиленный синтез провоспалительных цитокинов. Например, при модулировании специфических путей сигнальной трансдукции или при ингибировании NF-κB посредством избыточного экспрессирования 1κB (1κB является естественным ингибитором NF-κB) производство проинфламматорных цитокинов может уменьшиться. В недавно проведенном исследовании была показано эффективность данного подхода. В этом исследовании гепатоциты трансфецировались доминантным отрицательным элементом (полюсом), что предотвращало транслокацию NF-κB из цитоплазмы к ядру и тем самым снижало производство NF-κB-зависимых генов [Taylor B.S. et al., 1999]. Подобным образом в исследованиях эпителия дыхательных путей, трансфецированного аденовирусными векторами, экспрессирующими доминантный отрицательный элемент 1κB, или липосомами, содержащими NF-κB-ловушечные олигонуклеотиды, секретирование ИЛ-8 было снижено. Это свидетельствует о том, что данный подход мог бы быть эффективен при снижении воспаления в легких [Griesenbach U. et al., 2000].

Блокирование активности воспалительных цитокинов также возможно с помощью избыточной экспрессии рецепторов ФНО (p55 или p75) или антагониста рецептора (ИЛ-1ra). Эффективность данной стратегии подтверждена на моделях с вызванными эндотоксином смертельными исходами, с респираторным дистресс-синдромом взрослых, ревматоидным артритом и нейронной травмой [Doughty L.A. et al., 1997; Kolls J. et al., 1994; Rogy M.A. et al., 1995]. Остается вопрос о том, в какой группе больных стратегии генной терапии будут иметь успех?

Для того чтобы ответить на данный вопрос, необходимо будет иметь возможность полной иммунологической оценки каждого больного до начала лечения. Несмотря на это, большое преимущество генной терапии над поставкой белков традиционными методами заключается в том, что извне поставляемые белки часто имеют короткие периоды полусуществования, что делает использование генной терапии более привлекательной, т.е. в отличие от парентерального применения препаратов генетически индуцированное производство белка происходит постоянно. Более того, поскольку парентерально вводимые иммуномодулирующие средства должны конкурировать с их естественным лигандом за места связывания, чтобы быть эффективными, их нужно применять в существенно больших концентрациях (от 100- до 1000-кратных). Это очень часто трудно осуществить при использовании традиционных методов введения белка.

Перед тем как вводить генную терапию в широкую практику (особенно при использовании генов, содержащих вирусные вектора, такие как рекомбинантный аденовирус), необходимо разрешить и оптимизировать несколько проблем. Во-первых, это определение дозоограничивающей воспалительной реакции для вирусного вектора. Вторая проблема заключается в том, что у больных развивается иммунная реакция в ответ на вирусный вектор, что может воспрепятствовать выполнению повторных инъекций. Однако в недавно проведенных исследованиях было показано, что дальнейшее модифицирование вирусного генома может снизить иммунную реакцию на вирус. Ясно, что дальнейший прогресс в создании соответствую-

щих векторов сделает генную терапию более привлекательной для использования в качестве потенциального средства для лечения острых воспалительных заболеваний.

4.5. Новые концепции и средства иммунотерапии

Генная терапия представляет собой новое средство, при использовании которого возможно осуществить продуцирование белков, влияющих на септический каскад. Подобным образом генную терапию можно использовать для преодоления некоторых проблем прошлого, встречаемых при традиционных методах введения лекарств. Однако генную терапию нельзя считать «магической пилюлей». Перед тем как ее успешно применять у септических больных, нужно разрешить важные проблемы, касающиеся состояния воспаления у больного, времени и дозировки препаратов.

Таким образом, для прогресса в области лечения больных политравмой с септическим синдромом необходимо правильно понимать патогенез. На госпитальном этапе основными задачами являются быстрая и точная диагностика всех повреждений, определение объема, сроков и очередности оперативных вмешательств по экстренным показаниям, обеспечение мониторингового наблюдения за больным и проведение адекватной трансфузионной, медикаментозной и заместительной терапии.

Термин «сепсис» отражает исключительно физиологические и метаболические реакции на тяжелую инфекцию и/или повреждение ткани. Он не касается иммунологического состояния больного, которое очень часто обусловливает данный процесс. В противоположность этому термины «синдром системной воспалительной реакции» (ССВР) (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)), «синдром компенсаторной противовоспалительной реакции» (СКПР) (compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)) и «синдром системной противовоспалительной реакции» (ССПР) (anti-inflammatory response syndrome (MARS)) позволяют наиболее четко дать характеристику больного с сепсисом, будучи сфокусированными на иммунологическом и воспалительном состоянии.

Мы склонны считать, что отсутствие успехов в недавних клинических исследованиях антицитокинных препаратов обусловлено неспособностью точно понять иммунологическое и воспалительное состояние больных. Разочаровывающие результаты были получены и в прошлых клинических исследованиях, где использовались антицитокинные терапии, направленные против медиаторов сепсиса (ФНО-α, ИЛ-1β, оксид азота, простагландины). Новые технологии по изучению генной последовательности и экспрессии, позволяющие на самом деле комплексно увидеть жизнь на молекулярном уровне, помогут нам лучше понять патофизиологию сепсиса и органной дисфункции.

Кроме того, перед началом проведения новых видов лечения необходимо более тщательное обследование больного (рис. 4.9): как можно в более ранние сроки провести оценку иммунологического и коагуляционного статуса. В идеале это должно быть сделано до начала развития синдрома полиорганной дисфункции (multiple organ dysfunction syndrome (MODS)). После проведения такой оценки терапия должна быть направлена не просто на блокирование одного цитокина или медиатора, но данное вмешательство должно быть направлено на разные звенья септического каскада (цитокины, комплементы и т.д.), включая патогенетические сигнальные клеточные пути, которые ведут к уменьшению

4.5. New concepts and agents in immunotherapy

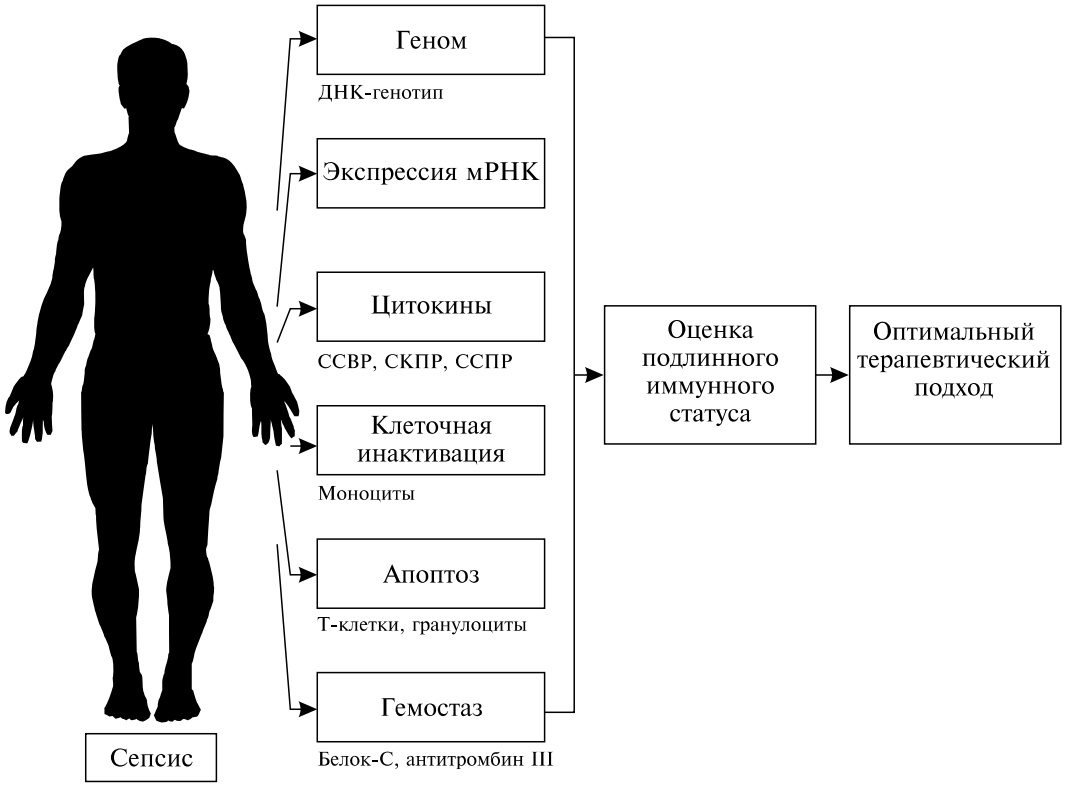


Рис. 4.9. *Оценка состояния иммунитета больного. Для изучения того, какие терапевтические стратегии могут быть успешно применены для лечения больного с сепсисом, необходима точная оценка, основанная на иммунитете. Сюда входят генотипирование, определение экспрессии мРНК, уровней цитокинов и гемостаза. Кроме того, важно знать, находятся ли уже в действии Т-клеточный апоптоз и моноцитная активация.*

апоптозной способности популяций лимфоцитов. Целью лечения должно быть скорее модулирование, нежели упразднение. Для этого требуется тщательный мониторинг всей иммунной системы, как только начато проведение терапии. Насколько сложен септический синдром, настолько и лечение не может быть простым или односторонним (см. рис. 4.7).

Thus, advance in the treatment of polytrauma patients with septic syndrome demands correct understanding of the pathogenesis. At the hospital stage the major tasks are rapid and accurate diagnosis of all injuries, determination of the volume, time and priority of surgical urgent interventions, monitoring, and adequate transfusion, drug and replacement therapy.

The term «sepsis» reflects only physiologic and metabolic reactions to severe infection and/or tissue damage. It does not deal with the immune status of the patient which is very often associated with this process. In contrast, the terms «systemic inflammatory response syndrome» (SIRS), «compensatory antiinflammatory response syndrome» (CARS) and «the mixed antagonistic response syndrome» (MARS) allow us to more accurately describe a patient with sepsis, because they are focused on immune and inflammatory state.

We think that the failures in the recent clinical trials of anticytokine drugs are associated with a disability to correctly understand patient's immune and inflammatory state. Disappointing results were obtained also in previous trials where anticytokine therapies aimed at sepsis mediators (TNF-α, IL-1β, NO, prostaglandins) were studied. New techniques developed for the study of gene sequence and expression which

4.5. Новые концепции и средства иммунотерапии

provide an actual complex view of life at the molecular level may give us a better insight into the pathophysiology of sepsis and organ dysfunction.

Besides, before starting any new treatment a more thorough examination of the patient is required, and immune and coagulation state must be assessed as soon as possible. Ideally, it must be performed before the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) develops. After such an assessment, therapy must be directed not just at the blocking of a single cytokine or mediator but at various chains of the septic cascade (cytokines, complements etc.) including pathogenic cellular signal pathways which decrease lymphocyte population apoptosis activity. The aim of treatment should be rather modulation than elimination. To achieve this, a proper monitoring of the whole immune system is needed right after therapy has been started. While the septic syndrome is a complex entity, treatment cannot be simple or one-sided.

Глава 5

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАВМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Одной из основных проблем лечения больных с политравмами является профилактика и лечение гнойных осложнений. Известно, что переломы конечностей при политравме регистрируются у 45–65 % пострадавших, поэтому больные с осложненными раневой инфекцией повреждениями опорно-двигательного аппарата занимают первое место среди больных с ранениями различной локализации как в мирное, так и в военное время. Литературные данные в отношении частоты возникновения инфекционных осложнений после открытых переломов и оперативных вмешательств после закрытых переломов разноречивы. Нагноения при открытых повреждениях наблюдаются от 6,6 до 50,9 % случаев, а послеоперационные осложнения возникают от 0,4 до 22,4 % [Горячев А.Н., 1973; Каплан А.В., Маркова О.Н., 1975]. Количество гнойных осложнений продолжает расти, так как возрастает количество тяжелых травм, сочетание их с повреждениями других органов, что неизбежно усугубляет тяжесть состояния пациентов. Резко изменилась микрофлора, способная вызывать нагноения, возросла роль так называемых условно-патогенных микроорганизмов, возросла резистентность стафилококка и других штаммов к антибиотикам. Особенную трудность представляет лечение травматического остеомиелита и артритов крупных суставов, которые осложняют течение травм от 0,5 до 12 %, причем при множественных травмах частота развития этих осложнений выше в 4,5–5 раз.

5.1. Этиологические факторы

Основные препятствия к благополучному исходу лечений переломов конечностей при политравмах — нарушения репаративной регенерации и инфекционные осложнения, хотя эти факторы тесно связаны между собой. В настоящее время не вызывает сомнения постулат, что развитие раневого процесса — это взаимодействие макро- и микроорганизма, однако эта реакция организма на внедрение инфекционного агента не является последовательной цепочкой определенных реакций. И хотя существуют определенные закономерности патогенеза гнойных осложнений переломов, многое зависит от тех условий, в которых оказались и макро- и микроорганизмы. Для того чтобы предотвратить либо купировать воспалительный процесс, необходимо четко представлять те этиологические факторы, которые непосредственно влияют на его развитие.

5.1. Этиологические факторы

Наиболее частым осложнением раневого процесса является нагноение раны. Речь идет о возникновении местного гнойного процесса, вызывающего общую реакцию организма. Для возникновения гнойного процесса необходимо сочетание многих факторов и прежде всего местных последствий травмы, сопровождаемых ослаблением общей и местной реактивности, гибелью клеточных элементов, вызванных размозжением тканей, поражением сосудистой и нервной систем [Klemm, 1970]. Ведущий фактор, определяющий возможность перехода загрязненной раны в инфицированную, — функциональное состояние травмированных тканей. Развитие инфекции наиболее вероятно в обширных бактериально загрязненных ранах, содержащих большое количество некротизированных тканей, представляющих собой среду для роста микробов [Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990]. Обязательное условие для развития выраженного воспалительного процесса — снижение сопротивляемости макроорганизма, что чаще всего проявляется при шоке, кровопотере, полиорганной недостаточности. При политравме все эти факторы присутствуют в полной мере, значительно увеличивая вероятность развития инфекционных осложнений в сравнении с изолированными повреждениями.

Грозным осложнением травм является остеомиелит. Широко используемый термин «остеомиелит» впервые внедрен в практику в XIX в. французским хирургом Рейно для характеристики «первичного», или гематогенного, поражения кости. В сочетании с прилагательным «травматический» или «посттравматический» он прочно вошел в практику как процесс, осложняющий повреждение сегмента. Под этим определением остеомиелит следует понимать как некротически-гнойный процесс в кости, развившийся после любой травмы: открытого перелома, огнестрельного ранения, закрытого перелома, подвергнутого погружному остеосинтезу, закрытого перелома, осложнившегося нагноением гематомы и т.д. [Житницкий Р.Е., 1990]. Причем, в процесс вовлекаются не только костный мозг, но и все морфологические структуры кости и окружающие ее мягкие ткани. Известно угнетающее действие инфекции на сращение перелома, однако само по себе инфицирование не является главной и определяющей причиной развития остеомиелита. Один из основных факторов — нарушение кровообращения, которое при травматическом остеомиелите обусловлено несколькими причинами. Кровообращение кости при переломе страдает как из-за повреждения надкостницы с ее развитой сетью, так и вследствие разрыва собственных артерий кости с последующим тромбартериитом и тромбофлебитом асептического характера, резко нарушающих питание кости. Исследованиями В.В. Григоровского, В.И. Стецулы доказано, что острые нарушения кровоснабжения кости, сопровождающиеся стойкой блокадой микроциркуляторного русла, представляют собой основную причину снижения высокой естественной устойчивости костного мозга и мягких тканей к гнойной инфекции [Григоровский В.В., 1979; Стецула В.И., Гунько В.И., 1990]. Это обусловлено тем, что блокада микроциркуляторного русла приводит в зоне выключенного кровоснабжения к гибели клеточных элементов, обладающих фагоцитарной активностью, а также к прекращению поступления в эту зону с кровью клеточных и гуморальных факторов противомикробной защиты. Следует отметить, что чем сильнее повреждаются окружающие кость мягкие ткани, тем больше страдает кровоснабжение кости. Фундаментальные рабо-

5.1. Etiological factors

ты М.Г. Привеса доказали общность артериального снабжения костей и окружающих тканей. Установлено, что сосуды надкостницы происходят, главным образом, из мышечных ветвей, а метафизарные — от общих артериальных стволов [Привес М.Г., 1938], поэтому при политравмах, которые, как правило, относятся к «высокоэнергетическим» травмам, повреждаются и кость, и окружающие ткани, а следовательно, степень нарушения кровообращения гораздо выше. При проведении ангиографического исследования артериального русла у больных с переломами голени, осложненными остеомиелитом, выявлено, что у 45 % больных имеется окклюзия одной из магистральных артерий [Агаджанян В.В., 1976].

Развившаяся инфекция в кости в свою очередь приводит к дальнейшим расстройствам кровотока пораженных сегментов. При измерении внутрикостного давления практически у всех пациентов регистрируется внутрикостная гипертензия, которая свидетельствует об имеющемся венозном застое пораженной конечности. Гипертензия приводит к пассивной гиперемии и сдавлению мелких артериальных сосудов, что вызывает вторичную ишемию костной ткани, поддерживает метаболические нарушения, способствует дальнейшему развитию гнойного процесса и задержке репаративной регенерации. Таким образом, в пораженной конечности развиваются и органические (повреждения, тромбоз сосудов), и функциональные (спазм, гипертензия) нарушения кровоснабжения сегментов, приводящие к развитию гнойной инфекции и нарушению репаративных процессов.

Оценке роли микробного фактора в развитии инфекционного процесса всегда уделялось большое внимание, так как хорошо известно, что вид микроба, вызвавшего инфекционный процесс, определяет специфику течения последнего и особенности морфологических изменений в органах. Это положение особенно важно учитывать в настоящее время, когда произошли значительные изменения в этиологической структуре возбудителей инфекционных заболеваний вообще и гнойных хирургических инфекций в частности, и на первое место выдвинулась проблема условно-патогенных возбудителей [Тимаков В.Д., Петровская В.Г., 1977]. Анализ материалов литературы позволяет выявить одну общую тенденцию, наблюдающуюся в клиниках разных стран мира. Под влиянием мощного действия применяемых антибактериальных препаратов произошли значительные изменения в структуре возбудителей гнойных хирургических инфекций, и на первое место вышли стафилококки и различные грамотрицательные бактерии. Однако раневая инфекция в травматологии тоже имеет свою особенность — как правило, раневой процесс при переломах отличается полиморфностью возбудителей. При острых гнойных процессах чаще всего высеваются монокультуры, а при хронических процессах — ассоциации возбудителей, среди которых присутствует грамотрицательная палочковая флора, особенно синегнойная палочка, встречающаяся в 50–60 % случаев. По мнению некоторых авторов, наибольшее значение в нагноении на первичном этапе и суперинфицировании имеет госпитальная инфекция, которая присоединяется практически сразу же после поступления пациента в стационар. К сожалению, госпитальная инфекция приобретает достаточно большое значение как этиологический фактор развития гнойного процесса, особенно в клиниках, которые специализируются на лечении пациентов с гнойными осложнениями травм.

5.2. Диагностика гнойно-септических осложнений

Еще одним фактором, определяющим возможность и развития, и тяжести инфекционного раневого процесса, является качество обработки раны. При первичной хирургической обработке обильно загрязненной раны даже с использованием химической и химиотерапевтической обработки в ней остаются микроорганизмы в среднем в 56 % случаев [Каплан А.В. и др., 1985]. Однако при адекватной первичной хирургической обработке, во-первых, снижается степень обсемененности раны, во-вторых, удаляются гематомы, размозженные ткани, костные свободные осколки, которые являются идеальной почвой для роста бактерий. К сожалению, очень часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда выявляются ошибки при обработках ран. По данным Н.В. Корнилова и соавт. [1999], у 12 % пациентов с тяжелой травмой хирургическая обработка ран вообще не проводится. С одной стороны, это обусловлено субъективными факторами, но с другой — зачастую просто невозможно провести полноценное хирургическое вмешательство из-за тяжести состояния пациента.

Следующим моментом, о котором можно говорить как об этиологическом факторе, является тяжесть состояния пациента. Известно, что такие факторы, как кровопотеря, шок значительно снижают защитные функции организма, приводя к развитию воспаления в остром периоде политравмы. В последующем, когда развиваются осложнения травматической болезни, возникают явления полиорганной недостаточности и снижается иммунный статус пациента, что не позволяет организму адекватно противостоять развившемуся гнойному процессу. При политравме тяжесть состояния становится одним из определяющих факторов.

Таким образом, можно сказать, что одними из самых грозных осложнений скелетных травм являются нагноение ран и развитие травматического остеомиелита. Можно выделить этиологические факторы развития этих осложнений:

— нарушение кровоснабжения на всех этапах развития раневого процесса органического (повреждение, тромбоз) и функционального (спазм, отек) характера;

— наличие в ране нежизнеспособных (размозженных и некротически измененных) тканей, гематомы;

— обширное загрязнение ран (загрязненность ран не менее 10^5 на 1 г ткани).

Характеризуя пациентов с политравмой, можно выявить у них наличие практически всех перечисленных факторов, что, безусловно, относит их к группе риска в плане развития гнойных осложнений.

Мы обладаем опытом лечения 1286 пациентов с посттравматическими остеомиелитами длинных трубчатых костей и артритов крупных суставов, которые развились после перенесенных множественных или сочетанных травм.

5.2. Диагностика гнойно-септических осложнений

5.2.1. Классификация гнойных осложнений травм конечностей

Одной из основных задач при лечении больных с развившимся гнойным процессом является диагностика объема и тяжести поражения сегмента. Как правило, говоря о гнойных осложнениях травм конечностей, мы оце-

5.2. Diagnostics of pyoseptic complications

ниваем состояние мягких тканей и состояние костной ткани. Большое многообразие клинических и морфологических проявлений остеомиелита привели к созданию большого количества классификаций. Не останавливаясь на их описании и оценке, приведем лишь критерии их создания:

— топографо-анатомические признаки взаимоотношений очага поражения и пораженного сегмента;

— характер морфологических изменений;

— клинические признаки.

Необходимо отметить, что на определенном этапе изучения остеомиелита менялись задачи исследований, менялась и тактика лечения, что закономерно приводило к созданию новых классификаций. Мы полагаем, что на современном этапе требуется разделение остеомиелита, отражающее разнообразные аспекты этой сложной патологии. С этой целью мы используем оригинальную классификацию, учитывающую локализацию поражения, степень сращения костных отломков, распространенность процесса и степень выраженности воспаления (табл. 5.1).

Кроме того, в диагнозе целесообразно отмечать состояние мягких тканей и наличие гнойных затеков.

Диагностический процесс включает постановку диагноза, дифференциальную диагностику болезни, оценку ее тяжести и эффективности лечения. Теоретически может существовать три способа оценки состояния организма больного в травматологическом стационаре: а) на основе клинической картины и клинико-рентгенологических данных; б) на основе лабораторных данных; в) с помощью биохимических, физиологических и клинических аспектов. К сожалению, первый способ достаточно часто встречается в практике, хотя он не дает должной картины болезни и не имеет перспектив. Второй способ можно встретить в отделениях интенсивной терапии, когда идет речь о жизнеугрожающих состояниях, но он не дает представления о нарушениях целостности скелета и выборе хирургической тактики. Третий, интегративный, подход в сочетании с другими методами обследования получает свое распространение. Исходя из подобного подхода, необходимо строить лечебно-диагностический процесс. Предлагаемая классификация построена на данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Первые два пункта (сегмент и состояние костных отломков) не представляют никакой сложности для диагностики, но опреде-

Таблица 5.1

Классификация гнойно-септических осложнений травм [Агаджанян В.В., 1988]

Локализация	Состояние костных отломков	Форма воспалительного процесса	Распространенность воспалительного процесса
Бедро Голень Стопа Плечо Предплечье и т.д.	Сросшийся перелом Несросшийся перелом Ложный сустав Дефект кости	Невыраженный процесс Выраженный процесс Генерализация процесса (сепсис)	Отграниченный Распространенный Распространенный с поражением смежных суставов: серозно-фибринозный артрит, гнойный артрит, остеоартрит

ляют «ортопедическую часть» диагноза и тактики лечения. Большую сложность представляет оценка распространенности и выраженности воспалительного процесса.

5.2. Диагностика гнойно-септических осложнений

5.2.2. Диагностика выраженности воспалительного процесса

Большой интерес вызывает симптоматика, обусловленная общей реакцией организма, которая в значительной мере определяет тяжесть состояния больных. Для местных симптомов характерны жалобы на боль в месте перелома, патологическая подвижность, наличие гнойного отделяемого из ран. При достаточном оттоке раневого отделяемого болей может не быть. Для больных с невыраженным воспалительным процессом характерных жалоб нет, общее состояние организма может не страдать, возможны умеренная слабость, недомогание.

Для больных с выраженным воспалительным процессом характерны проявления симптомов интоксикации. Слабость, недомогание ярко выражены, аппетит снижен или отсутствует. Больные истощены, обращает на себя внимание бледность, сухость кожных покровов. При аускультации — дыхание в легких везикулярное или жесткое, хрипы не характерны.

При исследовании гемодинамики выявляются минимальные изменения. Тоны сердца ясные, ритмичные, артериальное давление в пределах возрастной нормы. Частота сердечных сокращений возрастает на 10–20 % (до 100–110 уд/мин). Температура тела колеблется от субфебрильной до гектической.

Наиболее выражены симптомы интоксикации при генерализации процесса. Уже при общем осмотре обращают на себя внимание бледность, сухость, землистость кожных покровов. Зачастую при запахе пищи появляется тошнота. Быстро прогрессирующая интоксикация приводит к глубоким психическим изменениям: оглушению, сопору, возможно развитие психомоторного возбуждения, эйфории, галлюцинаций. Температура тела гектическая. В легких развивается пневмония, снижается диурез. При общеклиническом исследовании выявляются грубые нарушения гемодинамики — тахикардия возрастает до 120 уд/мин и более, отмечается четкая тенденция к нестабильности гемодинамики. При генерализации процесса течение заболевания осложняется явлениями полиорганной недостаточности.

Оценка состояния больных по лабораторным показателям

Изменения лабораторных показателей при гнойных процессах, осложняющих травмы конечностей, отражают многие патогенетические процессы травматической болезни и позволяют оценить состояние гомеостатических систем организма с целью подбора лечебных мероприятий. Большой арсенал применяемых в современных лабораториях методов традиционно подразделяется на общий анализ крови, биохимические анализы, иммунологическое, гормональное исследование и т.д., т.е. в определенной степени характеризуют функцию отдельных систем организма. Несмотря на то, что такой подход несколько условен, авторы решили придерживаться именно его, чтобы определить те лабораторные критерии, которые могли бы помочь в диагностике состояний, определяющих тяжесть больного. Больные

5.2. Diagnostics of pyoseptic complications

разделены на группы в зависимости от выраженности воспалительного процесса. Во всех группах выявлены изменения показателей крови, которые коррелировали с уровнем выраженности процесса. Мы не претендуем на то, что полученные данные будут выступать в качестве прогностических критериев, но они могут помочь в выборе лечебной тактики при уже развившемся и диагностированном гнойном осложнении травмы.

Общий анализ крови

У всех больных выявлены изменения показателей крови (табл. 5.2). Лейкоцитоз присутствовал во всех наблюдениях, причем уровень его зависел от выраженности воспаления. У многих больных отмечается снижение количества эритроцитов, особенно при генерализации процесса. Это же касается и уровня гемоглобина. Отмечается заметный сдвиг лейкоцитарной формулы

Таблица 5.2

Данные общего анализа крови

Показатель	Воспалительный процесс		
	невыраженный	выраженный	генерализация
Лейкоциты, 10^9/л	7,7 ± 0,9	8,4 ± 1,3	13,9 ± 1,7
Эритроциты, 10^{12}/л	3,9 ± 0,3	3,6 ± 0,7	2,9 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	119 ± 2,3	114 ± 2,9	96,3 ± 5,9
Эозинофилы, %	3,2 ± 1,1	2,4 ± 0,6	3,3 ± 0,5
Палочкоядерные, %	3,7 ± 1,1	5,7 ± 0,6	11,2 ± 1,6
Лимфоциты, %	33,2 ± 2,1	27,1 ± 2,3	21,1 ± 1,5
Моноциты, %	7,1 ± 0,7	5,2 ± 0,1	6,2 ± 0,3
СОЭ, мм/ч	32 ± 2,4	40,3 ± 3,3	50 ± 3,5

влево и снижение количества лимфоцитов, особенно в третьей группе. Наиболее показательными в определении тяжести воспалительного процесса оказались изменения СОЭ. Некоторое нивелирование показателей крови, особенно у больных с генерализацией процесса, мы объясняем как снижением общей реактивности организма, так и проводящейся интенсивной терапией, поэтому общие показатели крови не могут быть абсолютными критериями диагностики.

Биохимические исследования

Обмен белка при воспалениях характеризуется наличием двух противоположных процессов — синтеза и распада. Распад преобладает при неблагоприятном течении заболевания, синтез — в период купирования патологического процесса. Степень распада белка зависит от распространенности гнойного процесса и общей реактивности организма. В целом о его интенсивности можно судить по двум критериям — по уровню азотистых метаболитов крови и по протеолитической активности в ране [Клинико-диагностическая диагностика..., 1985]. Изменения белков плазмы крови при воспалении обычно характеризуются снижением уровня альбуминов с одновременным увеличением процентного содержания глобулинов. Проведенные нами исследования подтверждают эти данные (табл. 5.3). Также следует от-

Таблица 5.3

Биохимические показатели при воспалительных процессах

Показатель	Воспалительный процесс		
	невыраженный	выраженный	генерализация
Альбумины, г/л	47,3 ± 2,3	46,6 ± 0,5	41,7 ± 0,6
Глобулины α1, г/л	6,3 ± 0,6	6,3 ± 0,8	6,3 ± 2,1
Глобулины α2, г/л	10,9 ± 0,9	10,6 ± 0,12	11,7 ± 0,25
Глобулины β, г/л	21,8 ± 0,2	21,0 ± 0,2	24,0 ± 0,7
Глобулины γ, г/л	13,6 ± 1,8	13,9 ± 0,1	17,2 ± 0,3
Общий белок, г/л	68,6 ± 0,5	65,1 ± 0,3	58,8 ± 0,8
СРБ, мг/л	2,1 ± 0,1	1,5 ± 0,15	1,7 ± 0,6
Остаточный азот, ммоль/л	30,1 ± 0,6	30,3 ± 0,2	32,1 ± 0,2
Билирубин, ммоль/л	13,5 ± 1,1	11,4 ± 0,2	12,3 ± 2,1

метить повышение остаточного азота в крови в той же зависимости. Некоторое повышение уровня глобулинов может свидетельствовать о тяжести воспаления.

Показатели системы гемостаза

Современные представления о системе гемостаза позволяют рассматривать ее как одну из важных составляющих в комплексе защитных реакций организма в ответ на травму и гнойный процесс. Процесс гемокоагуляции является сложным комплексом ферментативных и физико-химических реакций, в основе которых лежат порой взаимоисключающие противоречивые тенденции свертывающей и противосвертывающей систем, находящихся постоянно в динамическом взаимодействии [Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990]. Действие микробов в ране обусловлено комплексом эндо- и экзотоксинов, протеолитических ферментов, которые вырабатываются как в процессе их жизнедеятельности, так и при разрушении. Главным фактором стафилококков, которые оказывают непосредственное воздействие на систему гемокоагуляции, является стафилокоагулаза, обладающая способностью воздействовать с протромбином с образованием комплекса тромбин — коагулаза, во многом сходным с обычным биотромбином. Вторым ферментом, оказывающим непосредственное влияние на систему гемокоагуляции, является стафилокиназа, активирующая плазминоген. Стрептококки выделяют протеолитические ферменты, оказывающие влияние на течение воспаления. Однако действие их на систему гемокоагуляции иное. Главной в этом компоненте является стрептокиназа, обладающая способностью вступать в комплекс с плазмином, который приобретает свойства активатора плазминогена. Отсутствие коагулярного фермента у стрептококков и большая активность стрептокиназы в сравнении со стафилокиназой обусловливают высокую способность проникновения этого микроба в глубь пораженных тканей. В наших наблюдениях у большинства больных во всех группах имело место преобладание активности свертывающей системы (табл. 5.4). Об этом свидетельствует выраженное увеличение фибриногена. Это подтверждает литературные данные, что гнойная инфекция сопровождается гиперкоагуляцией в основном за счет увеличения фибриногена [Кузин М.И., Костюченок Б.М., 1990].

Таблица 5.4

Показатели системы гемокоагуляции у больных с гнойными процессами конечностей

Показатель	Воспалительный процесс		
	невыраженный	выраженный	генерализация
Протромбиновый индекс	101,8 ± 0,8	98,5 ± 0,5	100,4 ± 1,1
Фибриноген, г/л	3,5 ± 0,6	3,2 ± 0,6	3,7 ± 0,9
Время рекальцификации, с	103,5 ± 2,2	113,2 ± 2,0	101,2 ± 2,1
Фибринолиз, с	265 ± 8,7	223,3 ± 5,4	226,3 ± 10,1

Уровень фибриногена повышался пропорционально тяжести гнойного процесса и выраженности интоксикации. Можно предположить, что имеющая место гиперфибриногенемия у больных с гнойными процессами связана с наличием гнойных очагов и является защитной реакцией отграничения очага инфекции вследствие усиления биосинтеза фибриногена.

Оценка интоксикации у больных с гнойными процессами

В механизме формирования патологических реакций у больных с инфекционными осложнениями травм важным является интоксикация организма продуктами жизнедеятельности и распада возбудителей и нарушения метаболизма тканей. Токсическое действие микроорганизмов связано с выделением разнообразных биологически активных веществ. Ведущее значение в развитии процесса интоксикации при гнойных инфекциях принадлежит токсинам и ферментам, которые способны нарушать структуру клеток и тканей организма, изменять их функциональную активность и тем самым способствовать накоплению в организме продуктов нарушения жизнедеятельности клеток организма больного. В результате токсикоинфекционного воздействия существенно страдают функции различных органов и систем, в первую очередь органов, богатых ретикулоэндотелиальной тканью (печень, селезенка, почки, костный мозг), так как именно они принимают основное участие в детоксикации организма. Кроме клинических и общепринятых лабораторных методов определения и выраженности интоксикации нами использовались дополнительные методы.

1. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по методу Кальф — Калифа, который рассчитывается по формуле

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{МОН}) \times (\text{Э} + 1)},$$

где учитывается процентное содержание миелоцитов (М), юных (Ю), палочкоядерных (П) и сегментоядерных (С) лейкоцитов, моноцитов (МОН), плазматических клеток (Пл), эозинофилов (Э) и лимфоцитов (Л). В норме этот показатель около 1 усл. ед., при интоксикации — увеличивается.

2. Тест на определение пула средних молекул. Этот показатель основан на том, что при микробной интоксикации в плазме происходит активация и освобождение протеиназ, протеолиз, образование активных пептидов (среднемолекулярные факторы) [Владыка А.С. и др., 1987]. В норме этот показа-

Таблица 5.5

Показатели интоксикации у больных с гнойными осложнениями травм

Показатель	Воспалительный процесс		
	невыраженный	выраженный	генерализация
ЛИИ	1 ± 0,5	1,8 ± 1,0	3,2 ± 1,2
Средние молекулы, усл. ед.	0,22 ± 0,04	0,27 ± 0,07	0,58 ± 0,09

тель не превышает 0,15–0,2 усл. ед., а при интоксикации определяется прямая связь со степенью интоксикации.

Необходимо отметить, что эти показатели имеют различную информативность, но в совокупности они позволяют получать объективную картину степени интоксикации организма (табл. 5.5). Эти методы довольно просты и выполняются достаточно быстро, достаточно чувствительны и проявляются раньше, чем развертывается клиническая картина гнойной инфекции. Кроме того, они позволяют судить не только о наличии и выраженности эндотоксикоза, но и о динамике процесса, что позволяет использовать их в клинической практике.

5.2.3. Диагностика распространенности воспалительных процессов

Диагностика остеомиелитов

Диагностика развившегося посттравматического остеомиелита, как правило, не вызывает особых затруднений. Наличие ран, в которые выступают костные отломки, свищей с гнойным отделяемым убедительно свидетель-

Рис. 5.1. *Фото- и рентгенограмма больного с распространенным остеомиелитом голени.*

5.2. Diagnostics of pyoseptic complications

ствуют об остеомиелите. При распространенных гнойных процессах костные отломки на большом протяжении скелетированы, деструктивно изменены (рис. 5.1). При рентгенологическом исследовании выявляются участки деструкции, как по краям, так и в глубине костных отломков. Контуры отломков «изъедены», надкостница обызвествляется, контуры ее прерываются (рис. 5.2). Определяются обширные инфицированные полости со множеством секвестров, на фистулограммах — распространение контраста по костно-мозговому каналу, значительный заброс его в мягкие ткани. Некоторую трудность вызывает определение распространенности процесса в мягких тканях. Говоря о распространенности процесса, нужно упомянуть, что гнойный раневой процесс в костях самым тесным образом связан с гнойным процессом в мягких тканях. Распространенность его проявляется наличием обширных ран, флегмон, гнойных затеков. Распространение гноя происходит в первую очередь в пределах того мышечно-фасциального футляра, в котором возник нагноительный процесс. Существуют определенные закономерности распространения гноя в мягких тканях, которые определяются особенностями анатомического строения той или иной области. Эти закономерности достаточно хорошо изучены [Войно-Ясенецкий В.Ф., 1956; Хромов Б.М., 1965]. На бедре определяющим образованием служит широкая фасция, которая переходит с ягодичной области и, неоднократно разделяясь, образует перегородки с бедренной костью. Эти перегородки разделяют все мышцы, окружающие бедренную кость на четыре группы, создавая для них четыре ложа: разгибателей, приводящих мышц, m. sartorius и сгибателей. Гнойное содержимое распространяется в первую очередь по ходу этих мышечных футляров, но при повреждении фасциальных перегородок может переходить и в смежные футляры.

Анатомическое строение голени таково, что ее собственная фасция образует с костями три костно-фиброзных влагалища, соответственно которым возможны передний, задний и наружный гнойные затеки.

Отграниченные процессы характеризуются удовлетворительной структурой костных отломков, наличием отграниченных участков деструкции, единичных мелких секвестров. Трофические изменения мягких тканей минимальные, нет обширных ран, затеков, как правило, имеются свищи с незначительным количеством гнойного отделяемого. На фистулограммах свищевой ход узкий, идет к костному отломку, нет массивного заброса в мягкие ткани.

Рис. 5.2. *Рентгенограмма больного с распространенным остеомиелитом бедра.*

5.2. Диагностика гнойно-септических осложнений

Диагностика воспаления суставов

Более трудную задачу представляет диагностика артритов, так как гнойные процессы в суставах могут развиваться не только в результате прямого повреждения, но вследствие гематогенного или лимфогенного заброса. У пациентов с артритами не всегда есть четкая закономерность между распространенностью и выраженностью воспалительного процесса, и достаточно распространенные поражения могут протекать с минимальной симптоматикой. Поэтому мы сочли возможным представить свои наблюдения.

Диагностика воспаления тазобедренного сустава

Гнойные артриты тазобедренного сустава — достаточно редкая патология тазобедренного сустава, встречающаяся в мирное время, однако они занимают одно из первых мест по тяжести состояния. В «доантибиотическую эру» летальность при ранениях тазобедренного сустава составляла 75–100 % [Лидский А.П. и др., 1953], причем основной причиной смерти являлись сепсис (63 %) и анаэробная инфекция (18,3 %). В период Великой Отечественной войны причиной артритов в основном были ранения суставов, а в настоящее время артриты в большинстве случаев развиваются после эндопротезирования тазобедренных суставов. В то же время за последние 10 лет значительно изменилась тактика лечения переломов в стороны большей хирургической активности. Естественно, что при увеличении количества операций, а особенно тяжести повреждений, как это происходит при политравме, увеличивается и количество гнойных осложнений. В наших наблюдениях последствия оперативных вмешательств травм и заболеваний тазобедренного сустава зарегистрированы у 97 (60 %) пациентов.

Одной из причин тяжести состояния больных с гнойными кокситами является поздняя диагностика заболевания. Это связано с глубоким расположением тазобедренного сустава и большим массивом окружающих его мышц. Заболевание начинается с болей, гипертермии, ограничения движений в суставе, отмечается отечность области сустава. Иногда под пупартовой связкой обнаруживается усиленная пульсация бедренной артерии (симптом Гирголава). Конечность находится в вынужденном положении — сгибания и приведения. Пальпация и поколачивание болезненные. На рентгенограммах может наблюдаться расширение суставной щели. В запущенных случаях появляются признаки деструкции головки бедра или спонтанного вывиха бедра. Однако такие классические признаки артритов встречаются далеко не всегда. При политравмах тяжесть состояния больных зачастую смазывает клиническую картину, особенно у тех пациентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких. Поэтому при малейших признаках артрита необходимо проводить экстренную диагностику. Самым простым способом является пункция тазобедренного сустава, однако при отрицательном результате поисковых пункций однозначно отвергать диагноз еще нельзя. При подозрении на распространение гноя в полости малого таза целесообразно проводить пункции по Школьникову — Селиванову. Ценным диагностическим методом является КТ тазобедренных суставов. Проводится обяза-

5.2. Diagnostics of pyoseptic complications

тельная КТ обоих суставов, что позволяет сравнивать результаты. На томограммах может наблюдаться увеличение плотности в области суставной щели и разрежение костной ткани головки бедра. При подозрении на артрит у пациентов на ИВЛ возможно проведение динамического КТ-исследования. Следует отметить, что диагностика гнойных осложнений должна проводиться в экстренном порядке.

При запущенных случаях течение артрита может осложняться гнойными затеками (рис. 5.3). Закономерности распространенности гноя необходимо знать, так как могут быть значительные трудности при их выявлении. Наиболее типичны следующие пути распространения гноя: передние, задние, передневнутренние, внутритазовые, забрюшинные.

При передних затеках гной распространяется в пространстве между подвздошной мышцей и крылом подвздошной кости. В процессе дальнейшего накопления он может проникнуть на переднюю поверхность подвздошно-поясничной мышцы и под фасцией, покрывающей мышцу спереди, распространиться в проксимальном направлении.

Передневнутренние затеки могут быть как поверхностные, так и глубокие. При глубоких затеках гной из вертлужной впадины выходит за пределы сустава и накапливается между внутренней поверхностью наружной запирательной мышцы и запирательной мембраной. Через запирательный канал гной может проникнуть в полость малого таза. При передневнутренних поверхностных затеках гной накапливается между отдельными аддукторами и в соединительнотканном пространстве под гребешковой мышцей.

Задние затеки также могут быть глубокими и поверхностными. При поверхностных гной накапливается под большой ягодичной мышцей. Из нее гной может распространяться вниз по ходу седалищного нерва или через большое седалищное отверстие в полость малого таза. Глубокие задние затеки могут быть нижними и верхними. Нижние располагаются спереди от квадратной мышцы, чаще всего являясь следствием распространения гноя из передневнутреннего отдела. Верхние затеки располагаются между крылом подвздошной кости и малой ягодичной мышцей.

Рис. 5.3. *Фистулография больного с артритом тазобедренного сустава.*

Помимо передних и задних затеков существуют передненаружные, при которых гной распространяется книзу по поверхностным и глубоким мышечным промежуткам.

Топография внутритазовых затеков при поражениях тазобедренного сустава различна. При передних затеках гной накапливается между внут-

5.2. Диагностика гнойно-септических осложнений

ренней запирательной мышцей и запирательной мембраной. При дальнейшем развитии эти затеки распространяются на переднюю брюшную стенку и забрюшинное пространство. При наружных тазовых затеках гной скапливается спереди или сзади от грушевидной мышцы и распространяется в проксимальном направлении по ходу подчревных сосудов. Следует помнить, что встречаются самые различные сочетания гнойных затеков. В наших наблюдениях внутритазовые затеки встретились у 17 пациентов, причем все они находились в самом тяжелом состоянии.

Диагностика воспаления коленного сустава

Артрит коленного сустава также представляет собой серьезное осложнение, приводящее к тяжелому состоянию больного. Это связано с анатомическими особенностями сустава, который является самым большим по объему. Соответственно суммарная площадь синовиальной оболочки также очень большая и всасывание токсинов при развившемся воспалительном процессе происходит очень быстро, приводя к выраженной общей интоксикации.

Одна из наиболее частых причин развития гнойных гонитов — открытые повреждения в области коленного сустава и некачественно проведенная первичная хирургическая обработка. В этом наши данные совпадают с данными других авторов [Giebel G., 1981, 1984].

Клиническая картина гнойных артритов коленного сустава многообразна и зависит от этологии, патогенеза, сроков, метода лечения, тяжести общего состояния пациента. Наиболее характерные признаки: выраженный болевой синдром, напряжение, отек кожных покровов, сглаженность контуров сустава. Определяется баллотирование надколенника за счет инфильтрации тканей и скопления выпота в суставе. Конечность находится в положении сгибания, попытки движений вызывают усиление болей.

Пункция сустава, как правило, позволяет получить достаточно точную информацию о содержимом сустава. При серозно-фибринозном артрите аспирируется мутная синовиальная жидкость с хлопьями фибрина. При гнойных артритах в пунктате определяется гной различной консистенции (в зависимости от вида возбудителя). При гнойном артрите нельзя также исключать и поражение смежных костных структур, что требует обязательного проведения рентгенографии. При анализе рентгенограмм необходимо оценивать не только суставные поверхности, но и метафизарные участки бедренной и большеберцовой костей, в которых могут локализоваться участки остеонекроза. При наличии свищей обязательно выполняется фистулография с водорастворимыми рентгеноконтрастными препаратами для определения распространенности поражения.

При гнойных артритах и остеоартритах также необходимо помнить о возможных гнойных затеках, которые осложняют течение процесса в запущенных случаях. Диагностика затеков может представлять определенные трудности, что обусловлено сложной конфигурацией суставных карманов. Затеки при гонитах являются следствием проникающих ранений, разрывом истонченных мест капсулы гноем при повышении внутрисуставного давления, а также в результате распространения гноя через слизистые сумки.

5.2. Diagnostics of pyoseptic complications

Гной накапливается в передневерхнем завороте и отсюда распространяется в глубокую слизистую сумку, находящуюся под четырехглавой мышцей бедра, которая, как правило, сообщается с верхним заворотом. Если не поврежден задний отдел сустава, гной может проникать в задние завороты из-за набухания синовиальной оболочки и последующего замыкания щелевидного пространства, находящегося на боковых поверхностях мыщелков бедра, а также между ними и суставной поверхностью большеберцовой кости. Развитие нагноения, сопровождающегося набуханием складок синовиальной оболочки, может разобщить оба задних заворота. Чаще всего наблюдаются передние затеки, распространяющиеся в проксимальном направлении по передней поверхности бедра. Гной заполняет глубокое пространство, находящееся между четырехглавой мышцей бедра и передней поверхностью бедренной кости. В этих случаях гной может проникать под широкую фасцию бедра и межфасциальное пространство, находящееся по наружной поверхности бедра. Верхние затеки могут сообщаться через задний отдел сустава с нижними. Нередко при прорыве задней стенки капсулы образуется комбинированный передний и задний затек на бедре. Задние затеки на бедре могут распространяться в проксимальном направлении по ходу сосудисто-нервного пучка. При задненижних затеках можно видеть, что гной, заполняющий клетчатку подколенной ямки, распространяется по подкожной клетчатке задней поверхности голени. Иногда гной распространяется под икроножную и камбаловидную мышцы.

Диагностика воспалений голеностопного сустава

По частоте механической травмы голеностопный сустав занимает одно из первых мест. Несмотря на то, что открытые повреждения сустава составляют относительно небольшую группу из всех его повреждений, анатомические особенности сустава, наличие небольшого количества мягких тканей, окружающих сустав, большая загрязненность нижних конечностей определяют высокую опасность их инфицирования. Основную массу гнойных артритов голеностопного сустава вызывают инфицирование при открытых повреждениях самого сустава. Кроме того, наблюдаются вторичные артриты, которые возникают вследствие проникновения инфекции из метафизарных отделов голени при остеомиелитах ее дистальных отделов. При политравме повреждения голеностопного сустава и дистальных отделов голени встречаются в 7—12 % случаев, поэтому и частота гнойных воспалений сустава достаточно высока.

Диагностика артритов голеностопного сустава, как правило, не вызывает затруднений. Из-за небольшого массива мягких тканей внешние признаки (гиперемия, отек, сглаженность контуров) проявляются гораздо быстрее, что становится заметно при внимательном осмотре. Рентгенологические признаки артрита присоединяются позже, однако при запущенных случаях они помогают правильно оценить объем поражения (рис. 5.4).

Для артритов голеностопного сустава также характерно образование гнойных затеков, которые распространяются через зоны наибольшего истончения участков суставной капсулы, не покрытые и не укрепленные связками или сухожилиями. В области голеностопного сустава можно выделить три таких участка.

На передней поверхности — участок капсулы, расположенный между передней таранно-малоберцовой, передней наружной и передней таранно-большеберцовой связками. Спереди этот участок прикрыт сухожилиями разгибателей, поэтому при наличии выпота в суставе синовиальная оболочка выпячивается по бокам от этих сухожилий.

На задней поверхности — участок суставной капсулы, расположенный между задней таранно-малоберцовой связкой, задней наружной и задней таранно-большеберцовой связками. Этот слабый участок разделяется проходящим здесь ахилловым сухожилием на два отдела: наружный и внутренний.

Рис. 5.4. *Фистулография пациента с артритом голеностопного сустава.*

Через описанные слабые участки суставной капсулы и происходит прорыв гноя. Кроме того, при травматических гнойных артритах гной может распространяться как через слабые, так и через поврежденные участки капсулы. Наиболее часто встречаются задневнутренние затеки, гной при этом распространяется в двух направлениях: проксимально, что сравнительно редко, в заднем фасциальном пространстве голени, образуя межмышечную флегмону. Чаще гной распространяется дистально по ходу сухожилий сгибателей пальцев и длинного сгибателя первого пальца, а также по ходу сосудисто-нервного пучка, образуя глубокий подошвенный затек. Другой, часто встречающийся путь распространения — через передний слабый участок капсулы, образующий глубокий тыльный затек стопы, который приводит в тыльную подкожную клетчатку стопы и переходит на влагалища сухожилий разгибателей.

Задние наружние затеки редки, и гной при них чаще всего прорывает кожу, образуя свищи.

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

5.3.1. Лечение остеомиелитов

Лечение гнойных осложнений травм конечностей является сложной проблемой травматологии и ортопедии. Перед травматологами стоят несколько задач: купирование воспалительного процесса, сращение перелома и восстановление функции поврежденного сегмента. Общие принципы лечения посттравматических воспалительных процессов костей и суставов в настоящее время определены достаточно четко. Они включают:

— санацию очага;
— стабилизацию сегмента;
— воздействие на патогенную флору;

5.3. Treatment of pyogenic complications of extremity injuries

— общее воздействие на организм больного;

— раннее включение методов восстановительного лечения.

Каждый принцип имеет свое патогенетическое обоснование в воздействии на раневой процесс, хотя в каждой конкретной ситуации какой-либо из них может стать главным, а какой-то на определенном отрезке времени может иметь второстепенное значение.

Подход к санации очага у авторов разный. Одни [Пучиньян Д.М., Марков Б.И., 1989] рекомендуют не проводить радикальную операцию на высоте воспаления, мотивируя это тем, что в «острой фазе» возникают выраженные нарушения системы гемокоагуляции, которые приводят к неудачам лечения. По мнению других, только радикальная хирургическая санация позволяет избежать генерализации процесса [Каплан А.В. и др., 1985].

Лечению хронического остеомиелита посвящено большое количество работ, что подчеркивает актуальность проблемы, ибо развившееся воспаление переходит в хроническую стадию, что подтверждает нерадикальность хирургического лечения. Нет единства в трактовке «радикальности» оперативного вмешательства. Как правило, под этим понимается иссечение нежизнеспособных тканей, удаление свободных осколков, секвестров. Само оперативное вмешательство должно быть по возможности щадящим, чтобы не травмировать клеточные элементы, мелкие сосуды. Поэтому такие, казалось бы, противоречивые определения не позволяют дать конкретных рекомендаций, и практическим врачам приходится, как правило, индивидуально подходить к каждому конкретному больному, ориентируясь на различные проявления процесса.

Значение обездвиживания отломков трудно переоценить. Экспериментально доказано, что в условиях стабильной фиксации течение травматического остеомиелита более благоприятно, так как с улучшением условий реваскуляризации и репаративного замещения зоны ишемического некроза постепенно затухает гнойное воспаление, а активизация течения восстановительных процессов приводит к завершению консолидации отломков [Лезвинский Я.С., Стецула В.И., 1989]. Однако далеко не всегда возможно выполнить эти условия из-за ряда причин.

Эффективно воздействовать на патогенную флору, которая вызывает гнойный процесс, тоже не всегда удается. Это обусловлено повышением устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, развитием госпитальной инфекции, индивидуальной непереносимостью пациентами тех или иных антибиотиков и антисептиков и т.д., поэтому данный аспект, несмотря на развитие фармакологии, тоже далек от своего решения.

Таким образом, несмотря на то, что определены основные принципы лечения гнойных осложнений травм конечностей, нерешенных проблем остается очень много. Практически к каждому больному приходится применять конкретные схемы лечения. Однако, на наш взгляд, определенная систематизация осложнений на основе определения локализации, выраженности и распространенности процесса позволяет составить алгоритм лечения. Мы сочли возможным поделиться своим опытом лечения гнойных осложнений травм нижних конечностей. Выбор материала обусловлен тем, что у нас не было достаточного количества больных с травматическим остеомиелитом верхних конечностей, поскольку травмы верхних конечно-

стей при политравме встречаются значительно реже и гнойные осложнения травм верхних конечностей также развиваются гораздо реже [Кривенко С.Н., Годзин А.А., 1999; Фадеев Д.И., 1999].

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

Лечение остеомиелитов бедра

В проблеме посттравматического остеомиелита второе место по частоте локализации и неудовлетворительным результатам лечения принадлежит пострадавшим с поражением бедренной кости. Среди инвалидов с гнойной патологией костей и суставов до 18,7 % составляют больные с остеомиелитом бедренной кости [Ангельский А.А., 1995]. В основе лечения травматического остеомиелита бедра лежат хирургические методы. Хирургическое лечение преследует две задачи — санацию гнойного очага и стабильную фиксацию сегмента, поэтому тактика зависит от состояния костных отломков и распространенности гнойного процесса. При сросшемся переломе бедренной кости рационально проведение секвестрэктомии или остеонекрэктомии. Операция проводится с таким расчетом, чтобы не разъединить костные отломки.

Большую сложность представляют случаи, когда имеются несросшийся перелом, ложный сустав или дефект бедренной кости. При отграниченных процессах также проводится секвестр-некрэктомия со вскрытием гнойных затеков, иссечением некротизированных тканей.

При распространенном остеомиелите бедра и отсутствии консолидации перелома, с нашей точки зрения, целесообразно проводить сегментарную резекцию кости в пределах здоровой ткани. Это оправдано тем, что недостаточный радикализм часто приводит к рецидиву остеомиелитических очагов. Важный момент — определение объема резекции. Установлено, что причиной обострений и рецидивов является наличие микроабсцессов, оставшихся в стенках остеомиелитической полости [Крюк А.С., 1965]. И.В. Давыдовский указал на развитие при нагноительном процессе поблизости от основного очага полей некробиоза, представляющих собой «резерв нагноения» [Давыдовский И.В., 1957], поэтому радикальность обработки зависит от качества обработки этих очагов некробиоза и микроабсцессов.

В предоперационном периоде проводится рентгенография сегмента в двух проекциях, по которым определяются состояние костных отломков, наличие деструктивно измененных участков кости, а также осколков, секвестров. По рентгенограммам предварительно определяется уровень резекции. Более точные представления о степени поражения кости можно получить, основываясь на степени кровоснабжения костей. В работах Р.Е. Житницкого доказана связь расположения «резервов нагноения» с уровнем кровоснабжения кости диафизарными артериями [Житницкий Р.Е. и др., 1986], поэтому целесообразно пользоваться анатомической схемой расположения диафизарных артерий.

При наличии ран и свищей в предоперационном периоде проводится фистулография, которая выполняется после предварительного тугого заполнения свищей водорастворимыми контрастными веществами через катетер, соединенный со шприцем. По распространению контрастного вещества определяется направление свищевых ходов, наличие гнойных затеков и поло-

5.3. Treatment of pyogenic complications of extremity injuries

стей, проникновение гнойного содержимого в сустав. Операция, по возможности, проводится под жгутом, что позволяет не только уменьшить кровопотерю, но и провести более тщательную ревизию операционной раны, определить степень жизнеспособности костных фрагментов.

Перед разрезом в свищевые ходы вводится раствор метиленового синего или бриллиантового зеленого. Это необходимо для определения распространенности гнойного процесса.

Резекция кости проводится маятниковой пилой, что имеет несомненные преимущества перед остеотомией долотом, так как менее травматична и не вызывает образования микросеквестров и, следовательно, «резервов нагноения» в последующем. При этом желательно, по возможности, сохранять надкостницу, которая является очагом кровоснабжения кости. Условным критерием радикальности резекции служит отсутствие гнойного содержимого в костно-мозговом канале и кровотечение кортикальной пластинки по типу «кровавой росы». Кроме этого обязательно санируется костно-мозговой канал в дистальном направлении и внутренняя его поверхность обрабатывается фрезами. Резекция проводится так, чтобы концы отломков были конгруэнтными, что позволяет в последующем добиться достаточной площади контакта между ними. При вовлечении в процесс смежных суставов хирургическая тактика зависит от локализации и формы воспалительного процесса.

После резекции костных отломков проводится тщательная ревизия раны, иссечение нежизнеспособных тканей, вскрытие всех полостей, затеков, карманов. Рана, по возможности, ушивается с обязательным дренированием полостей. Ее необходимо ушивать однорядным швом через все слои, чтобы избежать карманов, которые не могут быть дренированы.

Способы фиксации

Необходимость стабильной фиксации при травматических остеомиелитах не вызывает сомнения. Иммобилизация конечностей, пораженных гнойным процессом, способствует ограничению процесса, уменьшению всасывания токсинов из очага. Благодаря покою нормализуются крово- и лимфообращение в конечности, ферментативные и биохимические процессы в ране. Создание неподвижности отломков обязательно для консолидации переломов.

Сравнивая существующие методы иммобилизации, можно прийти к выводу, что лучшим методом является чрескостный остеосинтез. Действительно, гипсовая повязка при переломах бедра не позволяет добиться достаточной фиксации, а при обширных ранах ее применение вообще малопригодно. Однако она не теряет своего значения как способ временной фиксации, например в качестве транспортной иммобилизации при переводах в другие учреждения.

Методики погружного остеосинтеза при распространенных гнойных процессах невозможны из-за неизбежного дальнейшего распространения процессов.

Скелетное вытяжение обладает неплохими репонирующими и фиксирующими возможностями, при нем возможен контроль над динамикой раневого процесса. Однако существенным недостатком является то, что больной

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

теряет свою мобильность, резко затрудняется уход за ним, что негативно отражается на общем состоянии пациента, особенно в раннем и остром периодах травматической болезни и при использовании искусственной вентиляции легких. Но в ряде случаев в позднем периоде травматической болезни скелетное вытяжение вполне оправдано. Это происходит в тех случаях, когда имеются обширные раны, препятствующие проведению спиц или стержней. У 25 (19,7 %) пациентов скелетное вытяжение использовалось после остеонекрэктомии отломков, а у 17 (13,4 %) — после резекции отломков. У 5 пациентов мы столкнулись с возникновением спонтанных костных регенератов при фиксации скелетным вытяжением. С нашей точки зрения, это объясняется наличием «напряжения растяжения», подобно эффекту, открытому Г.А. Илизаровым при использовании дистракции аппаратами внешней фиксации. Регенераты развивались лишь у тех пациентов, резекция которым проводилась поднадкостнично с сохранением источника кровоснабжения. Необходимо отметить, что у всех 5 пациентов хирургическая санация оказалась радикальной, и сроки купирования гнойного воспаления были очень короткими. В одном случае длина спонтанного регенерата достигла 12 см, а сроки его компактизации составили всего 3 мес, что значительно сократило сроки лечения пациента. Однако какой-либо закономерности развития спонтанных регенератов мы не смогли выявить, и у других пациентов они не зарегистрированы. Исходя из этого, рекомендовать обширные поднадкостничные резекции с целью формирования быстро растущих регенератов было бы некорректным.

Однако самым эффективным способом фиксации является метод чрескостного остеосинтеза. Он малотравматичен, создает стабильную фиксацию сегмента, приводит к нормализации кровообращения, что является патогенетическим механизмом лечения остеомиелитов. Исследователи называют его методом выбора [Илизаров Г.А. и др., 1972; Стецула В.И., Гунько В.И., 1990].

Использование классических компоновок, предложенных Г.А. Илизаровым, на бедре в условиях гнойной инфекции не всегда возможно. Это обусловлено, с одной стороны, анатомическими особенностями проксимального отдела бедра, где проведение спиц не всегда безопасно, а с другой — тем, что не всегда удается провести спицы, минуя очаг инфекции. Более универсальны спицестержневые аппараты, когда стержни проводятся в проксимальных отделах бедра, а спицы — через дистальные отделы. Использование 2–3 стержней уменьшает травматичность операции, не снижая прочности фиксации. Этот метод применен нами у 85 (67 %) больных с несросшимися переломами, ложными суставами и дефектами бедра, осложненными остеомиелитом. Объем резекции в среднем составил 3,6 см.

Лечение остеомиелитов голени

Остеомиелиты голени прочно занимают первое место среди гнойных осложнений переломов длинных трубчатых костей, как по своей частоте, так и в структуре инвалидности. Последствия повреждений голени составляют 65–79 % в структуре инвалидности вследствие травм опорно-двигательной системы. Рецидивы лечения гнойных осложнений переломов костей голени

5.3. Treatment of pyogenic complications of extremity injuries

составляют 22–48 %. С одной стороны, это связано с тем, что открытые переломы голени достигают 66 % среди всех открытых переломов [Пак В.П., 1989], а с другой — тем, что голень наименее окружена мягкими тканями по сравнению с другими сегментами. Это делает ее более уязвимой для инфекции. Для лечения остеомиелитов костей голени основным также является хирургическая санация гнойного очага. При несросшихся переломах наиболее рациональна сегментарная резекция большеберцовой кости. Объем резекции предварительно определяется по данным рентгенографии, фистулографии, по расположению и размерам дефектов мягких тканей. Резекция проводится маятниковой пилой в пределах здоровых тканей. Это позволяет значительно сократить сроки купирования воспалительного процесса.

Обязательным условием успешного лечения также является стабильная фиксация сегмента. Для переломов голени, осложненных гнойным процессом, выбор метода фиксации не представляет особой сложности. Метод чрескостного остеосинтеза, принципы которого разработаны отечественными исследователями (Г.А. Илизаров, В.К. Калнберз, М.В. Волков, О.Н. Гудушаури и др.), значительно изменил тактику травматологов в лечении остеомиелитов голени. Малая травматичность метода, стабильная фиксация сегмента, возможность репозиции отломков, создания компрессии между ними, возможность контроля раневого процесса позволили назвать чрескостный остеосинтез методом выбора в лечении гнойных осложнений переломов голени. Нами для фиксации применяются спицевые аппараты. Использование спиц на голени более предпочтительно в сравнении со стержнями, так как проведение спиц менее травматично, а анатомические особенности голени позволяют больным легко переносить фиксацию аппаратами. В основном это были аппараты Илизарова. Чрескостный остеосинтез проводится сразу же после хирургической санации, поэтому этапы санации и стабильной фиксации нами не разделяются. Компоновки аппарата зависят от локализации повреждения, объема резекции кости, вовлечения в воспалительный процесс смежных суставов. Средняя резекция при остеомиелитах голени составила 7,8 см.

Методы дренирования

Выделяя основные принципы лечения травматических остеомиелитов нижних конечностей, нельзя забывать и о так называемых вспомогательных способах, которые на определенных этапах являются необходимыми компонентами лечения. К таким методам относится адекватное дренирование гнойных ран после хирургической санации.

Дренирование ран применялось еще Гиппократом. Для этого использовались различные материалы, включая парусину, шелк, полые кости и т.д. Позднее, с развитием хирургической техники, появилась потребность в усовершенствовании дренажной системы, которая уменьшала бы послеоперационный отек, возможное образование гематомы и, кроме того, возможность внешнего загрязнения хирургической раны. В результате появились различные виды систем, разработанных для удаления жидкостей, снижения возможности инфицирования.

По механизму действия все дренажи можно разделить на три вида.

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

1. Ватно-марлевые тампоны, тампоны с активированным углем и другие способы, основанные на капиллярности, гигроскопических свойствах микропористых материалов. Недостатком их является кратковременность действия из-за нарушения капилляров в связи с закупориванием их фибринозно-гнойными сгустками, препятствующим оттоку экссудата из раны.

2. Системы, основанные на массивной экссудации по трубке. Это, как правило, одноконцевые трубочные дренажи, введенные в рану или резиновые выпускники. Эти системы не обеспечивают полноценного дренажа.

3. Активное дренирование, предполагающее использование постоянной или фракционной ирригации и активной аспирации содержимого раневой полости. Впервые ирригационный дренаж для лечения остеомиелита применил в 1873 г. Konig. Он вводил двухпросветную трубку в костно-мозговую полость, промывая ее раствором хлористого цинка, зашивая при этом рану наглухо. Впоследствии такой дренаж стал стандартом в лечении хронического остеомиелита.

В наших наблюдениях после хирургической санации в подавляющем большинстве случаев использовался «закрытый» метод ведения ран с адекватным дренированием образовавшихся полостей. Эффективность дренирования возрастает при применении промывания и аспирации полостей. Состав жидкости, которой промываются полости, не имеет особого значения, так как основным фактором является механическая очистка ран.

Аспирационное дренирование означает отсасывание экссудата из раневой полости вакуумными устройствами. При этом осуществляется не только полноценная эвакуация раневого экссудата, но и происходит сближение стенки раны, объем раневой полости уменьшается, что способствует ускорению процесса заживления ран. Под ирригационным дренированием подразумевается орошение раневой поверхности растворами лекарственных препаратов, что обеспечивает механическое удаление раневого экссудата. Многолетнее использование ирригационно-аспирационного дренирования выявило его следующие положительные свойства:

— полная изоляция гнойного очага от внешней среды, предупреждающая дополнительную контаминацию микрофлорой;

— бесперебойная принудительная эвакуация раневого содержимого, обеспечение постоянным промыванием отсасывающего канала дренажа;

— создание в гнойной полости дозируемого раздражения, вызывающего отток тканевой жидкости из отечной зоны перифокального воспаления, вследствие чего тормозится всасывание токсических веществ;

— отсутствие зияющей раны, что способствует заживлению раны по типу первичного натяжения;

— снижение травматизации во время перевязок.

Наиболее распространенным является перфорированный сквозной силиконовый дренаж. Дренажные трубки выводятся на кожу через отдельные проколы и фиксируются с помощью резиновых пробок от «пенициллиновых» флаконов. Этот способ фиксации предпочтительнее в сравнении с подшиванием дренажей, так как позволяет передвигать трубки по ране, что препятствует закупориванию их некротическими тканями.

Ирригации полости проводится постоянно, раствор подается через систему капельно. Режим аспирации подбирается индивидуально. Как прави-

5.3. Treatment of pyogenic complications of extremity injuries

ло, в постоянной аспирации нет необходимости. Нами используется следующий режим: 3—5 мин работы отсоса через каждые 2—3 ч. Во время работы отсоса проводится струйное промывание полости, так как при этом раствор больше контактирует со стенками полостей. Расход антисептика в среднем составляет 2,5—3,5 л в сутки.

Критерии динамики раневого процесса основаны на отсутствии местной воспалительной реакции, первичном заживлении послеоперационного рубца, отсутствии в оттекающей жидкости осадка, отрицательном бактериологическом исследовании промывных вод. Однако они не позволяют судить о размерах раневой полости, поэтому для решения вопроса об удалении дренажей мы использовали контрольную фистулографию.

«Открытое» ведение ран

Несмотря на то, что в последнее время «закрытое» ведение ран общепринято, не всегда удается осуществить это на практике. Наличие обширных дефектов мягких тканей, обширных участков некроза не дает ушить послеоперационную рану. Наличие воспаления в рубцово-измененных тканях пагубно отражается на процессах регенерации, поэтому при дефектах кожных покровов частым методом лечения остаются различные методы кожных пластик (рис. 5.5, см. вклейку). Одной из задач в послеоперационном периоде было максимально быстро подготовить рану к кожной пластике.

На первом этапе раневого процесса используются препараты, обладающие осмолярным действием, и препараты, способствующие химическому очищению раны от некротических тканей. Большими возможностями в этом отношении обладают ферментные препараты, эффективность которых обусловлена их протеолитическим, противовоспалительным, антикоагулянтным, дегидратационным воздействием [Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В., 1984]. Наиболее действенны в этом отношении иммобилизованные ферменты, например профезим, имозимаза, которые работают при любом pH раны, обладая, таким образом, пролонгированным действием.

На втором этапе применяются препараты, которые стимулируют рост грануляций и эпителизацию ран. К таким лекарственным препаратам относятся различного рода мази, желе. Мы использовали такие препараты, как левомеколь, левамин, мафенида ацетат, диоксидиновая мазь, которые кроме стимуляции репарации обладают еще антисептическим и дегидратационным действиями.

Пациентам, у которых имелись кратерообразные раны, обусловленные дефектом мягких тканей, проводились полнослойные пластики филатовским методом, или итальянская пластика.

Катетеризация бедренной артерии и внутриартериальное введение химиопрепаратов

Метод внутриартериального введения химиопрепаратов, получивший популярность в 30—40-е годы для лечения онкологических больных, в настоящее время нашел применение и для лечения гнойных осложнений травм конечностей [Иванов В.А., 1939; Сытин Л.В., 1976]. Известны основные его

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

преимущества. Введение в просвет артерии лекарственного вещества, действующего на богатую сеть интеррецепторов, приводит к возникновению ряда рецепторных реакций, улучшающих трофику тканей. Кроме того, лекарственные вещества, минуя мощные физиологические барьеры (печень, легкие), непосредственно попадают в очаг в неизменном виде, создавая достаточную концентрацию веществ в очаге при применении меньших доз препарата. Положительным качеством внутриартериальных вливаний является и выключение болевой чувствительности, и создание условий для снятия центральных импульсов, вызывающих раздражение коры и подкорковых центров. Поскольку методы регионарной химиотерапии связаны с манипуляциями на сосудах, мы относим катетеризацию сосудов к комплексу оперативного вмешательства.

Существуют открытый и закрытый методы катетеризации. Закрытая катетеризация по Сельдингеру приближается к манипуляции, поэтому более предпочтительна. Однако в ряде случаев выполнить ее невозможно. В таких ситуациях применяется открытая методика. С этой целью мы используем бедренную артерию. Техника выполнения не вызывает больших затруднений. Разрез параллельно ходу сосуда в точке наилучшей пульсации. После выделения сосуда передняя стенка пунктируется подкожной иглой, а затем в это отверстие вводится тонкий катетер, который через отдельный прокол выводится на кожу и фиксируется. При проведении внутриартериальной инфузии необходимо преодолевать внутрисосудистое давление, для чего применяются инфузоматы, позволяющие точно контролировать скорость и объем введения растворов.

В сутки внутриартериально вводится до 1000 мл растворов. В практике мы остановились на следующем составе инфузата:

— новокаин 1 % — 20,0 мл;
— папаверина гидрохлорид 2 % — 4,0 мл;
— гепарин — 10 000 ЕД;
— антибиотики;
— физиологический раствор — до 1000 мл.

Включение в состав инфузата новокаина обусловлено его сосудорасширяющим и анальгетическим действием, что позволяет снимать болевую чувствительность, улучшать трофику тканей. Использование гепарина диктуется его антикоагулянтными свойствами. Использование тех или иных антибиотиков определяется чувствительностью к ним микроорганизмов. Замена антибиотиков проводится после повторных посевов через 7—10 дней.

Показанием к использованию внутриартериальных инфузий служат распространенные гнойные процессы с выраженным характером воспаления. Методика использована у 1204 пациентов с остеомиелитами и гнойными артритами нижних конечностей.

При проведении длительных внутриартериальных вливаний возможны осложнения. Наиболее частым является тромбирование катетера, что заставляет прекращать инфузию. В наших наблюдениях это осложнение отмечено в 27 случаях. Поскольку тромбирование наступало через 7—12 сут, то положительный терапевтический эффект уже был достигнут. Основой профилактики тромбирования является непрерывность инфузии, что позволяет предупредить заброс крови в катетер. Кроме того, целесообразно проводить про-

мывание катетера раствором новокаина с гепарином (2000–3000 ЕД) в момент замены флакона с раствором.

В одном случае мы наблюдали серьезное осложнение во время оперативного вмешательства — повреждение артерии, что привело к расширению объема операции — пластике артерии аутовеной. Это было связано с техническими погрешностями.

Метод внутриартериальной инфузии достаточно прост, но высокая эффективность позволяет рекомендовать его в широкую клиническую практику. Противопоказанием, на наш взгляд, являются выраженный атеросклероз и наличие инфицированных ран в зоне предполагаемой катетеризации.

5.3.2. Хирургическое лечение артритов крупных суставов

Лечение гнойных осложнений травм крупных суставов принципиально не отличается от лечения остеомиелитов — основой лечения является хирургическая санация очага, однако довольно сложно определить сроки и объем вмешательства. Выбор хирургической тактики зависит от правильной диагностики стадии воспалительного процесса в суставе. Так, если при серозно-фибринозных артритах возможно эффективное консервативное лечение, то при гнойных артритах и остеоартритах только оперативное вмешательство может привести к успешному исходу лечения. При хирургической санации гнойных артритов необходимо учитывать сложность строения суставов, имеющих синовиальную, хрящевую и костную ткани, содержащих в своей полости синовиальную жидкость и имеющих развитую сеть кровеносных сосудов. Принципиальные различия в анатомическом строении, их неравноценная функциональная значимость определяют различие в подходах к лечению. Оперативные доступы при гнойных заболеваниях должны обеспечить не только наименее травматичное обнажение гнойного очага, но также и хороший отток экссудата в послеоперационном периоде. Огромное значение имеет и послеоперационное ведение санированного сустава.

Лечение гнойных кокситов

Основные методы хирургического лечения гнойных артритов выработаны в период Великой Отечественной войны — это артротомии, секвестрэктомии, резекции суставов и экзартикуляции [Каплан А.В., Корнилов Б.П., 1953]. Артротомии тазобедренного сустава не оправдали себя. После артротомии воспалительный процесс зачастую не только не затихал, но и продолжал нарастать, развивались гнойные затеки, генерализация процесса. Наиболее часто проводились резекции тазобедренного сустава. Эта операция оказалась наиболее оправданной, так как более тяжелую операцию — экзартикуляцию — раненые часто не могли перенести из-за тяжести состояния.

Наш опыт лечения гнойных кокситов совпадает с подобными утверждениями. Лишь в одном случае — при наличии серозно-фибринозного артрита — нам удалось купировать процесс консервативными методами, в остальных пришлось прибегнуть к обширным санирующим операциям.

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

Известно множество хирургических доступов к тазобедренному суставу, однако не все они позволяют добиться достаточной ревизии. На наш взгляд, наиболее эффективным оказался следующий: разрез начинается от передней верхней ости подвздошной кости, направленный кзади огибает сверху и сзади большой вертел и спускается по наружной поверхности бедра до 10–12 см. Далее рассекаются в поперечном направлении фасция ягодичной мышцы, задний отдел средней ягодичной мышцы, грушевидная, близнецовая и внутренняя запирательная. Подобный доступ позволяет провести тщательную ревизию сустава и окружающих тканей, выявить имеющиеся гнойные затеки. При необходимости при продолжении этого доступа можно провести резекцию тазовых костей при их поражении. Пересечение мышечного массива, прикрепляющегося к большому вертелу, позволяет создать хороший отток раневого экссудата. После выполнения доступа считаем обязательным вывихивание бедра и проведение тщательной ревизии головки бедра и впадины сустава. Во всех случаях наблюдалось поражение головки бедра. Мы убедились, что без удаления металлических конструкций хирургическая санация не эффективна.

Рис. 5.6. *Этапная фистулография пациента с гнойным кокситом после санирующей операции.*

Послеоперационное ведение пациентов — важный этап лечения. Всем больным проводилось ирригационно-аспирационное дренирование, которое в среднем продолжалось 25 ± 3,7 сут (рис. 5.6). Серьезные сложности представляет послеоперационная иммобилизация. Считаем, что кокситная повязка для ранней фиксации не пригодна, так невозможно адекватно проводить дренирование ран, контролировать раневой процесс. Наиболее приемлемым способом фиксации является скелетное вытяжение, которое устраняет вышеперечисленные недостатки. Однако у больных, находящихся на длительной ИВЛ, скелетное вытяжение также не решает задач ухода за больными. В таких случаях применяется остеосинтез аппаратами внешней фиксации. Базовые опоры монтируются на стержнях, введенных в таз.

Лечение артритов коленного сустава

Артриты коленных суставов также представляют серьезную проблему. Это обусловлено тем, что он самый большой по объему, и развившийся в суставе процесс достаточно быстро вызывает интоксикацию из-за большой площади всасывания токсинов через синовиальную оболочку. Кроме того,

5.3. Treatment of pyogenic complications of extremity injuries

по частоте артриты суставов уступают лишь гнойным процессам голеностопного сустава. В отличие от артритов тазобедренного сустава в лечении гонитов часто бывают эффективны консервативные методы. Это объясняется тем, что сустав наиболее «доступен» для пункции и последующего промывания. Консервативное лечение гонитов можно разделить на два метода. Это пункционное промывание сустава с последующим введением в сустав антибиотиков и дренирование сустава с активной аспирацией экссудата. Пункции проводятся 2 раза в сутки с обильным (до 3 л) промыванием и введением внутрисуставно растворов антибиотиков. Конечность фиксируется гипсовой шиной. Пункции проводятся на протяжении 3–4 сут. При положительной динамике, которая заключается в уменьшении интоксикации, уменьшении количества экссудата лечение продолжается до купирования процесса. Это отмечается, как правило, через 7–8 сут.

Если динамики воспаления не отмечается, то используются оперативные методы дренирования. Закрытое дренирование сустава может быть использовано при серозно-фибринозных процессах и ранних стадиях гнойного артрита. Сустав дренируется 1–2 трубками, которые вводятся либо с помощью троакара, либо через небольшие разрезы (рис. 5.7). Обязательными являются активный ирригационный дренаж, который осуществляется постоянным введением через трубку растворов антисептиков, и активная аспирация с помощью отсосов. Однако следует отметить, что этот метод не эффективен при распространенных гнойных процессах и остеоартритах.

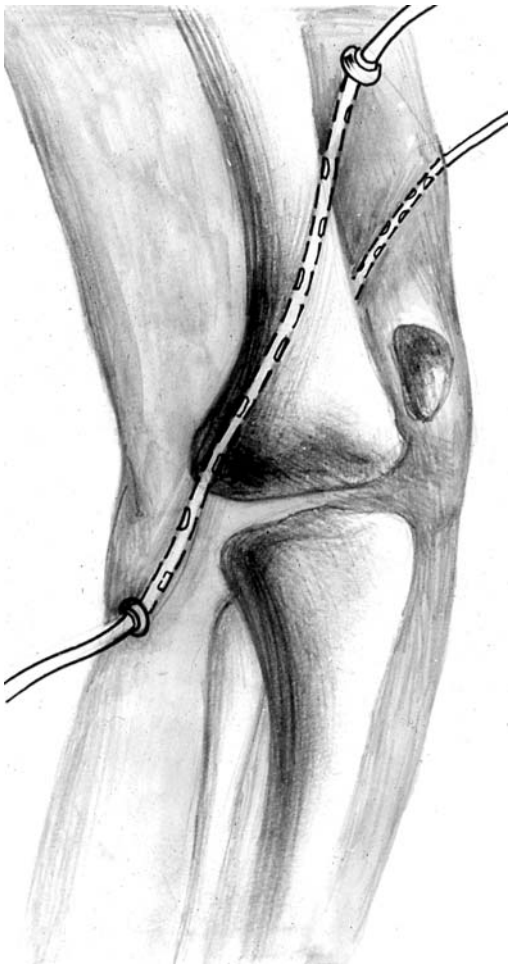


Рис. 5.7. Схема дренирования коленного сустава.

Необходимо отметить такой метод лечения гнойных артритов, как артроскопическая санация сустава при гнойных артритах. Эндоскопия позволяет визуально оценить состояние внутрисуставных тканей, подвести отсос непосредственно в места скопления гноя, провести кюретаж измененных участков синовиальной оболочки. Мы обладаем опытом лечения 13 пациентов с гнойными артритами подобным методом. Артроскопия проводилась под проводниковой анестезией под жгутом. После отсасывания экссудата сустав обильно промывался, после чего проводилась его ревизия. Во всех случаях была выявлена гипертрофированная синовиальная оболочка, покрытая налетом фибрина. Фибрин, как правило, достаточно плотно был подпаян, что вызывало определенные технические трудности

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей

при кюретаже сустава. Больше всего были изменены ткани в области флангов. После механического удаления пораженных тканей проводилось промывание сустава физиологическим раствором в объеме до 10 л. Применение такого большого количества жидкости диктовалось необходимостью удаления всех некротических тканей. Затем снимался жгут и проводился повторный лаваж сустава охлажденным физиологическим раствором для получения гемостаза. С этой целью использовалось до 3 л жидкости. Через сутки проводилась повторная артроскопия по той же схеме. В одном случае пришлось прибегнуть к трехкратной эндоскопической санации. У всех пациентов достигнуто купирование гнойного процесса за 4—5 сут. Наш небольшой опыт не позволяет делать выводов по применению артроскопической санации, однако при правильных показаниях она, несомненно, имеет право на внедрение в более широкую практику.

При распространенных гнойных артритах и остеоартритах основной метод лечения — оперативный. Ранее операцией выбора при гнойных поражениях сустава считалась артротомия с широким рассечением и дренированием суставов. Но вскрытие сустава, создавая отток гнойного содержимого, не устраняет основной субстрат воспаления, который располагается в синовиальной оболочке. При синовэктомии коленного сустава большое значение имеют выбор доступа, объем иссечения оболочки, особенности дренирования и ушивания раны, способы послеоперационной фиксации сустава. Доступы должны обеспечить достаточный обзор, но быть, по возможности, менее травматичными. Такие противоречивые задачи не всегда удается совместить. С нашей точки зрения, парапателлярные доступы типа разреза Пайра позволяют обеспечить возможность ревизии и манипуляций на суставных структурах. Обязательным компонентом является вывихивание надколенника.

Операция проводится под общим обезболиванием под жгутом. Перед ее началом в полость сустава через свищ или пункционным способом вводится раствор бриллиантового зеленого, который позволяет оценить уровень распространения гноя (рис. 5.8, см. вклейку). Доступ расширенный парапателлярный. Надколенник вывихивается кнаружи, и проводится субтотальная синовэктомия. Пораженные мениски и связки иссекаются. После обильного промывания полости сустава оценивается состояние хряща. Если хрящевая ткань жизнеспособна, то объем операции не расширяется. Если есть гнойное поражение хряща и подлежащей костной ткани, то необходимо проводить резекцию суставных концов. При невыраженных гнойных процессах резекция может быть отграничена субхондральным слоем, при распространенных поражениях кости проводится расширенная резекция метафизарных участков. После повторного промывания полости раны по возможности дренируются и ушиваются. Мы предпочитаем дренирование двумя продольными трубками, проведенными через боковые фланги (рис. 5.9, см. вклейку).

В послеоперационном периоде важны способы фиксации. Мы придерживаемся следующей тактики: если сохранены костные структуры, то конечность укладывается на шину Беллера, и в послеоперационном периоде проводится ЛФК с целью сохранения движений в суставе. У части больных ЛФК выполнялась с помощью автоматической шины, на которой, возможно, задавались угол и скорость сгибания. Пассивные движения проводи-

лись практически в круглосуточном режиме. Задаваемый угол сгибания достигал 90°. Скорость сгибания задавалась индивидуально, с учетом выраженности болевого синдрома. Ранние движения значительно снижали послеоперационные боли и позволяли достигать в последующем удовлетворительных функциональных результатов.

Если во время операции осуществлялась резекция суставных концов, то сразу же проводится чрескостная фиксация аппаратами различной компоновки. При небольших резекциях (до 3–4 см) одномоментно проводится компрессия отломков, при более обширных резекциях компоновка аппарата такова, что сохраняется дефект-диастаз между отломками, который обязательно дренируется дополнительными трубками.

Сроки купирования процесса после операций без резекции костной ткани составили в наших наблюдениях 20,7 ± 4,5 сут. При поражении костных структур средний объем резекции составил 5,3 см, сроки купирования воспаления — 32,2 ± 7,1 сут.

Лечение артритов голеностопного сустава

Артриты голеностопного сустава занимают первое место среди артритов крупных суставов. Это объясняется как частотой повреждения дистальных отделов нижних конечностей, так и тем, что сустав наименее окружен мягкими тканями, и состояние кровоснабжения ниже по сравнению с другими участками. Под нашим наблюдением находились 108 пациентов с гнойными артритами, осложнившими травмы конечностей или развившимися после оперативных вмешательств по поводу тяжелых травм.

В лечении этой категории больных мы исходили из положения, что излечение гнойного процесса не позволяет восстановить функцию сустава, а сохраняющиеся боли и ограничения движений заставляют проводить повторные оперативные вмешательства. Вместе с тем артродезирование голеностопного сустава не является «калечащей» операцией, так как отсутствие движения в голеностопном суставе частично компенсируется движениями в других суставах стопы, поэтому мы считаем целесообразным сочетание санирующей операции с артродезированием. Объем хирургической санации зависел от объема поражения, а компоновка аппарата — от объема резекции костных структур (рис. 5.10, см. вклейку).

Средний объем резекции составил 3,8 ± 1,4 см, сроки купирования воспаления — 25 ± 2,9 сут.

Методы антибактериальной терапии при артритах крупных суставов

Антибактериальная терапия при артритах крупных суставов нижних конечностей практически не отличалась от вышеописанных методов при лечении остеомиелитов конечностей. Использовались, как правило, катетеризации артерий с длительной внутриартериальной инфузией. При гнойных процессах тазобедренного сустава проводилась катетеризация грудного отдела аорты через бедренную артерию здоровой конечности. Сроки инфузии составили 13,6 ± 3,5 сут.

5.4. Восстановительное лечение

После радикальной санации остеомиелитических очагов или резекций суставов часто приходится сталкиваться с другой серьезной проблемой — восстановлением опороспособности конечностей, заключающейся в анатомическом и функциональном восстановлении сегментов. Эта задача достаточно сложна и была практически неразрешима до внедрения в практику методов чрескостного остеосинтеза. Трудности, связанные с восстановлением целостности сегмента после обширных резекций, значительно уменьшились после открытия Г.А. Илизаровым общебиологического свойства тканей отвечать на возникающее в них дозированное напряжение регенерацией и ростом. Применение дозированного напряжения растяжения позволяет управлять восстановительными и формообразовательными процессами при возмещении костной и мягких тканей. Благодаря этому появилась возможность высокоэффективной реабилитации больных с обширными дефектами длинных трубчатых костей, считавшихся ранее трудноизлечимыми. Для замещения диафизарных дефектов трубчатых костей используется ряд методик, основанных на способах чрескостного остеосинтеза. В процессе работы мы выделили три группы больных по способам восстановительного лечения:

1) компрессионный остеосинтез;

2) замещение дефекта за счет удлинения одного или обоих отломков (билокальный или трилокальный остеосинтез);

3) замещение дефекта за счет утолщения малоберцовой кости.

Первые два способа могут быть использованы как на бедре, так и на голени.

Компрессионный остеосинтез

Показаниями для проведения этого метода служат дефекты до 3 см. Мы исходим из того, что, во-первых, при таком укорочении сегмента не страдает биомеханика ходьбы, и укорочение может быть компенсировано за счет применения стелек и вкладышей в обувь, во-вторых, при укорочении до 3 см не страдает кровоснабжение сегмента из-за перегибов сосудов. Такой метод замещения дефектов проводится для того, чтобы за счет компрессии уменьшить раневую поверхность.

Компрессия начинается в различные сроки в зависимости от состояния мягких тканей. Если удается ушить рану с ее дренированием, то компрессия начинается после удаления дренажной трубки, если после хирургической санации полностью ушить ее не удается, то компрессия в зоне дефекта начинается непосредственно после операции. До купирования воспалительного процесса нецелесообразно стыковать отломки до полной адаптации, чтобы создать возможности для оттока. Обязательным условием для выполнения компрессии должно быть нарушение целостности малоберцовой кости, поэтому при сросшихся переломах во время санирующей операции необходимо проводить остеотомию или резекцию малоберцовой кости. Темп компрессии (2–3 мм в сутки) определяется по ощущениям больного. Если после компрессии кость укорачивается более чем на 3 см, то необходима коррекция длины оперативным путем.

5.4. Rehabilitation

Замещение дефекта путем удлинения одного из отломков

Замещение дефекта путем удлинения одного из отломков — достаточно изученная и широко применяемая методика. Показаниями являются дефекты костей с конгруэнтными концами отломков, чтобы при последующей компрессии зона контакта составила не менее 2/3 площади отломков. Значение имеют сроки проведения кортикотомии отломков для последующей дистракции. Мнения здесь самые разные. Одни авторы предлагают проводить кортикотомию только после заживления всех ран и свищей, другие говорят о целесообразности выжидания не менее года после купирования процесса. Мы считаем, что необходимо ориентироваться на динамику раневого процесса. Если удается полностью закрыть рану, а уровень остеотомии находится вне зоны раны, то проводить остеотомию можно в один этап с санирующей операцией. Если сохраняется рана, то критерием для начала замещения дефекта служит ее состояние. Наличие гранулирующих ран без обильного гнойного отделяемого вне зоны остеотомии или трофических язв не являются противопоказанием для кортикотомии. Сроки от санирующей операции до кортикотомии составили в наших наблюдениях 12,3 ± 2,4 сут.

Уровень проведения остеотомии определяется локализацией дефекта и состоянием мягких тканей. Пересечение кости в метафизарных или эпиметафизарных отделах предпочтительнее, так как формирующийся дистракционный регенерат — более полноценный из-за лучшего кровоснабжения. Однако на практике не всегда часто удается провести остеотомию на уровне проксимального метафиза (недостаточная длина фрагмента, наличие ран в проксимальном отделе и т.д.), поэтому основными критериями для определения уровня являются отсутствие очага инфекции в зоне предполагаемой остеотомии, достаточный размер того отломка, остеотомию которого намечено проводить.

Говоря об остеотомии кости, необходимо учитывать источник кровоснабжения. В кровоснабжении и регенераторных процессах большую роль играют надкостница и костный мозг. Известно, что костный мозг при его сохранности в условиях покоя и полноценного кровоснабжения обладает способностью продуцировать костную ткань, поэтому для проведения остеотомии используется щадящий способ, называемый кортикотомией. Суть его заключается в том, что из небольшого доступа узким долотом пересекаются только кортикальные пластинки, а затем проводится остеоклазия путем поворота смежных колей после предварительного снятия стоек. При таком способе сохраняются сосуды, питающие костный мозг, что улучшает способность остеорепарации.

Время начала дистракции определяется уровнем кортикотомии. Если она проводится в метафизарной части, то дистракция начинается на 6–7-е сутки, если кортикотомия выполняется на уровне диафиза, то на 8–10-е сутки. Темп дистракции не превышает 1 мм в сутки, однако часто приходится уменьшать до 0,5 мм в сутки. Здесь мы руководствуемся ощущениями больного, так как при выраженных рубцовых процессах могут возникать нейротрофические и сосудистые нарушения, приводящие к болевому синдрому.

Дистракцию можно проводить двумя способами: с помощью спиц с упорными площадками, проведенными в косом направлении и фиксиро-

5.4. Восстановительное лечение

Рис. 5.11. *Фоторентгенограмма больного с дефектом голени.*

Рис. 5.12. *Фоторентгенограмма больного с дефектом голени после окончания дистракции.*

ванными в дистракционных стержнях, так называемыми «вожжами», и с помощью кольца аппарата, в котором фиксировались перекрещивающиеся спицы. Недостатками первой методики является то, что не удается стабилизировать смещаемый фрагмент. Это приводит к неприятным субъективным ощущениям больного. Кроме того, при этом способе дистракции нередко происходят смещения фрагмента, что заставляет проводить дополнительную репозицию.

Второй способ применяется более часто. Чтобы избежать смещения дистрагируемого отломка, необходимо создание достаточного плеча рычага, для чего проводится дополнительная спица в консольных приставках. При достаточной длине смещаемого фрагмента целесообразно крепить дополнительную спицу в добавочном кольце, а дистракцию проводить парой колец. Этот способ дистракции имеет свой недостаток. Кожа имеет свой резерв растяжения, и при длительной дистракции кожные покровы начинают прорезываться спицами, вызывая боли и создавая раны, которые могут быть дополнительным источником инфекции. Чтобы предуп-

Рис. 5.13. *Фоторентгенограмма больного с дефектом голени после окончания лечения.*

5.4. Rehabilitation

редить эти явления через каждые 3–4 см дистракции, спицы перепроводятся с созданием запаса кожных покровов.

Чтобы уменьшить время периода дистракции, проводится кортикотомия на двух уровнях с последующей дистракцией двух промежуточных фрагментов (полилокальный последовательный дистракционно-компрессионный остеосинтез). Показаниями к этому виду остеосинтеза являлись дефекты в средней трети голени при достаточной длине обоих отломков и дефекты коленного сустава (рис. 5.11–5.13).

Замещение дефектов путем удлинения отломков — наиболее часто выполняемая операция. В наших наблюдениях она выполнена у 106 пациентов с диафизарными дефектами голени и у 25 с диафизарными дефектами бедра.

Замещение дефектов за счет утолщения малоберцовой кости

Использование малоберцовой кости в качестве пластического материала для замещения дефектов большеберцовой известно очень давно. Достаточно вспомнить классические операции Гана и их модификации или обходное полисиностозирование. Однако они рассчитаны на то, что произойдет гипертрофия малоберцовой кости в процессе нагрузки, т.е. этот процесс не управляемый. Создать возможность управлять остеогенезом малоберцовой кости позволил способ, предложенный Г.А. Илизаровым, который заключается в продольном отщеплении малоберцовой кости и утолщении ее с созданием в последующем межберцового синостоза.

Рис. 5.14. *Фоторентгенограмма больного с дефектом голени.*

Рис. 5.15. *Фоторентгенограмма больного с дефектом голени на этапе дистракции.*

5.4. Восстановительное лечение

Технически этот метод заключается в том, что узкими долотами проводится продольный отщеп малоберцовой кости, соответствующий размеру дефекта большеберцовой. Через отщепленный фрагмент вставляются спицы с упорной площадкой, с помощью которых проводится дозированная дистракция в зону дефекта. Показаниями для этого способа служат обширные дефекты диафизарной части большеберцовой кости. Обязательными условиями являются целостность или гипертрофия малоберцовой кости и отсутствие воспалительных и рубцовых изменений в зоне отщепа. Этот метод применен нами у 8 больных с дефектами голени от 17 до 25 см (в среднем 20,2 см). Темп дистракции составляет 0,5 мм в сутки. В процессе дистракции приходится менять направление тяги, чтобы придать лучшую форму регенерату. Средний срок лечения этих пациентов — 20,2 ± 6,2 мес (рис. 5.14–5.16).

Рис. 5.16. *Фоторентгенограмма после замещения дефекта.*

Восстановительное лечение больных, перенесших гнойные артриты тазобедренного сустава

Последствия гнойных кокситов — это почти всегда анкилоз сустава или неопорное бедро. И если анкилоз сустава позволяет сохранить опороспособность конечности, то дефекты проксимального отдела бедра — трудно разрешимая проблема. Предложено много оперативных методик, однако часть из них сохранили лишь свое историческое значение. Использование различного вида трансплантатов таит в себе огромный риск повторного нагноения, поэтому могут применяться по очень строгим показаниям. Считаем, что целесообразно использовать в качестве пластического материала сохранившиеся костные образования проксимального отдела бедра. Таким пластическим материалом могут выступать остатки шейки, большой вертел. Известны операции, которые основаны на пересечении большого вертела и создании дополнительных точек опоры, внедрении во впадину большого или отсеченного малого вертела. Операции, основанные на внедрении остатков шейки бедра, эффективны при значительной длине остав-

5.4. Rehabilitation

Рис. 5.17. Фоторентгенограмма больного после резекции головки бедра.

шейся шейки. Однако эти операции, как правило, сопровождаются значительными укорочениями конечностей, что требует затем дополнительных коррекций.

Наиболее эффективны реконструктивные операции с использованием методов чрескостного остеосинтеза. Реконструкция проксимального отдела бедра по Г.А. Илизарову позволяет не только создать дополнительную точку или плоскость опоры, но и компенсировать укорочение. Такие операции выполнялись при сохраненной шейке. При дефектах проксимального отдела более 10 см удлиняется бедро. И лишь одной пациентке проведено эндопротезирование тазобедренного сустава (через 1,5 года после купирования гнойного процесса).

Необходимо отметить, что у большинства больных восстановительное лечение проводилось без использования реконструктивных операций. Фиксация сустава после санации аппаратами внешней фиксации или тазобедренными повязками в течение 2—3 мес приводит к образованию плотных рубцов, оссификатов, которые позволяют давать дозированную нагрузку на конечность. Укорочение компенсируется либо обувью, либо удлинением бедра в последующем (рис. 5.17).

Восстановительное лечение больных, перенесших артриты коленного сустава

Выбор лечения после перенесенных гнойных гонитов зависит от объема поражения и характера санирующей операции. Если во время санирующей операции проводились вмешательства только на мягких тканях (синовэктомия, дренирование) и нет дефекта костных структур, то задачей лечения является восстановление движений в суставе. Мы считаем, что использование фиксирующих гипсовых повязок возможно только в первые дни после санации для купирования болевого синдрома. Затем для разработки используется автоматическая шина, описанная выше.

После резекций по поводу остеоартритов образуются дефекты суставных концов. Для создания опороспособности проводится артродезирование сустава, при дефектах до 3 см — первичное артродезирование, при более обширных резекциях — би- или полилокальный остеосинтез, аналогичный методикам при замещении диафизарных дефектов.

5.4. Восстановительное лечение

Восстановительное лечение больных, перенесших артриты голеностопного сустава

Восстановление движений в голеностопном суставе после перенесенного инфекционного процесса всегда безуспешно. Выраженная контрактура в порочном положении и болевой синдром резко снижают опороспособность конечности, поэтому восстановление опороспособности — основная задача реабилитации больных.

Основным методом формирования костного анкилоза является чрескостный остеосинтез. Используются компрессионные и билокальные методики. Принцип выбора не отличается от методов при диафизарных дефектах голени.

Сроки восстановительного лечения

При анализе результатов лечения больных с гнойными осложнениями травм костей и суставов можно сделать вывод, что продолжительность лечения зависит от сроков восстановительного этапа. Если купирование гнойного процесса после санации распространенного очага занимает от 14 до 90 дней (в среднем 27,7 ± 7,1 сут), то восстановительный период затягивается на месяцы. Наибольшие сроки лечения имеют методики, связанные с дистракцией фрагментов для восстановления дефектов. Лечение этих групп больных можно условно разделить на два периода: дистракции остеотомированного фрагмента и стабилизации, в котором происходят сращение отломков и компактизация дистракционного регенерата до такой степени, чтобы он мог выдерживать осевую нагрузку.

Если длительность первого периода целиком зависела от размера дефекта, так как темп дистракции оставался постоянным, то длительность второго периода — не только от размеров дефекта, но и от состояния кровообращения окружающих тканей, репаративных возможностей организма. В литературе имеются самые разнообразные сообщения о сроках периода фиксации, но практически все авторы отмечают, что длительность его в большей степени зависит от сроков компактизации регенерата.

Важным моментом при определении сроков фиксации является контроль над оссификацией регенерата. Для этого нами использовались как точные современные методы определения оптической плотности по КТ, так и более доступные, основанные на использовании определения плотности по рентгенограммам с помощью фотоэкспонометра. На основании изучения динамики созревания дистракционного регенерата больные были разделены на три группы:

— с дефектами до 5 см. Сроки фиксации в аппарате у них составили 28,5 ± 1,5 сут на каждый сантиметр дефекта;

— с дефектами 5–10 см. Сроки фиксации у них составили 36,2 ± 1,6 сут на каждый сантиметр дефекта;

— с дефектами более 10 см. Выявить закономерность у этих пациентов не удалось, так как при обширных дефектах зачастую наблюдается затухание репаративных процессов, и сроки оссификации резко замедляются.

Мы в своей практике пришли к схеме, когда дефекты более 10 см замещаются в два этапа (по 5–7 см за один этап).

Таким образом, восстановительное лечение опорной и двигательной функции конечностей у больных, перенесших гнойно-воспалительный процесс в костях и суставах, является заключительным этапом комплексного лечения. Методы восстановительного лечения связаны, как правило, с методиками чрескостного остеосинтеза, который позволяет не только стабилизировать сегменты, но и замещать дефекты костей и суставов. Выбор метода восстановления зависит от распространенности процесса и объема санирующей операции.

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

5.5.1. Определение очередности выполнения оперативных вмешательств

Одним из наиболее острых и спорных вопросов при лечении политравмы является вопрос об оперативном лечении. Он включает в себя несколько проблем: показания к операциям, их объем, сроки проведения и условия для их проведения. В последние два десятилетия сформировалась и прочно вошла в практическую деятельность концепция травматической болезни. Несмотря на некоторые различия в определении этой концепции, большинство исследователей пришли к выводу, что это комплекс специфических проявлений, который развивается в ответ на тяжелую травму. Тяжесть проявлений болезни зависит от уровня несоответствия между шокогенностью травмы и качеством оказания помощи. Одной из основ лечения должно быть восстановление целостности организма, что зачастую требует оперативного вмешательства. В последнее время практически все исследователи пришли к мнению, что оперативное лечение определенных повреждений при политравме должно проводиться как можно раньше, однако вызывают разногласие характер этих повреждений и сроки проведения операций.

Предложено множество классификаций оперативных вмешательств по срокам их выполнения, но единой до сих пор не принято. Так, оперативные вмешательства предлагается разделять на экстренные операции, срочные 1-й очереди и срочные 2-й очереди. Широко известна лечебная стратегия G. Wolff, в которой выделяется пять фаз лечения политравмы, где второй фазой значится первая операционная, а четвертой — вторая операционная [Wolff G., 1978]. Некоторые авторы выделяют три типа операций: 1 — экстренные, которые выполняются в первые 2 ч; 2 — срочные — 3–6 ч; 3 — ранние, проводимые после выведения пациента из шока.

Таким образом, авторы классификаций отражают свой взгляд на хирургическую тактику, исходя из концепций травматической болезни. Эти взгляды опираются на стратегию хирургической реанимации, которая заключается в том, что хирургические вмешательства должны решаться в процессе реанимации и носить опережающий характер в плане развития проявлений травматической болезни. Сами операции являются противошоковыми мероприятиями, несмотря на дополнительную травму. Идеальный вариант — такая ситуация, когда все повреждения восстановлены при поступлении во время начальных периодов политравмы, однако на практике, как правило, прихо-

дится сталкиваться с ситуациями, когда те или иные повреждения невозможно восстановить хирургическим путем из-за тяжести состояния.

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

Если в отношении абдоминальных, торакальных и черепно-мозговых травм, где промедление приводит к гибели пациента, тактика определена, то в отношении лечения травм опорно-двигательной системы остается много нерешенного. В таких ситуациях очень важно определить очередность и сроки проведения хирургических вмешательств. Перспективным направлением в этом плане является объективизация данных с помощью различных прогностических таблиц и шкал для определения тактики лечения.

Наиболее известна и распространена в нашей стране схема лечения, предложенная в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Эта тактика основывается на определении индекса $\pm T$, где $+T$ — длительность периода нестабильной гемодинамики после травмы (шока) у выживших, ч, а $-T$ — продолжительность жизни у впоследствии погибших. Этот показатель позволяет определить вероятный исход шокогенной травмы и определяется в результате многофакторного регрессионного анализа на основании возраста пострадавшего, частоты пульса, показателей систолического АД и тяжести повреждений, в баллах, которая оценивается по таблице [Цибин Ю.Н., 1980]. На основании прогностических таблиц выделяется три группы больных, которым можно проводить те или иные манипуляции. Безусловно, такая схема обладает достаточно высокой степенью объективности, однако, на наш взгляд, у нее есть серьезный недостаток. Если у пациента прогнозируется неблагоприятный результат, то операции по поводу травм опорно-двигательной системы не рекомендуется проводить, хотя ранняя стабилизация таких травм, как нестабильные переломы таза и переломы бедер являются противошоковыми мероприятиями и способны изменить прогноз в лучшую сторону. Нам представляется целесообразным такой подход к проведению операций у больных с политравмой, когда выделяется две группы операций в остром периоде политравмы.

1. Неотложные, т.е. те, которые «нельзя не делать». К ним мы относим операции, проводимые по поводу травмы органов брюшной полости, при продолжающемся кровотечении в грудной полости, при компрессии головного и спинного мозга. К неотложным мы также относим операции по поводу переломов бедер, нестабильных повреждений таза, открытых диафизарных переломов длинных трубчатых костей и переломов плеча и ключицы в сочетании со множественными переломами ребер, размозжений сегментов, их отрывов.

2. Отсроченные, т.е. те операции, которые тоже необходимо проводить, но они могут быть отложены на какое-то время. К таким операциям мы относим остеосинтез закрытых диафизарных переломов плеча, голени, предплечья, внутрисуставных переломов, переломов костей кисти и стопы со смещением.

Выделение к неотложным операций по поводу нестабильных повреждений таза и переломов бедер объясняется тем, что кровотечение в этих областях достигает 2–3 л, а стабилизация переломов позволяет остановить либо значительно уменьшить кровопотерю и снизить риск развития жировой эмболии. Открытые переломы являются источником инфицирования, вероятность которого возрастает при тяжелой травме, поэтому необходимо

5.5. Prevention of pyogenic complications of musculoskeletal injuries

проводить полноценную ПХО и стабилизацию поврежденных сегментов. Известно, что тяжелая множественная или сочетанная травма зачастую (до 30 %) сопровождается таким грозным осложнением, как респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), что наиболее часто бывает при сочетанной травме груди. Восстановление нормальной экскурсии грудной клетки является основным механизмом профилактики и лечения РДСВ, поэтому применение фиксирующих гипсовых повязок с захватом грудной клетки при переломах плеча и ключицы недопустимо — этим обусловлена необходимость фиксации этих сегментов по неотложным показаниям.

Отдельно мы выделяем те операции, непроведение которых не влияет на тяжесть состояния пострадавшего. К таким операциям относятся все реконструктивные и косметические вмешательства, которые могут быть проведены практически в любое время после стабилизации больного, т.е. в более поздних периодах травматической болезни.

Понятно, что грань между неотложными и отсроченными операциями очень нечеткая и именно здесь наиболее часто приходится встречаться с тактическими затруднениями, поэтому мы начинаем проведение операций последовательно, ориентируясь на динамику состояния пострадавшего. Если в ходе лечения больного показатели систолического АД стабилизируются на уровне не ниже 90 мм рт. ст., пульс не выше 100 уд/мин, гематокрит 25 %, индекс Алговера не превышает 1,2 и у больного в ходе лечения получен диурез, то можно проводить все необходимые оперативные вмешательства. Такая клиническая картина, как правило, соответствует картине травматического шока I–II степени. Если показатели АД ниже 90 мм рт. ст., индекс Алговера более 1,2, то проводятся только неотложные операции, которые перечислены выше. Сначала проводятся операции, отнесенные к неотложным, причем при нескольких повреждениях, которые можно назвать доминирующими, проводятся одновременные вмешательства двумя бригадами. Обязательным условием для проведения подобных вмешательств является качественное анестезиологическое обеспечение и адекватное восполнение кровопотери, для чего нами используется сепаратор для интраоперационного сбора и реинфузии крови DIDECO-Compact A. Если имеется положительная динамика состояния больного, то проводятся остальные операции, отнесенные к отсроченным. Если состояние остается нестабильным, то эти операции проводятся в последующих периодах. Возможность их проведения оценивается по динамике состояния, оцениваемой по шкале APACHE III [Knaus W.A. et al., 1985].

Исходя из анализа результатов лечения, нами разработаны алгоритмы лечения тех повреждений, которые мы относим к неотложным оперативным вмешательствам.

5.5.2. Лечение переломов таза

Лечение повреждений таза представляет собой достаточно трудную задачу по многим причинам. Во-первых, переломы таза являются шокогенной травмой и несут непосредственную угрозу для жизни. Во-вторых, из-за наличия большого количества мощных мышц, составляющих тазовый пояс и действующих в разных направлениях, очень тяжело осуществить репозицию

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

и фиксацию поврежденных отломков, что в последующем негативно сказывается на функциональных результатах. До сих пор среди травматологов нет единого мнения в отношении способов лечения переломов таза. Среди публикаций можно встретить полярные мнения: от полного неприятия хирургических методов до активной тактики в остром периоде. Судя по данным литературы, пока в нашей стране наиболее распространен консервативный метод, и многие авторы лишь пытаются как-то совершенствовать способы репозиции с помощью различных способов вытяжения. Однако отрицательные моменты консервативного лечения очевидны — это и сниженная мобильность больного, что может приводить к возникновению осложнений со стороны легких (пневмония, респираторный дистресс-синдром), и сложности, связанные с уходом за пациентом, что зачастую осложняется пролежнями. При множественной или сочетанной травме эти проблемы значительно обостряются, особенно если больной находится на аппаратном дыхании.

В последнее время все большее распространение получают оперативные методы лечения, которые позволяют стабилизировать переломы, выступая тем самым в качестве противошоковых мероприятий. Мы в своей работе предлагаем использовать алгоритм действий, который основывается на двух показателях — тяжести повреждения и тяжести общего состояния пациента. Для оценки тяжести мы ориентировались на степень шока, т.е. уровень стабильности витальных функций организма (гемодинамических показателей и адекватность оксигенации тканей). Условно компенсированным состоянием мы считаем I и II степени шока, когда шок еще имеет приспособительный компенсаторный характер. Нестабильным, или декомпенсированным, состоянием мы считаем III и IV степени шока, когда шок является патологическим состоянием, приводящим к нарушению витальных функций. Тяжесть повреждения оценивали, используя результаты лучевой диагностики по приведенной выше классификации. Основополагающими принципами при определении хирургической тактики мы считаем следующие:

— к операциям по поводу нестабильных переломов таза необходимо относиться как к противошоковым мероприятиям, т.е. проводить жесткую фиксацию в ранние сроки. Этот принцип основывается на том, что фиксация отломков снижает болевую эфферентацию и позволяет остановить или уменьшить кровотечение, которое, как известно, при переломах таза достигает 2—3 л;

— к нестабильным переломам таза необходимо относиться как к внутрисуставным переломам, т.е. достигать максимально точной репозиции отломков. Этот принцип определяется тем фактом, что центр тяжести тела располагается приблизительно на уровне 2-го крестцового позвонка и малейшие несоответствия в последующем приведут к нарушению статико-динамической функции опорно-двигательной системы.

При компенсированном состоянии, т.е. при шоке I—II степени возможна реализация обоих принципов одновременно. В этих случаях мы определяем способ оперативного лечения, ориентируясь на тяжесть повреждения таза. При нестабильном состоянии, т.е. при шоке III—IV степени, определяющим моментом является тяжесть состояния, т.е. целесообразно сначала проводить стабилизацию отломков, а затем, при необходимости, достигать точной репозиции (рис. 5.18).

5.5. Prevention of pyogenic complications of musculoskeletal injuries

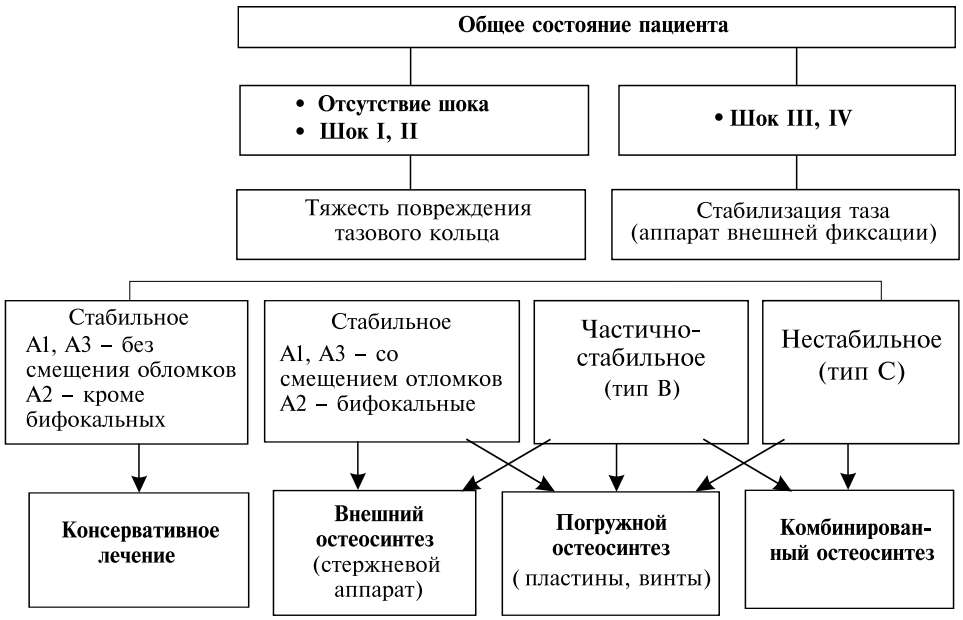


Рис. 5.18. *Схема лечения больных с повреждением тазового кольца при политравме.*

Для жесткой фиксации «нестабильного» таза возможно применение стержневых аппаратов. Для точной репозиции отломков зачастую приходится применять погружные методы остеосинтеза либо сочетание погружных методов с внеочаговыми, особенно при переломах, проходящих через вертлужную впадину, поэтому предлагаемый алгоритм позволяет выбрать еще и способ остеосинтеза в зависимости от тяжести повреждения. Безусловно, такая схема лечения переломов таза является схематичной, так как многие переломы не похожи друг на друга и подход к ним должен быть «индивидуальным».

Внешний остеосинтез

Несмотря на то, что различные конструкции аппаратов для лечения переломов таза известны давно, настоящее широкое распространение метод чрескостного остеосинтеза для этой патологии получил лишь в последние два десятилетия благодаря его малой травматичности, противошоковому эффекту, который развивается из-за быстрой стабилизации отломков и уменьшения объема малого таза, что обеспечивает тампонаду полости таза и остановку кровотечения. Также этот метод способствует ранней мобилизации пациентов. Все известные аппараты можно разделить на две группы, в зависимости от вида имплантируемой конструкции: 1 — спицевые, 2 — стержневые. Спицевые, несмотря на их меньшую травматичность, обладают такими недостатками, как сложность проведения спиц, громоздкость конструкции, меньшая жесткость. Стержневые аппараты лишены этих недостатков, поэтому они получили большее признание. Жесткость стержней позволяет компоновать раму аппарата только спереди, что дает возможность значительно уменьшить громоздкость конструкций, однако из-за того, что поверхностно расположенные подвздошные кости имеют губчатую структу-

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

ру, а компактные кости таза скрыты массивом мягких тканей, стабильность конструкции далеко не всегда оказывается достаточной. На наш взгляд, показаниями к остеосинтезу аппаратами внешней фиксации служат:

— повреждения типа А2 (бифокальные), при которых имеется значительное смещение костных отломков;

— повреждения типа В, С в качестве основного либо предварительного метода стабилизации;

— открытые повреждения таза и/или сочетающиеся с повреждениями мочевыводящих путей или кишечника.

Погружной остеосинтез

Необходимость проведения погружного остеосинтеза диктуется, на наш взгляд, ключевой ролью таза в биомеханике опорно-двигательной системы. Известно, что центр тяжести тела находится на уровне 2-го крестцового позвонка, поэтому функциональное состояние таза сказывается на всей системе. Крестцово-подвздошный сустав и симфиз обеспечивают определенную подвижность и буферную функцию таза. Нарушения, возникающие вследствие травм тазового кольца, особенно в области заднего полукольца, соответствующим образом сказываются во всей биомеханике таза. Исходя из этих позиций, становится понятным тот момент, что репозиция отломков таза должна быть максимально точной, а это зачастую возможно лишь при открытой репозиции. Наибольшее распространение метод получил при фиксации лонного сочленения, разрывов крестцово-подвздошных сочленений и переломов, проходящих через тазобедренный сустав. Предложено много способов фиксации лонного сочленения: металлическими скобками, проволокой, различными синтетическими лентами. Для фиксации задних отделов тазового кольца используются винты, стяжки, металлические пластины.

В нашей клинике для фиксации разрывов лонного сочленения используются металлические компрессионные пластины, позволяющие достигнуть той жесткости фиксации, при которой возможна нагрузка на конечности. Операция проводится из поперечного надлобкового доступа, что позволяет с относительно небольшой травматизацией мягких тканей получить достаточную свободу манипуляций. Для фиксации переломов крестца и разрывов крестцово-подвздошных сочленений используем компрессирующие винты. Предварительный расчет точек введения фиксаторов и нужного угла проводится на основании КТ-исследования. Фиксация задних структур проводится после репозиции и фиксации передних отделов тазового кольца. Еще одним показанием для открытой репозиции служат переломы повздошных костей с выраженным смещением отломков.

Таким образом, показаниями к погружному остеосинтезу служат:

— стабильные повреждения типа А (краевые переломы подвздошной кости с выраженным смещением отломков);

— частично-стабильные повреждения тазового кольца по типу В, самостоятельно или в комбинации с внешним остеосинтезом;

— все нестабильные повреждения типа С, самостоятельно или в комбинации с другими методами;

— сочетание повреждений тазового кольца и вертлужной впадины.

Комбинированный остеосинтез

Комбинированный остеосинтез пока не получил широкого распространения. Упоминания о нем в доступной нам литературе носят лишь единичный характер. С нашей точки зрения, этот метод наиболее обоснован для нестабильных переломов таза. Он сочетает положительные качества погружных способов (точность репозиции) и аппаратных методов лечения (стабильная фиксация), что позволяет достигать ранней мобилизации пациентов и получать хорошие функциональные результаты. Очередность проведения операций зависит от тяжести состояния пациента. Если состояние позволяет провести их в один этап, то сначала проводятся погружные операции, а затем стабилизация аппаратом. Если состояние пациента тяжелое, то на первом этапе проводится остеосинтез аппаратами, а после стабилизации состояния — репозиция и фиксация погружными системами. С нашей точки зрения, показаниями к комбинированному остеосинтезу могут служит любые закрытые повреждения тазового кольца типа B и C. Кроме того, целесообразно применение комбинированного остеосинтеза при сочетании нестабильных повреждений таза с переломами вертлужной впадины.

5.5.3. Лечение переломов бедер

Переломы бедер по праву относятся к одним из наиболее частых и тяжелых повреждений у пациентов с политравмой. Частота переломов бедра при политравме составляет 7–10 %. Кровопотеря при переломах бедра составляет 20–50 % объема крови, а сами эти повреждения значительно уменьшают мобильность больного, что резко затрудняет уход за ним, увеличивая риск развития таких осложнений, как жировая эмболия, респираторный дистресс-синдром. Консервативные методы лечения, которые были ведущими до недавнего времени, сейчас теряют свои позиции. В современном представлении лечения политравм, когда упор делается на раннее восстановление всех повреждений, гипсовые повязки и скелетное вытяжение используются весьма ограниченно, в основном как временный метод фиксации, который заменяется в последующем оперативным пособием. Это связано как с теми осложнениями, которые развиваются при политравме, так и с неудовлетворительными функциональными исходами лечения переломов бедер, которые достигают 80 %. Поэтому, исходя из современных позиций лечения больных с политравмой, все большее количество исследователей склоняются к ранней оперативной фиксации переломов бедра [Biert J., Goris R.J.A., 1995; Pessna R., Bottiglieri G., Perruccini G., Faggioli A., 1997]. Аргументами в пользу такой тактики являются:

— профилактика респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, жировой эмболии;

— пациент находится в наиболее «оптимальных» кондициях, т.е. еще не развились типичные проявления травматической болезни;

— ранняя мобилизация;

— облегчается уход за пациентом;

— возможность «вертикальной» грудной клетки (термин из зарубежной литературы, характеризующий максимальную экскурсию грудной клетки);

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

— профилактика тромбоэмболии;
— уменьшение болей;
— нет обсемененности кожных покровов микробами.

Аргументов против раннего остеосинтеза гораздо меньше:
— нет полной «стабилизации» пациента;
— планирование операции затруднено;
— не всегда опытные хирурги могут принимать участие в операции.

Последние два контраргумента относятся к организационным вопросам и решаются в каждой клинике по-разному, но именно остеосинтез и призван максимально быстро стабилизировать состояние пациента.

В нашей клинике также определена тактика, которая базируется на двух показателях — тяжести состояния и тяжести повреждения, причем ведущий показатель — тяжесть состояния. Принципиальным положением является то, что все переломы бедер должны быть стабилизированы при поступлении пациента, а способ фиксации определяется именно тяжестью состояния. Если состояние пациента стабильное, либо условно стабильное (шок I–II степени), то для стабилизации переломов используется погружной остеосинтез, а если состояние декомпенсированное (шок III–IV степени), то применяется наименее травматичный чрескостный остеосинтез. Чрескостный остеосинтез зачастую применялся в сокращенном варианте, т.е. основной задачей была фиксация, а репозиция не достигалась.

В качестве погружного способа остеосинтеза нами, как правило, применяется накостный остеосинтез металлическими пластинами по технологии АО. Накостный остеосинтез имеет ряд преимуществ перед другими способами: возможность максимально точной репозиции отломков, особенно при оскольчатых и внутрисуставных переломах; жесткость фиксации, которая позволяет обходиться без дополнительной внешней иммобилизации и начинать движения в смежных суставах уже в раннем послеоперационном периоде. К недостаткам метода относятся его относительная травматичность и длительность операции. Однако при соответствующем материально-техническом обеспечении, квалификации хирургов и возможности полноценного

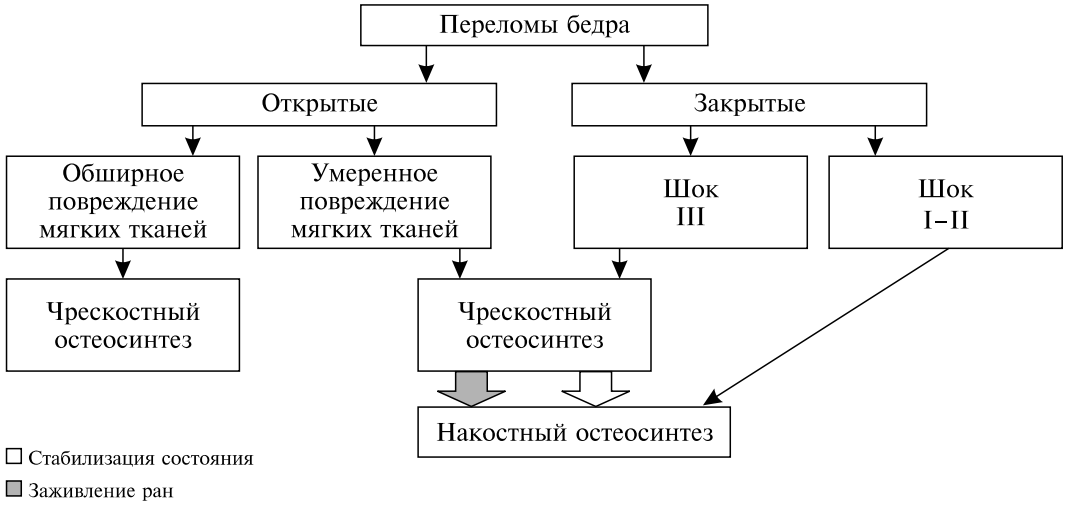


Рис. 5.19. *Схема лечения переломов бедра при политравме.*

восполнения кровопотери этот метод становится основным при переломах длинных трубчатых костей. За время работы у нас сформировался алгоритм лечения переломов бедра при политравме, который достаточно успешно используется в клинике (рис. 5.19).

Таким образом, переломы бедра — одни из наиболее тяжелых повреждений опорно-двигательной системы, значительно усугубляющие тяжесть состояния у пациентов с политравмой. Максимально ранняя стабилизация переломов бедра относится к неотложным оперативным вмешательствам, что позволяет избегать осложнений травматической болезни и улучшать функциональные результаты лечения. Метод остеосинтеза зависит от тяжести состояния пациента, характера и локализации перелома. Чрескостный остеосинтез является методом выбора при открытых повреждениях и декомпенсированном состоянии пациента. При компенсированном состоянии и отсутствии ран целесообразно применение погружного и, в частности, накостного метода остеосинтеза.

5.5.4. Лечение открытых переломов длинных трубчатых костей

Открытые переломы длинных трубчатых костей — наиболее сложны для лечения. Нагноения и остеомиелит в этом случае развиваются в 19–64 % случаев, гнойная инфекция при открытых переломах нижних конечностей — в 2 раза чаще, остеомиелит — в 2–2,5 раза чаще, чем при открытых переломах верхних конечностей. Именно профилактика гнойной инфекции наряду со стабилизацией сегмента являются первоочередными задачами при открытых переломах в остром периоде. Принципы лечения открытых переломов в настоящее время сформулированы достаточно четко: качественная первичная хирургическая обработка, стабильный остеосинтез сегмента. Остальные методы, к которым относится и антибактериальная терапия, можно условно назвать вспомогательными. Предложено множество методов и комплексов лечения, но до сих пор нельзя эту проблему назвать решенной. Мы считаем, что для эффективной профилактики гнойной инфекции необходимо применение дифференцированной тактики, которая учитывала бы такие факторы, как тяжесть повреждения мягких тканей, степень нарушения кровоснабжения конечности, локализация и вид перелома. С этой целью необходимо точное определение перелома в соответствии с принятыми классификациями. В нашей стране широко распространена классификация неогнестрельных переломов длинных трубчатых костей А.В. Каплана и О.Н. Марковой, учитывающая практически все факторы, которые могут влиять на развитие инфекции [Каплан А.В., Маркова О.Н., 1975]. Классификация создана для прогнозирования опасности развития раневой инфекции и определения хирургической тактики. Однако у нее есть относительные недостатки, которые, на наш взгляд, делают ее несколько неудобной в применении. Первое — это то, что она слишком подробна, и различия между определенными повреждениями определить не всегда возможно. Второе — это то, что в настоящее время получила распространение классификация переломов, разработанная группой АО, которая принимает характер

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

международной. Использование единой классификации, на наш взгляд, целесообразнее. Для определения характера перелома мы в своей работе используем именно классификацию АО, а для характеристики повреждения мягких тканей — двухстепенную классификацию.

Первая степень тяжести характеризуется небольшой зоной повреждения мягких тканей: локальное, небольшое повреждение мышц, рана кожи тоже небольших размеров. Линия перелома при таких повреждениях, как правило, косая, косопоперечная, винтообразная, перелом неоскольчатый. Повреждения этой группы соответствуют IA, IБ, IIA повреждениям по классификации Каплана — Марковой (рис. 5.20, см. вклейку).

Вторая степень тяжести — повреждения, при которых выявляются значительные повреждения мышц на протяжении сегмента, размозжения тканей, отслойка сегмента. При такой степени тяжести нередки повреждения магистральных сосудисто-нервных пучков. Они соответствуют остальным повреждениям по Каплану — Марковой (рис. 5.21, см. вклейку).

Такое разделение на две степени облегчает выбор тактики хирурга в остром периоде травмы.

Окончательной целью лечения открытых переломов является не только профилактика воспаления, но и восстановление функции сегмента, поэтому необходимо использовать комплексное лечение, в основу которого входит качественная первичная хирургическая обработка, стабильная фиксация переломов и антибактериальная терапия.

Большое значение придается качеству первичной хирургической обработки. Несмотря на важность этого компонента лечения открытых переломов, ошибки при проведении ПХО встречаются до 12 % случаев. Принципы проведения первичной хирургической обработки известны, поэтому нет необходимости останавливаться на них подробно. Однако мы придаем большое значение санитарной обработке и считаем, что качественное ее проведение возможно только после проведения анестезии. Дренирование ран является обязательным компонентом ПХО. При повреждении мягких тканей второй степени тяжести оно проводится сквозными дренажными трубками для возможности проведения приточно-аспирационного дренирования при явлениях инфицирования раны.

Необходимым условием комплексной профилактики воспалительных осложнений при открытых переломах является антибактериальная терапия. Из-за развития антибиотикоустойчивых штаммов эффект могут принести достаточно высокие концентрации препаратов в тканях. Путь повышения дозировок не всегда эффективен, не экономичен и опасен. Более перспективным направлением являются методики регионарной терапии, к которым относится внутриартериальный путь введения.

Стабилизация переломов

В настоящее время метод чрескостного остеосинтеза стал методом выбора в лечении открытых переломов. Основным его преимуществом перед погружными системами является то, что фиксаторы находятся вне очага повреждения, что значительно снижает возможность нагноения. Метод выгодно

5.5. Prevention of pyogenic complications of musculoskeletal injuries

отличается от фиксации скелетным вытяжением и гипсовой повязкой более жесткой стабильностью и возможностью полноценно ухаживать за раной.

Техника остеосинтеза не отличается от общепринятых методик, а компоновка аппаратов целиком зависит от вида перелома. При переломах бедра и плеча мы предпочитаем спице-стержневые системы, когда проксимальный отдел фиксируется с помощью стержней, а дистальный — с помощью спиц. Однако чрескостный остеосинтез практически идеально подходит лишь для переломов голени, а для переломов других сегментов существуют некоторые ограничения. При переломах предплечья достаточно сложно осуществлять репозицию двуостного сегмента, а длительная фиксация в аппарате приводит к ротационным контрактурам. Бедро и плечо являются теми сегментами, у которых имеется значительный массив мягких тканей, поэтому проведенные через такие ткани спицы или стержни при недостаточном уходе могут вызывать воспаления в местах их входа и выхода. Кроме этого, аппараты на таких сегментах, как бедро и плечо, достаточно неудобны для пациентов.

Исходя из этих позиций, мы строим свою тактику лечения открытых переломов длинных трубчатых костей в зависимости от локализации перелома и степени повреждения мягких тканей.

Переломы голени. При переломах голени независимо от степени повреждения мягких тканей при поступлении пациента проводится чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации, преимущество отдается спицевым аппаратам. При умеренном повреждении мягких тканей, т.е. при первой степени тяжести, антибактериальная терапия в качестве профилактики развития гнойной инфекции осуществляется по обычным методам; при обширном повреждении, т.е. при второй степени тяжести, необходима катетеризация бедренной артерии для длительной регионарной терапии.

Переломы бедра, *плеча*, *предплечья*. При переломах этих сегментов с первой степенью повреждения мягких тканей чрескостный остеосинтез проводится в дистракционном варианте, что позволяет лишь зафиксировать сегмент, не всегда достигая качественной репозиции. После заживления ран рекомендуются демонтаж аппарата и остеосинтез металлическими пластинами. При повреждениях мягких тканей второй степени чрескостный остеосинтез является основным методом фиксации и осуществляется в полном объеме. При второй степени также проводится катетеризация магистральной артерии (бедренная для нижней конечности и плечевая для верхней) для регионарной инфузии препаратов (рис. 5.22).

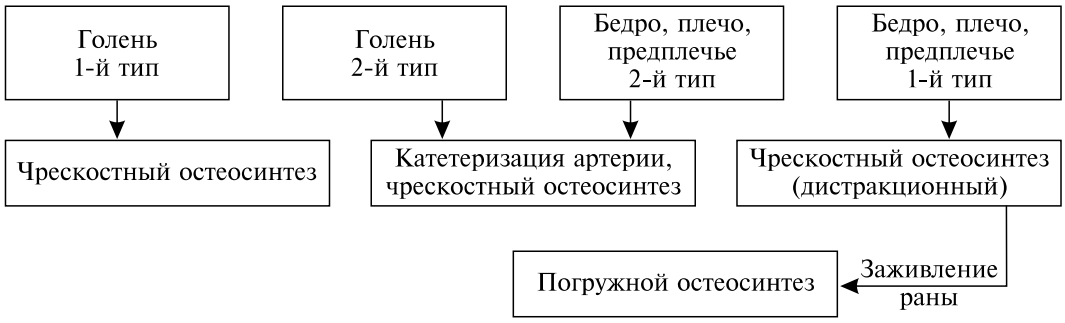


Рис. 5.22. *Схема лечения открытых переломов.*

5.5.5. Отсроченные операции

Проблема разделения операций при политравме по степени срочности до сих пор остается нерешенной. Хотя в последние 5–7 лет в травматологии прочно сформировалась концепция травматической болезни, которая предполагает раннее восстановление всех повреждений организма, нет четких критериев сроков проведения тех или иных операций. Если в отношении неотложных вмешательств имеется определенная ясность, которая сформировалась из многолетнего опыта, то в отношении отсроченных операций существуют противоречия. Одни авторы предлагают проводить операции на 2-е — 3-и сутки, после выведения пациента из шока, другие дают определение, что отсроченные операции должны быть проведены до развития проявлений травматической болезни. Имеются исследования, в которых отсроченные операции предлагается проводить не ранее чем через 3–4 нед после травмы, мотивируя это тем, что пациент должен восстановиться после тяжелой травмы. Однако все эти выводы носят несколько эмпирический характер, что снижает их ценность для практического применения.

Нам представляется более интересным то направление, когда показания к проведению операций основываются на объективных показателях. Необходимость объективной количественной оценки тяжести диктуется не только выбором правильной лечебной тактики, но и необходимостью общения специалистов «на одном языке». Наиболее интенсивные работы по созданию подобной классификации ведутся в последние 20–25 лет. Очевидно, что идеальным вариантом было бы создание единой международной системы оценки травм, однако до сих пор в литературе описано множество классификаций, разработанных в разных странах, что значительно затрудняет сопоставление результатов лечения.

Для оценки тяжести состояния пациентов в динамике мы в своей практике используем шкалу APACHE III, что, на наш взгляд, и является необходимым условием для определения возможности проведения отсроченных операций. Шкала состоит из 18 параметров, включающих показатели пульса, среднего АД, температуры, частоты дыхания, диурез, неврологический статус (по шкале ком Глазго), из лабораторных показателей — напряжение кислорода, гематокрит, количество лейкоцитов, креатинин, мочевина, натрий, белок, билирубин, глюкоза, кислотно-щелочное состояние крови. Кроме этого, значение имеют возраст, наличие хронической патологии и проводились или нет операции по поводу повреждений.

Основным недостатком шкал APACHE является их «громоздкость», что вызывает сложности при подсчетах количества баллов. В нашей клинике создана компьютерная программа, которая позволяет значительно ускорить и облегчить подсчет баллов. Предварительно мы провели ретроспективный анализ 130 историй болезни пациентов с различной патологией, которые находились в отделении реанимации. Определено, что состояние пациента «средней степени тяжести», как это трактовалось врачом отделения интенсивной терапии, соответствовало 50–60 баллам по шкале APACHE III. Именно это количество баллов было взято нами за критерий возможности проведения отсроченных операций, т.е., по нашему мнению, пациент достигал того уровня стабилизации, когда хирургическое вмешательство не

могло усугубить тяжесть его состояния. Операции проводились при количестве баллов 50–60, и средний балл составил 53 ± 0,3. Такое состояние было достигнуто через 4,2 ± 0,3 сут после поступления. Ни в одном случае не отмечено ухудшения состояния пациента. Кроме того, в отсроченном порядке проводились операции, когда первичный остеосинтез носил этапный характер (при открытых переломах с умеренным повреждением мягких тканей) и ставил перед собой задачу только стабилизации.

5.5.6. Осложнения лечения больных со скелетной травмой

Осложнения — это один из тех критериев, по которому также можно судить о качестве лечения. До сих пор нет единого мнения, что же можно считать осложнениями политравмы. Имеется мнение, что респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, сепсис, иммунодефицит, жировая эмболия являются не осложнениями, а проявлениями травматической болезни, которые могут развиваться в той или иной степени тяжести в зависимости от тяжести травмы и качества лечения. Если создать идеальную модель, когда медицинская помощь начинает оказываться сразу же после травмы и в полном объеме, то, вероятно, вышеназванные проявления травматической болезни либо вообще не будут выявлены, либо проявятся в минимальной степени. Таким образом, качество помощи и время начала ее оказания являются решающими факторами для развития тех или иных проявлений. Однако в большинстве публикаций проявления травматической болезни принято называть осложнениями, поэтому для того, чтобы сравнивать те или иные показатели в разных клиниках, удобнее говорить именно об осложнениях политравмы. Для сравнения правильности тактики лечения были выбраны три группы (табл. 5.6):

— больные с доминирующей скелетной травмой, поступившие сразу в Центр охраны здоровья шахтеров;

— пациенты, переведенные из других стационаров;

— пациенты, лечившиеся консервативно в других клиниках.

Таблица 5.6

Осложнения, зарегистрированные у больных с доминирующей скелетной травмой

Осложнения	Группа		
	1 ($n = 79$)	2 ($n = 49$)	сравнения ($n = 68$)
Нагноения после открытых переломов,	7	7	13
в том числе остеомиелит	2	2	5
Нагноения послеоперационные,	1	1	7
в том числе остеомиелит	—	1	2
Сепсис	1	1	3
РДСВ	4	7	7
Пневмония	5	5	12
Жировая эмболия	1	2	4
Кровотечения поздние	1	1	1
Технические	3	2	11
Всего...	23	27	58
Индекс осложнений	0,3	0,55	0,83

5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы

При анализе осложнений условно выделены три группы: непосредственно связанные с тяжестью травмы, осложнения, связанные в большей степени, на наш взгляд, с тактикой лечения, и осложнения технического плана. К первой группе мы отнесли гнойные осложнения после открытых повреждений; ко второй — послеоперационные нагноения, респираторные нарушения, жировую эмболию, сепсис; к группе технических осложнений — неудовлетворительное стояние отломков поврежденных сегментов после операции, повторные их смещения, т.е. те, которые потребовали повторных манипуляций. При анализе приведенных осложнений наибольшие различия выявлены во второй группе, количество которых по группам составляет соответственно 12, 16 и 33. Безусловно, на характер этих осложнений влияет как сама травма, так и используемая тактика лечения, однако при прочих равных условиях (тяжесть травмы, материально-техническое обеспечение, укомплектованность кадрами) именно тактика лечения определяет количество осложнений. Разница в количестве послеоперационных гнойных осложнений подтверждает те положения, которые выдвигаются в качестве аргументов в пользу раннего остеосинтеза: пациент при поступлении менее истощен и нет «микробной колонизации» кожных покровов. При более позднем остеосинтезе эти факторы могут играть решающую роль в развитии гнойных осложнений. Еще одним аргументом за ранний остеосинтез может служить количество случаев зарегистрированной жировой эмболии. Известно, что при тяжелых травмах опорно-двигательной системы жировая эмболия встречается до 80 % случаев, однако в клинической практике регистрируются зачастую только ярко выраженные ее проявления. Во всех наблюдаемых нами случаях остеосинтез поврежденных сегментов не был проведен в первые сутки, что подтверждает важность ранней стабилизации переломов.

Количество респираторных осложнений также связано, на наш взгляд, с разницей в тактическом подходе к лечению тяжелых травм опорно-двигательной системы. Респираторный дистресс-синдром является, как известно, вторичным патогенетическим процессом, лишенном специфичности, развивающимся при тяжелых патологических процессах, одним из которых является травматическая болезнь. Одним из основных принципов лечения травматической болезни является раннее восстановление всех повреждений, которое зачастую эффективно лишь при хирургическом вмешательстве, поэтому разница в тактике лечения повреждений подтверждается количеством развития РДСВ и пневмоний, которые могут развиваться как следствие РДСВ, так и в результате гипостатических явлений, которые у больных с нефиксированными переломами возникают гораздо чаще.

Таким образом, повреждения опорно-двигательной системы, которые были диагностированы в нашем исследовании в 52 % случаев, нуждаются в максимально быстром восстановлении, чаще всего оперативным путем. Нестабильные повреждения таза, переломы бедер, открытые переломы длинных трубчатых костей необходимо синтезировать по неотложным показаниям. Остальные переломы допустимо синтезировать в отсроченном порядке. Критерием для возможности проведения подобных операций может служить шкала APACHE III.

Раннее дифференцированное восстановление всех повреждений опорно-двигательной системы позволяет снизить количество гнойных осложнений травм.

5.5. Prevention of pyogenic complications of musculoskeletal injuries

Диагностика гнойных поражений костей и суставов — достаточно сложная задача. Для того чтобы определить тактику лечения этих осложнений травм, необходимо, с нашей точки зрения, диагностировать не только наличие гнойного очага, но и распространенность его, а также выраженность воспалительного процесса. С этой целью необходимо использовать клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Для более четкой детализации может быть использована предлагаемая классификация гнойно-септических осложнений травм.

При развившихся распространенных гнойных процессах в основе должно быть хирургическое лечение. Оперативное лечение должно решать несколько задач: санацию очага, адекватное его дренирование и стабильную фиксацию сегмента. Методом выбора для стабилизации сегментов является чрескостный остеосинтез.

Рациональная антибактериальная терапия, являющаяся одним из основных компонентов лечения, может проводиться с помощью региональных методик, в частности, путем внутриартериальных инфузий.

Профилактикой развития гнойно-септических осложнений при политравме, на наш взгляд, является раннее восстановление всех повреждений, что возможно в большинстве случаев только оперативным путем.

Хирургическая тактика в остром и раннем периоде травматической болезни должна основываться на определении тяжести состояния пациента и тяжести повреждений. В ранних периодах политравмы целесообразно выделять две группы операций — неотложные, т.е. те, непроведение которых может усугубить тяжесть состояния пациента, и отсроченные, т.е. те, которые могут быть проведены после стабилизации состояния пострадавшего.

Критерием для оценки динамики тяжести состояния у больных с политравмой может служить шкала APACHE III.

Diagnosis of purulent bone and joint lesions is a pretty difficult task. In order to determine treatment strategy in this kind of complications of injuries it is important to detect not only the presence of the suppurative focus but its extension and the expressiveness of the inflammatory process as well. For this purpose, clinical, laboratory and instrumental investigation methods must be used. The pyoseptic injury complications classification described in this chapter may be used for a more accurate elaboration.

Surgery must be the base treatment in the developing extensive purulent process. It has to resolve several problems: debridement of nidus, its adequate drainage and stable fixation of the segment.

Transosseous osteosynthesis is a choice method for segments' stabilization. Rational antibacterial therapy as one of the main components of treatment can be conducted using regional methods, in particular by means of intra-arterial infusions.

Prevention of the development of purulent septic complications is an early recovery of all disorders possible only by surgery method in the most cases.

Surgical tactics during acute and early periods of a traumatic disease must be based on the patient's state and injuries' severity. During early periods of polytrauma it is expedient to pick out two groups of operations: urgent (their non-conducting can aggravate a patient's state) and delayed (can be carried out after stabilization of a patient's state).

The scale APACHE III can serve a criterion of appreciation of a patient with polytrauma state's severity dynamics.

Глава 6

СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

6.1. Общая характеристика инфекционных осложнений при черепно-мозговой травме

Основное развитие гнойного процесса в течении травматической болезни головного мозга в отличие от гнойного процесса иного происхождения — это его развертывание на фоне уже существующих травматических повреждений мозга [Смирнов Л.И., 1949; Зильберштейн Х.Н., 1962; Попов В.Л., 1988; Пашинян Г.А. и др., 1994; Ермеков Ж.М., 1996; Hardman J., 1991].

Инфекционные осложнения после черепно-мозговой травмы могут носить характер ограниченного гнойного воспаления в виде нагноения мозговой раны, нагноения, формирующегося или сформированного рубца, абсцессов мозга, нагноений гранулемы инородного тела, очагового менингоэнцефалита.

Ограниченный гнойный процесс может перейти в диффузное гнойное воспаление мозга и его оболочек в виде гнойного лептоменингита (менингита), гнойного энцефалита.

Инфекционные осложнения возникают как при открытой, так и при закрытой черепно-мозговой травме. Воротами инфекции при закрытой черепно-мозговой травме могут быть поврежденные ячейки решетчатой кости, перелом височной кости и лобных пазух. При целостности костей черепа основную роль играет гематогенный перенос инфекции в поврежденную ткань из отдаленного очага или при существующей бактериемии. При черепно-мозговой травме могут развиться остеомиелит черепа, ограниченная эмпиема желудочков, гнойный тромбофлебит синусов твердой мозговой оболочки.

Согласно Б.В. Гайдару и сотр. [Военная нейрохирургия..., 1998], наиболее распространенными инфекционно-гнойными осложнениями черепно-мозговых ранений и травм являются нагноение раны, краевой остеомиелит костей черепа, менингит, энцефалит и абсцесс мозга. По их мнению, нагноения ран и остеомиелиты костей черепа не имеют принципиальных отличий от гнойных процессов внечерепной локализации и лечатся по классическим принципам общей хирургии — обеспечение надежного дренирования раны, удаление некротических тканей и эвакуация раневого отделяемого.

Инфекционные осложнения, развивающиеся в ликворных путях, оболочках и веществе головного мозга, в силу особого положения центральной нервной системы в организме представляют собой чрезвычайно грозное состояние, требующее принятия экстренных и энергичных мер уже при появлении первых признаков неблагополучия в ране, характерных изменениях в неврологическом статусе.

6.1. General description of infectious complications in brain injury

Известно, что внутричерепная инфекция осложняет течение тяжелой черепно-мозговой травмы в 5–8 % случаев и проявляется чаще всего в виде абсцессов мозга и/или менингита. Внутричерепная инфекция остается одной из важных причин вторичного ухудшения состояния после черепно-мозговой травмы. Инфицирование происходит через поврежденную твердую мозговую оболочку, чаще при проникающих повреждениях, вдавленных переломах или при переломах основания черепа [Имшенецкая В.Ф., 1974; Исаков Ю.В., 1977; Van der Heever C., Van de Merwe D., 1986; Working Party Report, 1994]. Кроме того, известно, что вторичное ухудшение состояния у больного с менингитом может быть связано с развитием арезорбтивной гидроцефалии, повышением внутричерепного давления. Увеличение внутричерепного давления у пострадавшего с нетяжелой черепно-мозговой травмой может косвенно свидетельствовать о развитии у него менингита [Mendelow A.D., Crawford P.J., 1997].

Сложность борьбы с церебральными инфекционными осложнениями связана с наличием гематоликворного и гематоэнцефалического барьеров, затрудняющих проникновение многих антибиотиков в патологический очаг при парентеральном их применении. Введение же антибиотиков эндолюмбально или непосредственно в мозговую рану чревато опасностью нейротоксического и эпилептогенного действия.

Частота развития раневой инфекции определяется прежде всего характером черепно-мозговых повреждений, качеством проводимой хирургической обработки, эффективностью послеоперационного лечения. Очень важно, что вопрос сроков операции при ранениях черепа и головного мозга в предупреждении инфекционных осложнений играет гораздо меньшую роль, чем объем и качество хирургического пособия, целенаправленность и продолжительность послеоперационного лечения «на месте».

Операции «наспех», «вслепую», «при пальцевом обследовании» и «лихорадочное трепанирование» при всех условиях приносят только вред. Лучше оперировать позже, чем оперировать плохо [Гайдар Б.В., 1998].

Морфологическим субстратом, определяющим вероятность развития раневых инфекционных осложнений в мозговой ране, являются нежизнеспособное мозговое вещество, мозговой детрит, сгустки крови, ранящие снаряды и костные фрагменты.

Костные осколки, приобретая свойства ранящих снарядов и попадая из зоны перелома в головной мозг, представляют наибольшую угрозу развития инфекционных осложнений. Установлено, что формирование энцефалитических очагов и абсцессов головного мозга в 7 раз чаще происходит вокруг костных фрагментов, чем в зоне расположения металлических осколков. По этой причине обязательное удаление всех костных фрагментов из раны мозга является главным условием радикальной хирургической обработки. Металлические инородные тела из труднодоступных отделов мозга (область подкорковых узлов, проекционные зоны движений, речи и т.д.) удалять в отличие от костей не следует.

При сочетанных и особенно многофакторных поражениях важное значение приобретают и такие факторы, как раневая инфекция других областей тела, ожоги, постгеморрагическая анемия, раневое истощение.

6.2. Экстракраниальные и краниальные инфекции

6.2. Экстракраниальные и краниальные инфекции

6.2.1. Раневые инфекции

Раневые инфекции после нейрохирургических операций составляют примерно 1 % всех случаев. В одном из исследований [Mollman H.D., Haines S.J., 1986] сообщается, что факторами риска, связанными с раневой инфекцией, из более чем 9000 операций были: 1) истечение спинномозговой жидкости, 2) сопутствующие инфекции, не связанные с центральной нервной системой и 3) инфекция во время проведения операции. Более 60 % послеоперационных раневых инфекций относились к стафилококку и лишь 5 % — к грамотрицательным бактериям. Другие факторы, считающиеся важными в развитии раневых инфекций, включают в себя размещение инородного предмета, хирургическую операцию при параназальном синусном доступе и использование послеоперационного дренажа. Ранние раневые инфекции скальпа после нейротравмы представляют собой результат недостаточной санации раневой полости. Поздние раневые инфекции скальпа могут быть связаны с системными признаками и симптомами инфекции. Более глубокая инфекция, включающая в себя подкожную ткань или кость, должна быть рассмотрена, если раневая инфекция скальпа проявляется спустя недели после травмы. Выбор терапии при раневых инфекциях должен соотноситься с культурой и чувствительностью изолированных бактерий. При эмпирическом использовании антибиотиков до микробиологии должны применяться антибиотики, которые направлены на стафилококковую инфекцию. Большинство обзоров свидетельствуют, что эти антибиотики действительно снижают частоту возникновения раневой инфекции после интракраниальной нейрохирургической операции [Savitz M.H., Katz S.S., 1986].

Посттравматические осложнения со стороны мягких тканей головы (нагноение ран, подкожные флегмоны, абсцессы)

Посттравматические воспалительные осложнения со стороны мягких покровов головы часты среди воспалительных осложнений черепно-мозговой травмы. Это объясняется тем, что большинство ран мягких покровов головы первично инфицированы.

Бактерии, попавшие внутрь разрыва скальпа или пункции, могут размножаться в подапоневротическом пространстве. Обычно подапоневротические абсцессы возникают после гематогенного распространения от остеомиелита черепа.

Микробиологический контроль раневой инфекции

Любая случайная рана загрязнена микроорганизмами, т.е. первично инфицирована. Однако попадание микробов в рану не всегда вызывает развитие в ней инфекционного процесса. Инфекционный процесс, т.е. раневая инфекция, возникает в тех случаях, когда нарушается динамическое равновесие «сил» между повреждающим (микробным) фактором и макроорга-

низмом. Чем выше вирулентность и доза проникающих в организм микробов и чем слабее защитные силы организма, тем более вероятна возможность развития инфекции в ране, что сопровождается известными признаками воспалительного процесса. Именно клинические симптомы воспаления дают нам возможность разграничивать микробное загрязнение и раневую инфекцию.

Для реализации инфекционного процесса в ране микроорганизмы должны обладать определенными механизмами агрессии — патогенностью, вирулентностью, токсичностью, инвазивностью и др.

Микробный «пейзаж» инфицированных ран и открытых гнойных процессов разнообразен и вариабелен, причем по мере развития местной гнойной инфекции состав микрофлоры, как правило, меняется. Возможны изменения в пределах отдельных видов бактерий, а также замена одного вида микробов другим. Причинами смены видов являются различные по характеру и интенсивности многочисленные факторы общего и местного порядка: характер раневого субстрата и условия кровообращения в ране, изменения кислотно-основного состояния в ране, процессы аутоаллергизации, иммунологическая перестройка организма, лечебные мероприятия и суперинфекция в условиях госпитализма.

Многие исследования давали определение микробиологии подапоневротических абсцессов. Например, часто выявляемыми бактериями являются стафилококки, стрептококки и анаэробы [Goodman S.J. et al., 1977; Razzouk A., 1988; Wiley J.F. et al., 1989].

Данные изучения микрофлоры гнойных ран Б.М. Даценко с соавт. [1985] показали, что в настоящее время основной причиной острых нагноительных заболеваний мягких тканей являются патогенный стафилококк, частота выделения которого из ран составляет 76,6 %; грамотрицательная флора (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка) вызвала нагноение ран в 13,3 % случаев; в остальных наблюдениях в ране обнаружены стрептококки (7,9 %) или ассоциации стафилококка с грамотрицательной флорой. В процессе лечения частота выделения стафилококка из ран снижается, соответственно возрастает процент высеваемости его ассоциаций с грамотрицательной флорой; в монокультуре чаще всего обнаруживается палочка синезеленого гноя.

Хирургическая обработка ран мягких тканей головы

Первичная хирургическая обработка «свежей», без признаков воспаления, раны выполняется в первые часы после ранения, направлена на предупреждение развития инфекции и завершается наложением швов. Однако в ряде случаев после первичной хирургической обработки в ране развивается гнойно-воспалительный процесс с образованием гнойной полости и вторичных некрозов. Повторное оперативное вмешательство, предпринимаемое в этих случаях, называют вторичной хирургической обработкой.

Доказанная в настоящее время целесообразность хирургической обработки ран (при соответствующих клинических показаниях) независимо от сроков, прошедших после ранения, обосновывает необходимость хирургической обработки гнойной раны. Это вмешательство следует рассматривать

6.2. Экстракраниальные и краниальные инфекции

как обязательный этап лечения гнойной раны, как основополагающее условие ее скорейшего заживления. Адекватное послеоперационное лечение позволяет направленно влиять на характер и темпы заживления. В течение последних лет подверглись оптимизации этап хирургической обработки гнойной раны и ее послеоперационное лечение.

Хирургическая обработка гнойной раны (гнойного очага) мягких тканей головы преследует следующие основные цели [Даценко Б.М. и др., 1985]:

— удаление из организма гнойно-некротического очага — нежизнеспособных тканей и скопления высоковирулентных микроорганизмов;

— создание условий для благоприятного течения воспалительного процесса — снижения гипергидратации и ацидоза, нормализации метаболизма тканей и др.;

— обеспечение условий для полноценного оттока раневого отделяемого;

— эвакуации токсинов, продуктов тканевого распада и тем самым снижения общей интоксикации организма.

При кажущейся простоте этой операции результаты лечения раненых в мягкие ткани головы характеризовались значительным числом осложнений. В период Великой Отечественной войны только 50 % раненых в мягкие ткани закончили лечение в сроки до 2 мес.

Наиболее частыми ошибками при выполнении хирургической обработки ран мягких тканей головы являются:

— неоправданно широкое иссечение краев кожной раны;

— недостаточный гемостаз;

— плохое сопоставление краев кожной раны;

— неадекватное дренирование.

Дефекты кожных покровов головы по причинам их образования могут быть разделены на первичные, сформировавшиеся от воздействия поражающих факторов оружия, и вторичные, явившиеся результатом погрешностей артифициального воздействия.

При хирургической обработке ран мягких тканей головы не следует иссекать края кожной раны, так как это увеличивает и без того существенный дефицит мягких тканей, а эффективность данного приема в профилактике инфекционных осложнений невысока. Раны мягких тканей головы без повреждения апоневроза не подлежат ушиванию, поскольку края таких ран удерживаются сближенным неповрежденным апоневрозом. Такую рану достаточно тщательно промыть 3 % раствором перекиси водорода, ложкой Фолькмана очистить от инородных тел и закрыть стерильной повязкой. Таким же образом обрабатываются множественные мелкие (точечные) раны мягких тканей головы.

Особое внимание следует уделять детальному осмотру дна и стенок раны, удаляя с них попавшие в рану волосы, мелкие инородные тела. Полноценное отмывание всех инородных тел должно сочетаться с коагуляцией всех кровоточащих сосудов и достижением надежного гемостаза в ране. Раны размерами более 4 см подлежат промывному дренированию, которое выполняется одной сквозной полихлорвиниловой трубкой. Важный элемент операции — точное сопоставление краев раны без их натяжения. Эффективным способом достижения такого состояния краев раны является использование «двухэтажных» кожно-апоневротических швов по Донатти. При взрыв-

ных ранениях, сопровождающихся ожогами и опалениями кожи вокруг ран, для разобщения над- и подапоневротических пространств рану ушивают узловыми швами только за апоневроз без наложения швов на кожу. Тем самым ушитый апоневроз отграничивает кости черепа от наиболее инфицированных поверхностных слоев раны. Пораженные участки кожного покрова в послеоперационном периоде ведутся под влажно-высыхающими повязками и ежедневно подвергаются ультрафиолетовому облучению.

При появлении признаков нагноения ран мягких тканей края ее разводятся. Рана промывается растворами антисептиков, удаляются инородные тела, иссекаются нежизнеспособные ткани. Проводятся перевязки с гипертоническим раствором. После очищения от патологических продуктов проводятся перевязки с мазевыми повязками. Одним из обязательных условий радикальной хирургической обработки ран, особенно с наложением глухого шва, считается отсутствие инфекции в ране, однако этот принцип в последнее время подвергается пересмотру. Считается возможным у больных с инфицированными ранениями черепа, в том числе и с проникающими, после первичной хирургической обработки раны зашивать ее наглухо с оставлением дренажа.

При обширных гнойных затеках и ранах проводится радикальная хирургическая обработка с наложением глухого шва и дренажной системы для длительного подлоскутного промывания. Проводится контроль обсемененности раны. Дренажная система удаляется на 5–6-е сутки, а в некоторых случаях — до снятия швов, на 10-е сутки.

Таким образом, предпочтительным методом лечения является разрез и дренаж с промыванием полости воспаления (рис. 6.1, см. вклейку).

Парентеральные антибиотики должны бороться с грамотрицательными бактериями и анаэробами. Если нет остеомиелита, антибиотикотерапия должна проводиться от 10 до 14 дней.

6.2.2. Посттравматический остеомиелит костей черепа

Остеомиелит — воспалительный процесс, поражающий губчатый слой костей черепа с развитием гнойных очагов в кости и образованием секвестров. Последние поддерживают нагноение в ране и нередко являются причиной внутричерепных осложнений. Наиболее часто посттравматический остеомиелит имеет хроническое течение. Заболевание обычно манифестирует отеком, покраснением, болезненностью мягких тканей головы в проекции пораженной кости с последующим образованием длительно незаживающего гнойного свища.

Этиология и патогенез

Остеомиелит черепа встречается относительно редко после черепно-мозговой травмы. В одном из крупных исследований, проведенном E. Bullitt и R.A. Lehman [1979], сообщается, что только у трех из 18 больных с остеомиелитом черепа в анамнезе была черепно-мозговая травма.

Остеомиелит встречается при черепно-мозговой травме с ранением мягких тканей, переломами костей черепа. Остеомиелит обычно развивается в

области размозженного губчатого вещества, по ходу линейного перелома, по краю дефекта кости, иногда и трепанационного, после первичной хирургической обработки.

6.2. Экстракраниальные и краниальные инфекции

После закрытой травмы остеомиелиты костей черепа при условии отсутствия кожной раны встречаются очень редко. Обычно они являются следствием гематомы, образовавшейся между периостом и костью, инфицирование которой может произойти через волосяные фолликулы. В этом месте может образоваться поднадкостничный абсцесс.

Различают поверхностный и глубокий остеомиелит. Последний подразделяют на ограниченный и диффузный. Диффузные остеомиелиты характеризуются обширным поражением кости с развивающимся тромбофлебитом диплоических вен.

Посттравматический остеомиелит вызывается пиогенными бактериями: стафилококком — в 60–80 % случаев, стрептококком — в 5–30 % случаев, грамотрицательными бактериями (протей, синегнойная палочка и др.), неклостридиальными анаэробами, смешанной флорой — в 10–15 % [Арутюнов А.И., 1978].

Ассоциированная с остеомиелитом инфекция может локализоваться или распространяться через периост, компактное вещество, костный мозг. Два основных пути распространения микроорганизмов при посттравматическом остеомиелите: контактный и гематогенный. Как правило, возбудители попадают в кость контактным путем при инфицированных переломах, хирургических вмешательствах. Гематогенный остеомиелит чаще всего вызывается грамположительными микроорганизмами. Грамотрицательные возбудители являются причиной остеомиелита у пациентов с ослабленным иммунитетом, наркоманов, лиц, злоупотребляющих алкоголем, больных серповидноклеточной анемией, а также остеомиелита травматического генеза [Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000]. К факторам риска относится истощение в результате длительных тяжелых заболеваний, лучевой терапии, гемодиализа и т.п. [Hall B.B. et al., 1983]. В 2 раза чаще остеомиелит встречается у мужчин.

Инфицирование кости сопровождается окклюзией кровеносных сосудов, что приводит к некрозу костной ткани и локальному распространению инфекции. Инфекция может протекать через корковый слой кости и распространяться под надкостницей, формируя подкожные абсцессы, которые могут самостоятельно дренироваться через кожу [Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000].

Гематогенный остеомиелит — это пиогенная метастазирующая общая инфекция в аллергизированном организме. Соответственно этому имеется первичный очаг, который вследствие иммунобиологического статуса организма и анатомических особенностей ведет к появлению очага в костном мозге. Входными воротами инфекции часто служат кожа и слизистые оболочки, травмируемые при черепно-мозговой травме. Важным источником проникновения инфекции является лимфоидный аппарат носоглотки. При сопоставлении посевов микрофлоры носоглотки и гноя остеомиелитического очага совпадение результатов отмечено у 80 % больных [Арутюнов А.И., 1978]. Первичным очагом могут быть инфицированные раны и ссадины, фурункулы, карбункулы, панариции, абсцессы, кариозные зубы, хронические воспалительные процессы в придаточных полостях носа и уха.

6.2. Extracranial and cranial infections

Микробы попадают в костный мозг через ток крови и при определенных условиях вызывают воспаление.

Прямой, или трансмиссионный, остеомиелит вызывается прямым контактом костной ткани и возбудителей при травме или хирургическом вмешательстве. Клинические проявления посттравматического остеомиелита более локализованы, часто наблюдается полимикробная инфекция.

Часто представляется затруднительным установить границу инфекционного процесса, прогрессирование которого осуществляется за счет тромбофлебита диплоэтических вен и нередко протекает безболезненно.

Со временем между пораженными и здоровыми участками костной ткани появляются вал склероза кости, рубцовые изменения в оболочках. Остеомиелит нередко является источником распространения инфекции на мозговые оболочки, ткани мозга с образованием эпидуральных грануляций, абсцессов мозга, менингита и т.п., причиной длительно незаживающих свищей. В области секвестрации внутренней пластинки может образоваться эпидуральный абсцесс.

Истинные остеомиелиты черепа, т.е. вторичное инфицирование диплоэтического слоя с развитием тромбофлебита диплоэтических вен, нагноительного процесса в кости и образование секвестров встречаются относительно редко. Обнажение поверхности кости при открытой ране мягких тканей черепа способствует инфицированию костной ткани. Развитие тромбофлебита диплоэтических вен ведет к нарушению питания кости и омертвению и отграничению пораженного участка в виде секвестра.

При ранениях только мягких тканей черепа с вовлечением в процесс надкостницы в случае развития нагноительного процесса обычно имеет место поверхностный остеомиелит, при котором секвестрация ограничивается наружной пластинкой черепа. При более обширном развитии тромбофлебита диплоэтических вен в процесс секвестрации вовлекаются обе пластинки кости и расположенный между ними губчатый слой. Тогда развивается глубокий остеомиелит с секвестрацией почти всей или всей толщи кости.

При открытом переломе кости или в окружности послеоперационного костного дефекта иногда развивается глубокий остеомиелит. Травма нередко вызывает внутрикостную гематому, которая вторично инфицируется при обнажении кости. Наличие мелких и более крупных трещин кости способствует распространению остеомиелита. Глубокие остеомиелиты при огнестрельных ранениях, как правило, поражают ограниченные участки кости. В большинстве случаев воспалительные изменения захватывают небольшую каемку костной ткани (1—2 см), примыкающую к дефекту кости или ее трещине. Это обозначается термином «краевой остеомиелит», или «отграниченный остеомиелит».

Гнойное расплавление свободно лежащих в ране омертвевших костных осколков черепа характеризуется нагноением в окружности инородных тел и этот процесс, по существу, не относится к остеомиелиту, хотя нередко ошибочно обозначается остеомиелитом. Инородные тела, включая и костные, подлежат удалению во время первичной или вторичной обработки раны головы.

Развитие остеомиелита может быть предупреждено ранней качественно выполненной хирургической обработкой кожной и костной раны черепа с наложением глухого шва в сочетании с противовоспалительной терапией.

6.2. Экстракраниальные и краниальные инфекции

Существует множество патогенетических теорий остеомиелита.

1. *Сосудистая теория.* Основным фактором, определяющим возможное оседание инфекционного начала в кости, является особенность ее кровоснабжения, а именно широкопетлистая сеть разветвлений сосудов и замедление кровотока в системе капилляров.

2. *Тромбоэмболическая теория.* Остеомиелит рассматривается как органное проявление септицемии. Основу этой теории составляет положение, согласно которому происходит закупорка концевых костных кровеносных сосудов микроскопическими эмболами, представленными «стафилококковым конгломератом». Позднее теория дополнена положениями о тромбоартериите и тромбофлебите, вызванными инфекционными эмболами. В результате локальных нарушений кровообращения формируются очаговые некрозы, что поддерживает патологический процесс. Тромбоэмболическая теория была отвергнута в основном ее положении — наличии концевых сосудов в системе кровоснабжения костной ткани. Данные анатомических исследований концевой характер сосудов не подтвердили.

3. *Аллергическая теория.* В основу теории был положен фактор сенсибилизации организма. Отрицалась какая-либо роль в патогенезе остеомиелита тромбоза и эмболии сосудов кости. Зато большое значение придавалось наличию в организме дремлющей инфекции, а также неспецифических раздражителей (травма, охлаждение и т.п.). Форма остеомиелита определяется не только характером возбудителя, но и реактивностью организма.

4. *Нервно-рефлекторная теория.* Ведущим положением этой теории является возникновение спазма сосудов и связанные с ним нарушения нормального кровообращения, а также трофики тканей. Такой спазм возникает в связи с воздействием на организм чрезмерно сильных раздражителей, исходящих из внешней среды (травма, переохлаждение и т.п.).

В заключение можно сказать, что патогенез посттравматического остеомиелита сложен и включает в себя элементы всех описанных теорий, однако изучен недостаточно. Этот патологический процесс можно рассматривать только в комплексе многих факторов. Именно поэтому следует считать, что описанные теории дополняют друг друга и в совокупности отражают современные представления о патогенезе посттравматического остеомиелита.

Классификация остеомиелита

1. В зависимости от путей проникновения инфекции:
   А) гематогенный;
   Б) негематогенный (вторичный);
   В) травматический;
   Г) огнестрельный (разновидность травматического);
   Д) возникающий при переходе воспаления на кость с прилегающих мягких тканей или соседних органов.
2. По клиническому течению:
   А) острый;
   Б) хронический.
3. Формы острого остеомиелита:
   А) токсическая (адинамическая);

Б) септикопиемическая (тяжелая);
В) местная (легкая).

4. Формы хронического остеомиелита:
А) хронический как исход острого;
Б) первично-хронический.

Клиника

Самостоятельное излечение остеомиелита наблюдается редко (отторжение секвестра, закрытие гнойного свища). В большинстве случаев при остеомиелите предпринимаются хирургическое вмешательство, направленное на радикальное удаление пораженного участка кости, иссечение свищей, удаление сопутствующих эпидурально расположенных грануляций, абсцессов и т.п. Хирургическое лечение дополняют консервативной терапией с применением антибиотиков, повышением защитных свойств организма и т.п.

Тяжело протекает подострый, или хронический прогрессирующий, остеомиелит костей черепа, захватывающий значительные участки в разных местах пораженной кожи, соответственно секвестрации участков наружной пластинки открываются свищи. Кожа приобретает нездоровый вид с выраженными трофическими нарушениями и спаивается с подлежащей костью.

Для посттравматического остеомиелита обычно характерно скрытое начало с прогрессированием симптомов. Посттравматический остеомиелит характеризуется более локализованными и в то же время более выраженными признаками и симптомами. Наиболее часто посттравматический остеомиелит имеет хроническое течение.

Общими симптомами остеомиелита являются:
— постепенное начало;
— возможен острый эпизод бактериемии в анамнезе;
— локальный отек, эритема, болезненность мягких тканей головы в проекции пораженной кости.

При переходе в хроническое течение:
— незаживающая язва;
— образование свища;
— хроническое недомогание.

Все эти проявления сопровождаются повышением температуры, чаще до субфебрильных цифр. Возможно локальное повышение температуры. При пальпации зоны поражения отмечается локальная болезненность, иногда флюктуация.

Диагностика

Диагностика посттравматического остеомиелита обычно не представляет особых затруднений.

Общий анализ крови при остеомиелите может выявить лейкоцитоз, но нередко показатели остаются нормальными. Отмечается повышение уровня С-реактивного белка и в 90 % наблюдений повышение СОЭ. Посев отделяемого или фрагментов пораженных тканей положителен лишь в 25 % случаев.

Решающим является краниографическое исследование (снижение плотности кости, размытость ее краев, деструкция и наличие секвестров).

Рентгенография черепа выявляет потерю нормальной костной структуры, атрофию костного вещества, нечеткость контуров в области имеющегося дефекта кости, наличие секвестров в различной стадии отторжения. Кость представляется в виде сегмента «червоточины» с неправильной формы участками рарефикации и плотных секвестров.

При рентгенологическом исследовании кроме признаков травматических изменений костей черепа на 3–5-й день после появления клинических признаков выявляется отек мягких тканей; костные изменения визуализируются лишь на 14–28-й день в виде элевации надкостницы и «свечения» спонгиозной части кости. Отмечается увеличение числа и выраженности неравномерно расширенных диплоических вен. Возможно появление пятнистой разреженности, где участки уплотнения чередуются с участками просветления. При посттравматическом остеомиелите края костного дефекта выявляется неравномерное истончение, картина «тающего кусочка сахара». Перифокальная зона представлена уплотнением кости.

На компьютерных томограммах может отмечаться ненормальная кальцификация, оссификация и интракортикальные изменения. Магнитно-резонансная томография лучше визуализирует сопутствующие изменения прилегающих мягких тканей, нежели кости.

Тепловидение — дистанционный метод термодиагностики, высоко информативен при остеомиелите, так как позволяет по увеличению инфракрасного излучения установить локализацию процесса в кости.

По данным литературы, для постановки диагноза остеомиелита достаточно наличия двух из четырех приведенных ниже критериев [Горбачев В.Н., 2000]:

— наличие гноя в аспирате из пораженной кости;

— позитивный результат посева крови или костного материала;

— классические локальные признаки воспаления (болезненность, эритема, отек прилегающих мягких тканей);

— признаки остеомиелита при рентгенологическом исследовании.

Лечение

Антибактериальная терапия при посттравматическом остеомиелите должна быть направлена как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы до тех пор, пока не будет выделен возбудитель заболевания. К антибиотикам с таким спектром действия относятся пенициллиназоустойчивые полусинтетические пенициллины (нафциллин), ципрофлоксацин, аминогликозиды [Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Hall B.B. et al., 1983]. Альтернативными антибиотиками являются ванкомицин и цефалоспорины третьего поколения, активные по отношению к синегнойной палочке [Арутюнов А.И., 1978; Hall B.B. et al., 1983]. В течение первых 4–8 нед антибиотики должны вводиться внутривенно. При отсутствии инородных тел в очаге поражения и хорошем его кровоснабжении антибактериальная терапия обычно ведет к излечению острого посттравматического остеомиелита [Hall B.B. et al., 1983].

6.2. Extracranial and cranial infections

При недостаточном эффекте необходимо хирургическое иссечение очага поражения с резекцией измененной кости, грануляций, инородных тел с последующим дренированием раны и промыванием антисептическими растворами. Антибактериальная терапия должна быть продолжена не менее 3 нед после хирургического лечения [Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000].

Самостоятельное излечение остеомиелита наблюдается редко (отторжение секвестра, закрытие гнойного свища). В большинстве случаев при остеомиелите предпринимаются хирургическое вмешательство, направленное на радикальное удаление пораженного участка кости, иссечение свищей, удаление сопутствующих эпидурально расположенных грануляций, абсцессов и т.п. Проводится полное удаление всего пораженного участка кости и иссечение наиболее резко пораженного участка кожи. Удаляют весь пораженный участок наружной пластинки, вплоть до здоровой кости, и выскабливают или удаляют пораженные отделы внутренней пластинки.

При поверхностном остеомиелите иссекают края раны или рубец покровов черепа со свищевым ходом, удаляют тонкие чешуйчатые секвестры наружной костной пластики и поверхностные грануляции. Крупной шаровидной фрезой убирают подлежащий участок кортикального и губчатого слоев кости до внутренней костной пластинки. Если последняя разрыхлена, образуют трепанационное отверстие, проводят ревизию эпидурального пространства. Операция заканчивается засыпанием раны антибиотиком и наложением глухого шва.

При глубоком остеомиелите черепа окаймляющими разрезами иссекают края вяло гранулирующей раны и широко обнажают остеомиелитический очаг. Секвестр легко снимают пинцетом и обнажают грануляции, выступающие из костного дефекта. Грануляции выскабливают острой ложечкой и открывают секвестральное ложе. Удаляют размягченную или секвестрированную внутреннюю пластинку. Затем скусывают пораженные края кости, тщательно удаляя все участки губчатого вещества, проросшего гнойными грануляциями. Секвестральное ложе резецируют в пределах нормальной костной структуры. В заключение тщательно соскабливают грануляционные наслоения с поверхности твердой мозговой оболочки и промывают антисептическим раствором. При радикальной секвестрэктомии рану покровов черепа зашивают наглухо с оставлением дренажей под кожным лоскутом.

Секвестрация костных отломком при непроникающих ранениях черепа осложняет раздробленные, вдавленные и дырчатые переломы костей, не подвергшиеся первичной хирургической обработке. Выключенные из кровообращения костные отломки представляют собой хорошую среду для размножения микроорганизмов. По существу, происходит ложная секвестрация — гнойное расплавление уже мертвых участков кости. Твердая мозговая оболочка инфильтрируется, срастается с костями черепа. Операция состоит в удалении всех костных отломков и в обработке краев дефекта черепа.

В дополнение к общепринятым методам лечения остеомиелита (антибиотикотерапия, хирургическое лечение) в настоящее время применяется метод гипербарической оксигенации. Основанием для его использования явились следующие положения:

— инфицированная кость гипоксична;

— гипербарическая оксигенация повышает P_{O_2} в инфицированной костной ткани пропорционально ее кровоснабжению;

— гипоксия препятствует уничтожению бактерий лейкоцитами;

— транспорт аминогликозидов через бактериальную стенку зависит от кислорода, следовательно, гипербарическая оксигенация усиливает действие антибиотиков.

Имеются сообщения, что гипербарическая оксигенация может использоваться и для лечения острого остеомиелита, поражающего кости черепа, позвоночник, где использование только антибиотикотерапии и хирургического лечения не дает быстрого эффекта [Арутюнов А.И., 1978; Hall B.B. et al., 1983].

6.3. Интракраниальные инфекции

6.3.1. Менингит

Менингит был описан после нейротравмы как послеоперационное осложнение или в связи с катетерами или другими внутричерепными устройствами. Нейрохирургам необходимы сведения об эпидемиологии, патогенезе и микробиологии этих различных форм менингита для назначения соответствующих антибиотиков и соответствующего хирургического лечения.

Эпидемиология

Посттравматический менингит — воспаление оболочек головного мозга при открытой черепно-мозговой травме вследствие инфицирования различными патогенными бактериями (чаще стафилококками). На развитие посттравматического менингита влияет характер черепно-мозговой травмы, степень инфицирования раны, вирулентность микробов, качество обработки ран головы, реактивность организма пострадавшего и т.д. Наиболее часто посттравматический менингит наблюдается после открытой черепно-мозговой травмы (особенно когда имеются переломы основания черепа и ликворея), но может сопутствовать также закрытой травме, сопровождающейся субарахноидальным кровоизлиянием. В зависимости от локализации различают посттравматические менингиты — конвекситальные, базальные и разлитые.

Сообщается о частоте возникновения менингита после черепно-мозговой травмы в пределах 0,2–17,8 % [Страчунский Л.С. и др., 2000; Kaufman B.A. et al., 1990; Holmin S. et al., 1998]. Истечение ликвора является значительным фактором риска для развития посттравматического менингита и им страдают от 2 до 9 % больных [Appelbaum E., 1960; Dagi T.F. et al., 1983].

Этиология

В качестве возбудителя при посттравматическом менингите чаще выделяются грамположительные кокки (*Staphylococcus haemolyticus*, *S. warneri*, *S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*), реже — грамотрицательные бактерии

6.3. Intracranial infections

(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*). Приблизительно в 10–15 % случаев роста культуры не отмечается [Страчунский Л.С. и др., 2000].

Патогенез

Существует два основных пути распространения инфекции в полость черепа при черепно-мозговой травме: прямой и гематогенный. При прямом пути возбудитель проникает в субарахноидальное пространство при дефектах твердой мозговой оболочки из потенциально инфицированных очагов: носоглотки, околоносовых пазух, наружного слухового прохода. Открытая черепно-мозговая травма, посттравматическая ликворея, хирургические вмешательства, установка датчиков внутричерепного давления — предрасполагающие факторы возникновения посттравматического менингита. Возбудитель может проникать в полость черепа также из ран скальпа, особенно если к ним предлежит перелом свода черепа. При этом определенную роль может играть распространение инфекции на эмиссарные вены с их тромбозом.

Инфекция обычно распространяется контактным путем: 1) из ран скальпа, особенно если им сопутствуют переломы прилежащих костей, 2) при переломах основания черепа, сопровождающихся ликвореей, 3) при проникающих повреждениях мозга. Кроме того, посттравматический гнойный менингит может быть ятрогенным (нарушение правил асептики при нейрохирургических манипуляциях).

Более длительное истечение ликвора является фактором бактериального менингита. Ринорея — наиболее общий симптом истечения ликвора, чем оторея. Из обследованных J. Raaf [1967] больных с черепно-мозговой травмой приблизительно 25 % имели перелом основания черепа, у 10 % из которых было истечение ликвора. Ринорея встречалась в 3 раза чаще, чем оторея. Патогенез посттравматического менингита относится к анатомии твердой мозговой оболочки основания черепа. Бактериальная флора носоглотки или внутреннего уха может получить доступ к оболочкам мозга. Незначительная толщина параназальных синусов также создает предпосылки для истечения ликвора, если случаются переломы в этой области. Каменистая часть пирамиды контактирует со слуховым каналом и перелом в этой области служит причиной отореи. Истечение ликвора в одну из этих зон случается редко, спустя недели или годы после изначальной травмы.

При гематогенном пути распространения инфекции возбудитель проникает в цереброспинальную жидкость из крови через сосудистое сплетение или через стенку измененных вен при нарушении оттока по ним. При менингите нарушаются церебральный кровоток и доставка к тканям кислорода, что приводит к развитию ишемии и гипоксии, являющимся вторичными повреждающими факторами.

По преимущественному распространению менингит может базальным или конвекситальным. Базальный менингит развивается в основном при переломах передней или средней черепной ямки. Конвекситальный менингит чаще развивается при вдавленных переломах, проникающих ранениях свода черепа.

Симптомы посттравматического менингита те же самые, что и симптомы нетравматического менингита.

6.3. Интракраниальные инфекции

Патологическая анатомия

Наружный гнойный пахименингит — это гнойное воспаление наружной поверхности твердой мозговой оболочки. Этот вид гнойного осложнения после черепно-мозговой травмы возникает обычно путем перехода в эпидуральное пространство инфекции из остеомиелитического очага в костях черепа или из гнойных очагов в мягких тканях головы.

Реакция со стороны твердой мозговой оболочки вначале проявляется воспалительной гиперемией. Затем на наружной поверхности оболочки появляются гной или фибринозно-гнойный экссудат и грануляционная ткань. Исходом наружного гнойного пахименингита может быть сращение твердой мозговой оболочки с костями черепа. В части случаев, при накоплении гнойного экссудата и отграничении его, пахименингит переходит в абсцесс.

Известны общие закономерности в течении гнойных менингитов в виде последовательной смены стадий, характеризующихся определенными свойствами воспалительного инфильтрата [Hardman J., 1991]. Различают четыре основные стадии гнойного менингита: 1) острая; 2) подострая; 3) поздняя; 4) резидуальное состояние.

Острая стадия. Нарастание гнойного экссудата обычно происходит на протяжении первой недели заболевания. В первые сутки морфологические изменения характеризуются гиперемией мозговых оболочек и серозным экссудатом. В ответ на размножающуюся бактериальную флору (эндотоксины для микроорганизма) разворачивается сложный комплекс защитной системы организма.

Бактериальный эндотоксин прямо или опосредованно стимулирует хемотаксис сегментоядерных лейкоцитов, секрецию гамма-глобулина Т-лимфоцитами, активацию макрофагов [Hardman J., 1991]. Приблизительно через 2 ч после внедрения инфекции начинается превращение микроглии и лимфоцитов циркулирующей крови в макрофаги. Через 48 ч макрофаги уже нагружены бактериями и клеточным детритом. Кроме того, макрофаги с самого начала своего функционирования секретируют различные факторы, в том числе и так называемый тумор-некротический фактор. Именно эти факторы облегчают лейкоцитам выход из сосудистого русла в эндотелиальные клетки.

Такие клинические симптомы острого менингита, как высокая температура, головная боль, тошнота, рвота, спутанное сознание и т.д. частично являются результатом избыточной выработки макрофагами тумор-некротического фактора. Боле того, описаны летальные исходы у больных с высоким содержанием тумор-некротического фактора [Hardman J., 1991].

К началу вторых суток экссудат обычно принимает уже серозно-гнойный или фибринозно-гнойный характер. В составе инфильтрата оболочек в острой стадии преобладают нейтрофильные лейкоциты в сочетании с лимфоцитами, иногда с большим количеством фибрина. В течение первых 24 ч инфильтрат представлен сегментоядерными нейтрофилами, которые в последующие 48–96 ч постепенно заменяются мононуклеарами.

Густые массы лейкоцитов и фибрина располагаются большей частью на основании мозга в цистернах, сильвиевой щели. Более жидкий экссудат

содержится в конвекситальных отделах субарахноидального пространства. В участках массивного скопления гноя в мягкой мозговой оболочке наблюдаются отек стенок сосудов, васкулиты, возможен тромбоз сосудов.

В течение первых 2 дней после начала менингита в прилежащей паренхиме мозга не обнаруживаются реактивные изменения. В более поздние сроки нередко развивается перивентрикулярный энцефалит, а также «краевой» энцефалит, при котором наблюдается распространение периваскулярного лимфоидного инфильтрата в паренхиму мозга. В прилежащих отделах мозга могут наблюдаться поражения нейронов — пикноз ядер, эозонофилия цитоплазмы.

Подострая стадия. В конце 1-й или начале 2-й недели вместо лейкоцитов появляется большое количество лимфоцитов, к которым примешиваются макрофаги, гистиоциты, плазматические клетки. На протяжении 2—3 нед гнойный экссудат в мягких мозговых оболочках постепенно уменьшается. Подвергшиеся распаду сегментоядерные лейкоциты вместе с фибрином превращаются в бесструктурную массу.

Поздняя стадия. С конца 3-й недели уменьшается общее количество воспалительного инфильтрата, представленного макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками. Появляются разрастания соединительной ткани и новообразованные сосуды. Воспалительный процесс заканчивается полностью на протяжении нескольких последующих недель.

Резидуальная стадия. Пролиферативная реакция соединительной ткани при гнойном менингите может привести к фиброзу мягкой мозговой оболочки на основании мозга, к частичному или полному заращению субарахноидальных пространств.

Патоморфология

При посттравматическом гнойном менингите мягкие оболочки пропитаны мутной вязкой жидкостью желто-зеленого цвета. Характеризируется инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами мягких мозговых оболочек, помутнением и набуханием последних. Скопление гнойного экссудата вначале может быть ограниченным, располагаясь в месте проникновения инфекции в полость черепа, однако в дальнейшем захватывает большие территории на базальной и/или конвекситальной поверхностях мозга супра- и субтенториально. При этом гнойные инфильтраты обнаруживаются в цистернах мозга, а также сопровождают черепные нервы. При гнойном посттравматическом менингите выражен отек головного мозга.

Процесс может периваскулярно распространяться на ткань мозга, вызывая энцефалит. Переход инфекции на эпендиму желудочков и сосудистые сплетения сопровождается развитием вентрикулита. Обтурация ликворных путей ведет к развитию окклюзионной гидроцефалии и повышению внутричерепного давления. Отграниченное объемное скопление гноя при посттравматическом гнойном менингите способствует образованию субдуральной эмпиемы.

При адекватном и своевременном лечении гнойный экссудат подвергается ферментативному распаду и резорбции, но иногда он организуется, вызывая спаечный процесс в оболочках и желудочках мозга. По клиничес-

кому течению выделяют острые посттравматические менингиты, развивающиеся в первые дни после черепно-мозговой травмы, и хронические, рецидивирующие с волнообразным течением процесса.

6.3. Интракраниальные инфекции

Клиника

Симптомы посттравматического менингита те же самые, что и симптомы нетравматического менингита.

Клиническая картина посттравматического менингита характеризуется менингеальным симптомокомплексом с общемозговыми нарушениями, температурной и другими воспалительными реакциями.

Типичные проявления менингита включают системные признаки инфекции с лихорадкой и лейкоцитозом, а также головную боль, тошноту и рвоту, фотофобию, гиперакузию, нарушение сознания, вплоть до развития комы. Симптомы обычно проявляются на 5—14-е сутки после травмы. На начальном этапе развития осложнения характерны нарушения ментального статуса и незначительное снижение уровня сознания до оглушения. В ранние сроки появляются или усиливаются менингеальные симптомы.

Менингеальный синдром сочетается с общемозговыми проявлениями в виде головной боли, нарушения сознания, иногда возбуждения при ранних фазах процесса или в случае субарахноидального кровоизлияния. При надавливании на глазные яблоки возможно появление тонического напряжения мышц лица. Одним из первых менингеальных симптомов является ригидность затылочных мышц, позднее обнаруживаются положительные симптомы Кернига, Брудзинского.

Основным методом диагностики является люмбальная пункция, обнаруживающая при посттравматическом менингите повышение ликворного давления, изменение цвета и прозрачности ликвора с наличием при микроскопическом исследовании высокого плеоцитоза, преимущественно нейтрофильного характера.

Посттравматический гнойный менингит чаще всего развивается в первые 2 нед после черепно-мозговой травмы. Характерны быстрое проявление менингеального (или оболочечного) синдрома: головная боль, рвота, общая гиперэстезия, порой поза с запрокинутой головой. Ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и Брудзинского, скуловой симптом Бехтерева, гиперакузия, светобоязнь, болезненность при движении глаз и др. Начальными признаками посттравматического гнойного менингита могут быть резкий озноб, гипертермия до 39—40 °С в сочетании с брадикардией и изменениями психики (возбуждение или заторможенность, галлюцинации, негативизм и т.д.). В результате септического тромбоза мозговых сосудов, энцефалита могут возникать очаговые симптомы (клонико-тонические судороги, парезы конечностей и черепных нервов, афазия и др.). При распространении воспалительного процесса по эпендиме желудочков развивается гнойный вентрикулит (усиление ригидности, появление мышечных контрактур, сонливости, яркие вегетативные нарушения и т.д.). У детей раннего возраста посттравматический гнойный менингит нередко дебютирует под маской токсикоза (гипертермия, рвота, судорожный синдром, срыгивание, стойкое напряжение большого родничка).

6.3. Intracranial infections

Диагностика

Распознавание посттравматического гнойного менингита основано на внезапном или подостром развитии менингеального синдрома у пострадавшего с открытой черепно-мозговой травмой. Ведущим методом диагностики посттравматического менингита является люмбальная пункция. Так как чаще всего наблюдается прерывание нормального тока ликвора, у травмированных больных поясничный ликвор может не отражать активность базальных цистерн или желудочков.

Ликвор обычно поступает под повышенным давлением с измененной прозрачностью и цветом (мутная, беловатая, желтовато-зеленоватая, ксантохромная — в зависимости от выраженности цитоза, вида микрофлоры и степени сопутствующего субарахноидального кровоизлияния). Плеоцитоз при гнойном менингите достигает нескольких тысяч клеток в 1 мм^3, преимущественно за счет нейтрофилов. Характерна клеточно-белковая диссоциация, хотя содержание белка в жидкости тоже повышается. Для уточнения состава микрофлоры и определения чувствительности к антибиотикам делается посев ликвора.

Если ринорея или оторея присутствуют, то истечение спинномозговой жидкости является основной причиной менингита. Воздух в полости черепа после травмы — также свидетельство истечения ликвора.

Методы нейровизуализации при инфекционных осложнениях черепно-мозговой травмы используются чаще как вспомогательные для исключения объемного процесса, требующего хирургического вмешательства. Компьютерная томография выявляет при менингите контрастирование мозговых оболочек. Лучшим тестом для выявления стороны истечения ликвора является КТ-цистернография с водорастворимым контрастным веществом (омнипаком).

Микроорганизмы, выявленные при посттравматическом менингите, большей частью находятся в носоглотке (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Менингит у нейрохирургических больных

Механизм	Наиболее часто выявляемые микроорганизмы	
	Название	%
Посттравматический	*Streptococcus pneumoniea*	70—85
	Hemophilus influezae	0—15
	Neisseria meningitidis	0—6
	Staphylococci	0—5
	Gram-negative bacilli	0—5
Постоперационный	Gram-negative bacilli	80
	Staphylococci	10—15
Инфицирование шунта	Staphylococci	65—85
	Gram-negative bacilli	5—20
	Diphtheroids	1—14
	Streptococcus sp.	10
	Streptococcus pneumoniea	2—8
	Hemophilus influezae	2—8
	Neisseria meningitidis	2—8

Лечение

Успех лечения посттравматического менингита зависит от целого ряда факторов и в первую очередь от устранения причины и правильности назначения антибактериальных средств. Устранение причины может подразумевать хирургическое лечение ликвореи при стихании воспалительного процесса, проникающих ранениях черепа и головного мозга.

При выборе антибиотиков следует помнить, что не все они хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер [Арутюнов А.И., 1978] (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Проникновение антибактериальных препаратов через гематоэнцефалический барьер

Хорошо	Хорошо при воспалении	Плохо даже при воспалении	Не проникают
Изониазид Пефлоксацин Рифампицин Хлорамфеникол Ко-тримоксазол	Азтреонам Амикацин Амоксициллин Ампициллин Ванкомицин Меропенем Офлоксацин Цефалоспорины III—IV поколения Ципрофлоксацин	Гентамицин Карбенициллин Макролиды Норфлоксацин Стрептомицин Ломефлоксацин	Клиндамицин Линкомицин

При посттравматическом гнойном менингите назначают активную антибактериальную терапию. Способ введения антибиотиков (внутримышечно, внутривенно, эндолюмбально, интракаротидно) и их дозировки определяются тяжестью состояния больного. Антибактериальная терапия должна быть начата немедленно после постановки предварительного диагноза. Важно, чтобы люмбальная пункция и забор материала для микробиологического исследования выполнялись до введения антибиотиков.

До результатов посева ликвора на стерильность и определения чувствительности ликворофлоры назначают антибиотики широкого спектра дей-

Таблица 6.3

Антибактериальная терапия менингита установленной этиологии

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
S. aureus:		
MSSA	Оксациллин	Ванкомицин
MRSA	Ванкомицин	Рифампицин, ко-тримоксазол
S. epidermidis	Ванкомицин (+ рифампицин)	
S. pneumoniae		
МПК пенициллина, мг/л:		
<0,1	Бензилпенициллин или ампициллин	Цефотаксим, цефтриаксон, хлорамфеникол, ванкомицин
0,1—1,0	Цефотаксим или цефтриаксон	Меропенем, ванкомицин
>1,0	Ванкомицин + цефотаксим или цефтриаксон	Меропенем
Enterobacteriaceae	Цефотаксим или цефтриаксон	Азтреонам, фторхинолоны, ко-тримоксазол, меропенем
P. aeruginosa	Цефтазидим (+-амикацин)	Ципрофоксацин, меропенем, Азтреонам (+-аминогликозиды)

6.3. Intracranial infections

Таблица 6.4

Дозы антибиотиков для лечения менингита у взрослых

Препарат	Суточная доза	Интервалы между введениями, ч
Азтреонам	6—8 г	6—8
Амикацин	15—20 мг/кг	12
Ампициллин	12 г	4
Бензилпенициллин	18—24 млн ЕД	4
Ванкомицин	2 г	6—12
Гентамицин	5 мг/кг	8
Ко-тримоксазол	10—20 мг/кг (по триметоприму)	6—12
Меропенем	4 г	6
Метронидазол	1,5—2 г	8
Оксациллин	9—12 г	4
Рифампицин	600 мг	24
Тобрамицин	4 мг/кг	8
Хлорамфеникол	4 г	6
Цефотаксим	12 г	6
Цефтазидим	6 г	8
Цефтриаксон	4 г	12—24
Ципрофлакцин	1,2 г	12

ствия, проникающие через гематоэнцефалический барьер (из групп пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, тетрациклинов и др.). Натриевую соль бензилпенициллина вводят внутримышечно с интервалом в 4 ч; суточная доза может достигать 20—30 млн ЕД.

Выбор антибиотика до предварительной идентификации возбудителя диктуется необходимостью перекрыть весь спектр наиболее вероятных возбудителей. Рекомендуются сочетания оксациллин + цефтазидим, ванкомицин + цефтазидим [Арутюнов А.И., 1978]. Антимикробная терапия корректируется по результатам культурального исследования и данным по чувствительности выделенного возбудителя (табл. 6.3).

При лечении используются максимальные дозы антибиотиков, что особенно важно для препаратов, плохо проникающих через гематоэнцефалический барьер [Арутюнов А.И., 1978] (табл. 6.4).

Основным путем введения антибиотиков является парентеральный, чаще внутривенный. Наряду с внутривенным используется интратекальное (эндолюмбальное) введение антибактериальных препаратов. Показанием для смены лекарственного препарата является появление признаков нежелательного действия либо отсутствие положительной клинико-лабораторной динамики состояния больного в течение 5—7 сут. Продолжительность рациональной антибиотикотерапии посттравматического менингита составляет 7—10 дней.

Дозы антибиотиков для интратекального или интравентрикулярного введения

Препарат	Суточная доза, мг
Гентамицин	1—8 1 раз в сутки (1—2 мг/сут — дети, 4—8 мг/сут — взрослые)
Тобрамицин	1—8 1 раз в сутки (1—2 мг/сут — дети, 4—8 мг/сут — взрослые)
Амикацин	4—20 1 раз в сутки
Ванкомицин	4—10 1 раз в сутки

Антибактериальную терапию продолжают до санации ликвора; при небольшом преимущественно лимфоидном плеоцитозе до 100 в 1 мм^3 допустимо воздерживаться от продолжения антибиотикотерапии.

Лечение одним и тем же антибиотиком обычно не должно превышать 7 сут. Для эндолюмбального введения хорошо зарекомендовал себя антисептик диоксидин, который не вызывает раздражения мозговых оболочек. При посттравматическом менингите диоксидин вводят эндолюмбально ежедневно или через день по 2 мл, тщательно перемешивая в шприце с ликвором. Одновременно при гнойном менингите проводят дезинтоксикационную, дегидратационную и симптоматическую терапию, а также назначают противогрибковые антибиотики (нистатин, леворин и др.). Для дезинтоксикационной терапии используются преимущественно кристаллоидные растворы, так как применение коллоидных препаратов может осложниться развитием острой сердечной недостаточности и отека легких. При этом объем инфузионной терапии, ее скорость регулируются в зависимости от уровня артериального давления и диуреза. При переходе острого процесса в подострый и хронический проводят иммунотерапию (тималин, Т-активин, антистафилококковая плазма, сывороточные полиглобулины, гаммаглобулин, антистафилококковые фаги и др.). При тяжелых формах гнойного менингита, протекающих с резкой интоксикацией, показаны стероидные гормоны (гидрокортизон, дексазон, дексаметазон и др.).

Профилактика

Основой профилактики посттравматического менингита являются ранняя, адекватная и тщательная хирургическая обработка ран головы, удаление костных отломков и инородных тел, коррекция и своевременное лечение ликвореи, профилактическое назначение антибиотиков при открытой черепно-мозговой травме.

Прогноз

Прогноз при посттравматическом гнойном менингите серьезный. В большинстве наблюдений при своевременно начатой и адекватной терапии удается сравнительно быстро улучшить состояние больного и добиться выздоровления. Однако при отягощенных ситуациях (тяжелые сочетанные повреждения, преморбидные заболевания и возрастные факторы и т.д.) распространение гнойного процесса на сосуды, вещество мозга и стенки его желудочков приводит к затяжному течению, тяжелым последствиям или летальному исходу. Летальность еще достаточно высокая и наступает у 12–58 % пострадавших, у которых течение черепно-мозговой травмы осложнилось воспалением мозговых оболочек. Отдаленные последствия менингита включают, главным образом, эпилепсию и арезорбтивную гидроцефалию. Эпилептический синдром в отдаленном периоде наблюдается у 26–54 % больных. Гидроцефалия развивается у 16,7–25,5 % больных, перенесших менингит [Страчунский Л.С. и др., 2000].

Следует также учитывать склонность посттравматических гнойных менингитов к рецидивированию, что ухудшает прогноз.

6.3.2. Послеоперационный менингит

Заболеваемость послеоперационным менингитом после «чистых» нейрохирургических операций составляет примерно 0,5–0,7 % [Swarts M.N., Dodge P.R., 1965; Levison M.E. et al., 1983; Gorse G.J., 1985; Mollman H.D.,

6.3. Intracranial infections

Haines S.J., 1986; Durand M.L. et al., 1993]. При чисто контаминированных случаях заболеваемость составила 0,4–2,0 %. Одно исследование сообщает об общем показателе заболеваемости 0,3 % после краниотомии. Патогенез послеоперационного менингита обычно включает в себя прямое заражение из синусов назальной слизи или инфицированного скальпа. Так как грамотрицательные бактерии чаще всего скапливаются в этих зонах госпитализированных больных, то они представляют собой частые этиологические факторы при послеоперационном менингите. Гематогенное распространение как причина послеоперационного менингита — весьма редкий случай. Половина случаев послеоперационного менингита приходится на первые 2 дня после операции, причем его начало резкое и внезапное. В большинстве случаев имеет место лихорадка. Лабораторные данные свидетельствуют о лейкоцитозе крови и ликвора. Для диагностики нужны культуры ликвора, но также и МРТ-визуализация или КТ-исследование, для того чтобы исключить возможность абсцесса головного мозга. Общая патология в ликворе включает в себя повышенный уровень белка (от 100 до 500 мг/дл), количество лейкоцитов становится более 1 тыс/мм^3 (75 % нейтрофилов), пониженный уровень глюкозы (менее 40 мг/дл) у 85 % и положительное окрашивание микробов по Граму у 50–80 %. Самыми частыми грамотрицательными организмами были *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp. и *Pseudomonas aeuroginosa* (см. табл. 6.1).

Цефалоспорины III поколения являются стандартными методами лечения. Встречается и развитие резистентности к терапии. Некоторые исследователи говорят о том, что для лечения грамотрицательных микробов нужно дополнение в виде аминогликозидов.

Имеющиеся публикации, указывающие на использование профилактических антибиотиков в нейрохирургии, свидетельствуют о снижении послеоперационных инфекций при условии применения антибиотиков [Young R.F., Lawner P.M., 1987]. Использование ванкомицина в сочетании с гентамицином или цефазолином приводит в результате к снижению послеоперационных инфекций с 3,5 до менее чем 1 % [Geraghty J., Feely M., 1984]. Кроме того, если проводится операция по поводу черепно-мозговой травмы, антибиотики должны быть использованы во время операции, хотя соответствующего исследования такой практики не проводилось.

6.3.3. Инфекции после использования внешних устройств и шунтов

Частота возникновения инфекций после использования внешних устройств в центральной нервной системе или шунтов составляет от 4,5 до 14,5 % случаев [Forward K.R. et al., 1983; Mayhall C.G. et al., 1984; Noetzel M.J., Baker R.P., 1984; Venes J.L., 1989; Aoki N., 1990; Kaufman B.A., McLone D.G., 1991]. Уровень инфекции с поясничными перитонеальными шунтами ниже, чем инфекции с вентрикулоперитонеальными или вентрикулярными шунтами [Schoenbaum S.C. et al., 1975]. В результате использования внешних устройств показатель инфекции составляет 5–7 %. Факторы риска инфекции, относящиеся к использованию внешних устройств, включают в себя повышенное внутричерепное давление, внутрижелудочковое кровоизлияние и мониторинг более 5 дней [Noetzel M.J., Baker R.P., 1984; Chan K.H.,

6.3. Интракраниальные инфекции

Mann K.S., 1988]. С использованием имплантированных резервуаров ликвора частота инфекции составляет от 3 до 15 %, и большинство инфекций наблюдается в течение 30 дней с начала размещения внешних устройств. Большинство исследований поддерживает идею использования антибиотиков для снижения показателя инфекций от шунтирования, хотя максимальный эффект наблюдается в группе плацебо [Wyler A.R., Kelly W.A., 1972; Smith R.W., Alksne J.F., 1976; Clark W.C. et al., 1989; Shapiro M., 1991].

И некоторые факторы связаны с патогенезом этой инфекции. Ретроградная инфекция связана с внешним устройством [Mayhall C.G. et al., 1984; Kaufman B.A., McLone D.G., 1991]. Повторяющиеся промывания этих устройств могут привести к снижению стерильности техники. Расхождение ран или верхнего слоя кожи может способствовать прямому попаданию бактерий внутрь шунтов. Изредка отмечается гематогенное распространение. Шунты могут быть инфицированы после бактериемии, затем происходит колонизации с микроорганизмами кожи. В основном эти факторы ответственны за большинство инфекций. Длительность операции и опыт хирурга являются дополнительными факторами, влияющими на вероятность возникновения инфекции.

При инфекциях от шунта почти всегда имеет место лихорадка. Другие симптомы включают в себя головную боль, рвоту, сонливость и изменение уровня сознания. Менингеальные симптомы редки при инфицированных вентрикулярных шунтах, но более вероятны при использовании люмбоперитонеальных шунтов.

Инфицирование сосудистых шунтов почти всегда связано с бактериемией. Больные с вентрикулоперитонеальными шунтами зачастую имеют абдоминальные симптомы, которые проявляются как «острый» живот. Грибковые инфекции от шунтирования проявляются с более скрытыми симптомами и признаками. Обструкция шунта может быть единственным признаком инфекции. Культура шунта, жидкость шунта или ткань, соприкасающаяся с шунтом, нуждается в правильном диагнозе. Чаще всего наблюдается отрицательное окрашивание по Граму.

Микроорганизмы, полученные из шунтов, включают главным образом различные виды стафилококка, причем эпидермальный стафилококк встречается в 2 раза чаще, чем золотистый стафилококк (см. табл. 6.1). Грамотрицательные микроорганизмы составляют от 5 до 20 % при инфекциях от шунтирования. Микроорганизмы, чаще всего встречающиеся при посттравматическом менингите — *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae*, составляют лишь 2–8 % при инфекциях от шунтирования; дифтероиды — 14 %; анаэробы — 6 %. От 10 до 15 % всех случаев включают смешанные инфекции с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами одновременно. Факторы предрасположения к грибковым инфекциям включают использование антибиотиков, избыточное питание, лейкемию, сахарный диабет и использование стероидных гормонов [Kaufman B.A., McLone D.G., 1991].

Лечение таких инфекций должно включать назначение антибиотиков парентерально и повторное размещение шунта. Такой подход дает 75 % и выше в эффективности лечения [Walters B.C. et al., 1984]. Антибиотики сами по себе приводят к показателю более 90 % для инфекций, связанных с устройствами для внешнего дренажа [James H.E. et al., 1980]. Хотя повторная

инфекция может произойти, если устройство остается на месте. Если необходимо наблюдение за внутричерепным давлением, то новое устройство должно быть размещено на другом месте.

Изначальная антибиотикотерапия при предполагаемой инфекции от шунта определяется с помощью исследования ликвора. Ликвор может быть получен напрямую или с помощью прокола шунта, и необходимо проведение этой жидкости по Граму. При наличии грамположительных кокков показано назначение антистафилококковых антибиотиков. Если найдены грамотрицательные микроорганизмы, необходимо инициирование терапии с цефалоспоринами III поколения. Если окрашивание по Граму отрицательное и анализы показывают плеоцитоз с биохимическими изменениями, а пациент болен, то в этом случае требуется борьба со стафилококками и грамотрицательными бактериями одновременно. Если пациент не болен, то лечение может быть направлено исключительно против стафилококков. Если окрашивание по Граму отрицательное, имеет место изменение при биохимических исследованиях или плеоцитоз при наличии раневой инфекции или целлюлита, то проводится антистафилококковая терапия. Если ликвор кажется нормальным, но дистальнее симптомы присутствуют, нужно выявить симптомы проксимальнее. Наличие проксимальных симптомов свидетельствует о дисфункции шунта. В этом случае нужно провести повторную операцию, и культуры, полученные в ходе операции, должны быть подвергнуты прямой терапии. Некоторые исследователи добавляют рифампин (600–1200 мг/день) для дополнительного лечения стафилококковых инфекций. Внутрижелудочковые антибиотики изучены недостаточно. Тем не менее некоторые исследователи рекомендуют интратекально ванкомицин (5–10 мг) или гентамицин (1–10 мг). При грибковых инфекциях рекомендуется применение амфотерицина Б (0,25–0,50 мг). Длительность интратекальной терапии должна быть от 7 до 10 дней. На 3-й день после завершения антибактериальной терапии у больного необходимо взять анализы повторно.

6.3.4. Посттравматический энцефалит

Эпидемиология

Посттравматический энцефалит развивается как осложнение при проникающей черепно-мозговой травме, а также в послеоперационном периоде. Развитие энцефалита возможно как при развернутой картине менингита, так и первично, что чаще всего наблюдается при проникающих ранениях.

Этиология

Как и при посттравматическом менингите, при энцефалите чаще выделяются грамположительные кокки и реже — грамотрицательные бактерии.

Патогенез

Различают гнойный, гнойно-геморрагический, некротический, абсцедирующий посттравматический энцефалит. При расплавлении околожелудочковой паренхимы и эпендимы развивается вентрикулит. Кортикальный

6.3. Интракраниальные инфекции

посттравматический энцефалит обычно сочетается с менингитом. Очаги энцефалита чаще развиваются в зоне прямого повреждения головного мозга при его ранениях, а также в областях его ушиба при вторичном распространении инфекции. Кроме того, при закрытой черепно-мозговой травме с очаговыми повреждениями вещества мозга может встречаться реактивный посттравматический энцефалит.

В патогенезе посттравматического энцефалита — инокуляция микробной флоры в паренхиму мозга с инородными телами или через раневой канал, особенно при сочетанном повреждении придаточных пазух и мозга. При реактивном посттравматическом энцефалите выражена лимфоцитарная инфильтрация в ответ на повреждение мозга. Чаще преобладают альтернативно-экссудативные процессы. При доминировании пролиферативных процессов могут развиваться травматические гранулемы головного мозга.

При ушибе головного мозга отмечено двухфазное развитие отека и асептического воспаления в зоне повреждения. Первая фаза начинается сразу после травмы и продолжается до 2 сут, вторая развивается в сроки 3–7 дней после травмы. Для первой фазы характерна преимущественно периваскулярная воспалительная реакция с накоплением нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. При второй фазе отмечается паренхиматозная воспалительная реакция с отеком клеток [Baltas I. et al., 1994]. Локальные нарушения кровоснабжения и гематоэнцефалического барьера в зоне ушиба головного мозга предрасполагают к развитию инфекционного воспаления при проникновении в эту область возбудителя с развитием менингоэнцефалита.

Клиника

Наличие очаговых симптомов, как правило, свидетельствует о развитии менингоэнцефалита. В клинической картине основными признаками являются сочетание менингеального симптомокомплекса, внутричерепной гипертензии, интоксикации, гипертермии с очаговыми симптомами выпадения (парезы, афатические расстройства) и раздражения (парциальные эпилептические припадки) в зависимости от локализации очага воспаления. При вовлечении в процесс перивентрикулярных областей (перивентрикулярный посттравматический энцефалит) преобладают признаки дисфункции вегетативной нервной системы с грубой подкорковой симптоматикой. Характерно углубление расстройств сознания, появляется патологическая сонливость, чередующаяся с упорной бессонницей.

В диагностике имеют значение данные КТ (очаговое или многоочаговое снижение плотности паренхимы мозга). О тяжести поражения может свидетельствовать белково-клеточная диссоциация в ликворе.

Инфекционные осложнения в области мозгового рубца в поздних стадиях черепно-мозговой травмы (открытой или огнестрельной) сопровождаются волнообразным усилением симптомов, которое может перейти в бурную фазу нарастания симптомов, характеризующих распространение менингоэнцефалитического процесса. Одним из симптомов активизации локального инфекционного процесса является позднее возникновение или же учащение и утяжеление эпилептических припадков. При этом следует отли-

6.3. Intracranial infections

чать отграниченный менингоэнцефалитический или абсцедирующий процесс от распространяющегося процесса, при котором возникает угроза развития перивентрикулярного энцефалита и прорыва инфекции в полость желудочков или субарахноидальное пространство, распространение нагноительного процесса в ткани мозга может проявляться гнездными симптомами и оболочечной реакцией. До определенного периода температура тела бывает нормальной или субфебрильной, картина крови нередко почти не указывает на развитие воспалительного процесса, пока не проявится клиника инфекционного менингита с тяжелым общим состоянием. Однако в большинстве случаев тщательное наблюдение за динамикой заболевания позволяет правильно распознать приближающуюся опасность бурного распространения инфекции и принять меры к предотвращению этого. Чрезвычайно важно повторное исследование спинномозговой жидкости, ибо нарастание цитоза свидетельствует об обострении инфекции с вовлечением в процесс оболочек мозга.

При энцефалите на КТ выявляются гиподенсивные участки, коэффициент абсорбции рентгеновских лучей которых соответствует плотности отечной мозговой ткани. Зона энцефалита при неблагоприятном течении постепенно увеличивается; в ней могут появляться участки более сниженной плотности, как в центре, так и на периферии. Нередко очаг энцефалита окаймляется полоской умеренного повышения плотности. На этой стадии она соответствует зоне перифокальной гиперемии. В последующем рядом с ней при формировании абсцесса появляются внешние контуры. В начале она

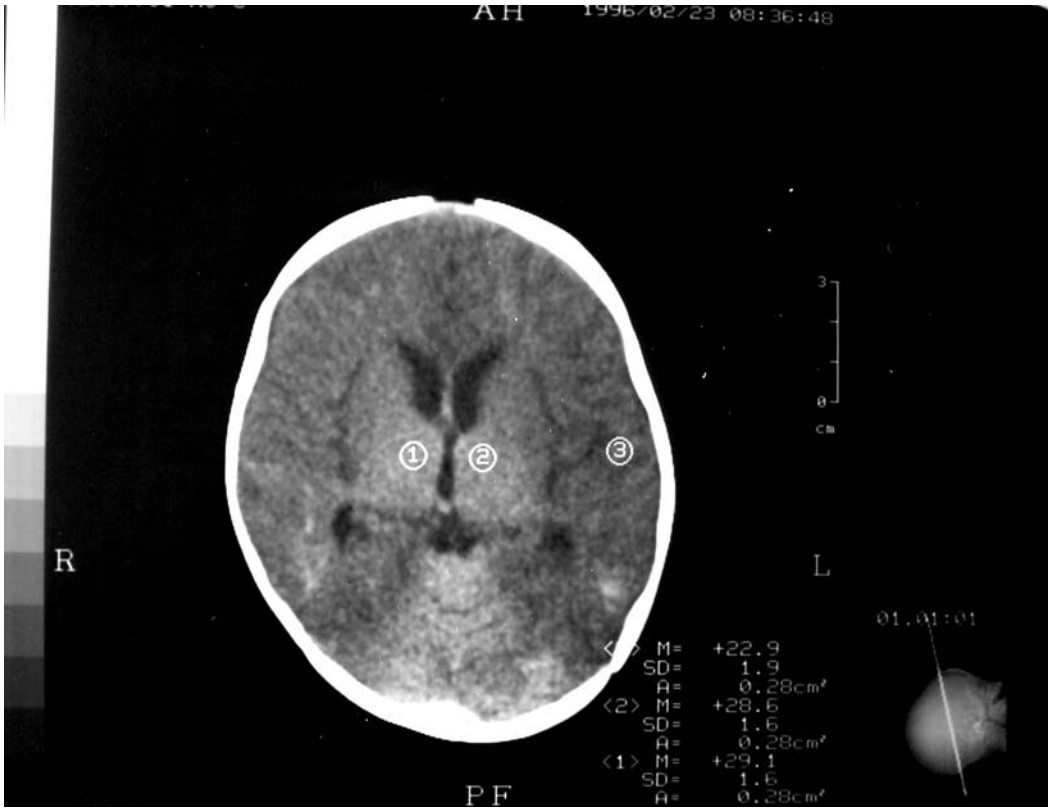


Рис. 6.2. *Больной К. 23 лет. Посттравматический энцефалит. КТ головного мозга. Очаги пониженной плотности в базальных отделах головного мозга.*

6.3. Интракраниальные инфекции

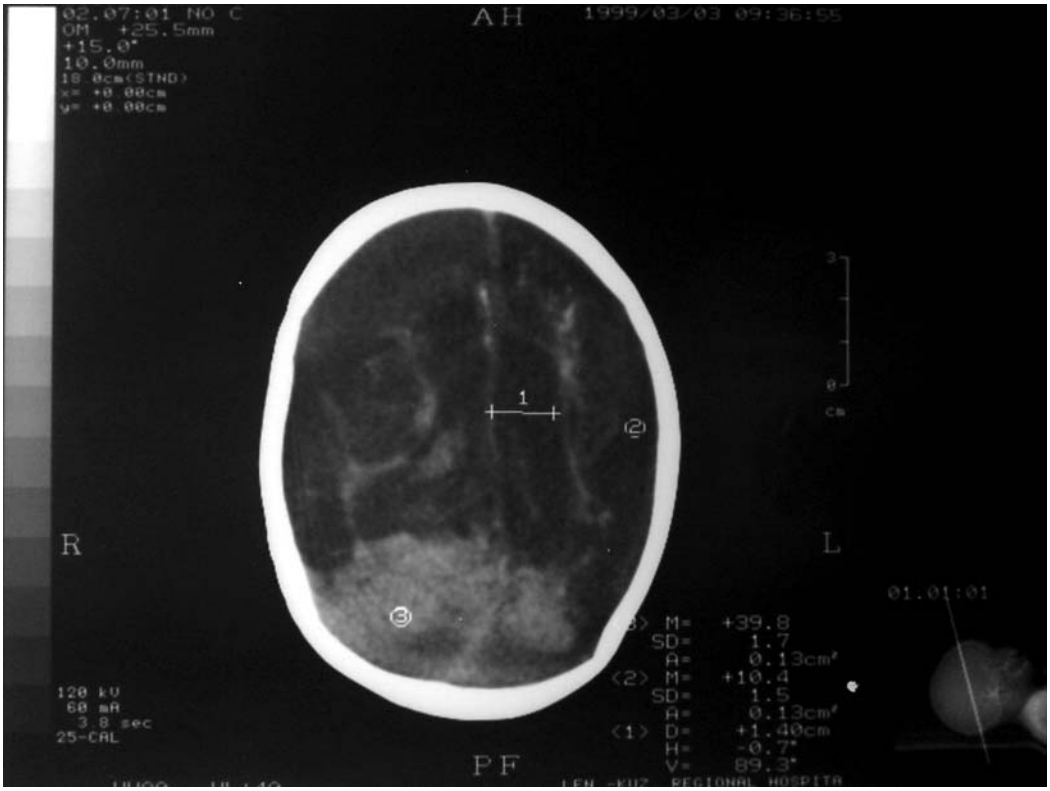


Рис. 6.3. *Больная Ш., 42 лет. Посттравматический энцефалит, через 4 мес после травмы. КТ головного мозга: атрофические изменения в белом веществе головного мозга.*

слабо выражена и, характеризуясь непостоянством и незамкнутостью контура, визуализируется только при внутривенном введении контрастного вещества (рис. 6.2, 6.3).

Лечение

Лечебные мероприятия включают интенсивную антибиотикотерапию, в том числе интратекальное введение левомицетина сукцината, канамицина в дозе до 0,1–0,2 г, дегидратацию, дезинтоксикацию, коррекцию нарушений церебральной микроциркуляции. При выявлении факультативно-анаэробной микрофлоры может дать эффект курс гипербарической оксигенации. Хирургические методы заключаются в активном дренировании воспалившейся операционной раны со сменой инстиллируемого антисептика (гибитан в концентрации 1 : 4000, фурацилин и др.), антибиотика. При травматических гранулемах показано их удаление. Иногда возникают показания к длительной интракаротидной инфузии лекарственных препаратов.

6.3.5. Посттравматический вентрикулит

Эпидемиология

Посттравматический вентрикулит (синонимы: вентрикулярный менингит, перивентрикулярный энцефалит) — это воспаление эпендимы мозговых желудочков. Причиной являются проникающие ранения, тяжелые ушибы-размозжения мозга с повреждением желудочковой системы. Вторичные

6.3. Intracranial infections

посттравматические вентрикулиты могут развиваться вследствие прогрессирования воспалительного процесса (менингоэнцефалит, абсцесс) и распространения инфекции на желудочки мозга.

Этиология

При посттравматических вентрикулитах встречается различная микрофлора с некоторым преобладанием грамположительных возбудителей [Арутюнов А.И., 1978; Ткачик И.П., 2001].

Патологическая анатомия

Острые вентрикулиты чаще имеют экссудативный характер. По характеру экссудата различают серозный, гнойный, фибринозный вентрикулит. Для хронического неспецифического эпендиматита характерны продуктивные процессы (гранулематозный эпендиматит). Воспалительный процесс характеризуется диффузностью, вместе с тем в каждом случае можно обнаружить преимущественное поражение отдельных участков желудочков головного мозга и ликворопроводящей системы. Наиболее часто поражаются боковые желудочки, реже III и IV желудочки мозга. При хроническом процессе, часто протекающем с окклюзией ликворопроводящих путей, отмечают преимущественное поражение III, IV желудочков мозга и сильвиева водопровода.

При остром серозном эпендиматите головной мозг макроскопически увеличен в размерах, извилины его уплощены, борозды сглажены, желудочки, особенно боковые, резко растянуты и заполнены экссудатом. Эпендима гиперемирована, отечна, тускловата; видны единичные или множественные кровоизлияния. Гистологически выявляются десквамация эпендимарного эпителия, инфильтрация эпендимы лимфоцитами, макрофагами, плазмоцитами с небольшой примесью нейтрофильных лейкоцитов.

При остром гнойном вентрикулите эпендима пропитана мутной желтовато-зеленой вязкой жидкостью, заполняющей полости желудочков и вызывающей обтурацию ликворных путей, следствием которой является острое расширение желудочков мозга и повышение давления цереброспинальной жидкости. Микроскопически обнаруживается выраженная лейкоцитарная инфильтрация эпендимы и стенок сосудов субэпендимарного слоя.

При хроническом течении процесса экссудат становится фибринозным или фибринозно-гнойным. К концу 3–4-й недели заболевания на поверхности эпендимы увеличивается количество клеток лимфогистиоцитарного ряда. В дальнейшем часть экссудата может подвергнуться организации с развитием спаечного процесса в желудочках мозга.

Хронический продуктивный эпендиматит имеет своеобразную патоморфологию. В стенке желудочков наблюдаются пролиферация клеток эпендимы с образованием выступов или погружений в субэпендимарный слой, диффузная пролиферация глиальных элементов и коллагеновых волокон. По ходу субэпендимарных сосудов часто обнаруживают умеренные периваскулярные лимфоидные инфильтраты. При хронических вентрикулитах почти всегда наблюдается наряду с нарушением резорбции цереброспинальной жидкости образование сращений и кист, препятствующих ее току и веду-

щих к развитию не только арезорбтивной, но и окклюзионной гидроцефалии. В сосудистых сплетениях желудочков мозга воспалительный процесс приводит к фиброзу стромы хориоидных ворсин и атрофии хориоидного эпителия. При этом увеличивается количество коллагеновых и аргирофильных волокон в строме сосудистых сплетений; коллагеновые волокна нередко подвергаются гиалинозу. Возникают выраженный склероз и облитерация просвета сосудов хориоидных ворсин, в связи с чем снижается продукция цереброспинальной жидкости.

Клиника

Клиническая картина посттравматического вентрикулита проявляется резким ухудшением общего состояния, нарастанием и углублением общемозговой симптоматики, вплоть до комы, на фоне очаговых и менингеальных знаков, возникновением тонических либо клонико-тонических судорог, а также выраженными вегетативными проявлениями.

При остром вентрикулите развивается картина серозного или гнойного эпендиматита. Последний проявляется острым и резким ухудшением состояния больного: нестерпимая головная боль, повторная рвота, тахикардия, тахипноэ, гипертермия (до 40–41 °С), бледность кожных покровов сменяется их гиперемией с гипергидрозом. На таком фоне может развиваться менингеальный синдром с переходом в коматозное состояние. Оболочечный синдром обычно грубо выражен, проявляясь полным набором его слагаемых — ригидностью мышц затылка, симптомами Кернига и Брудзинского, общей гиперсенситивностью. Часто проявляются синдромы декортикации и децеребрации с различными позотоническими реакциями и глобальными изменениями мышечного тонуса. При нередко сопутствующих вентрикулиту нарушениях ликвороциркуляции (вплоть до разобщения желудочковой системы) возникают фиксированные вынужденные положения головы. Клиническую картину вентрикулита дополняет разнообразная очаговая, подкорково-стволовая симптоматика в виде горизонтальных и зрачковых парезов взора вверх, глазодвигательных и зрачковых нарушений, спонтанного нистагма, двусторонних патологических знаков, диссоциации мышечного тонуса и сухожильных рефлексов по оси тела, бульбарных нарушений.

Диагностика

Диагноз вентрикулита ставится на основании данных анамнеза (травма, иногда в сочетании с перенесенной инфекцией), клиники (острое или подострое начало, сочетание общемозговых и «мерцающих» очаговых симптомов), результатов инструментальных методов диагностики.

Диагностика посттравматических вентрикулитов основана на клинических и ликворологических данных. КТ- и МРТ-признаки посттравматического вентрикулита могут проявляться в виде расширения желудочковой системы, изменения плотностных характеристик ее содержимого с появлением «хлопьев» и уровня жидкости, снижения плотности мозгового вещества по периметру желудочков мозга; в поздние сроки обнаруживаются гиперденсивные изменения стенок желудочков мозга.

При вентрикулярной и люмбальной пункциях ликвор, как правило, мутный, вытекает под давлением. Лабораторное исследование ликвора выявляет полиморфно-ядерные лейкоциты, повышенную концентрацию белков и сниженную — глюкозы. В начальной стадии заболевания клеточная реакция может не успеть развиться полностью, поэтому через несколько часов необходимо провести новое исследование ликвора.

При наличии окклюзирующего момента при исследовании могут быть различия показателей спинального или вентрикулярного ликвора.

Широко используют и специальные методы исследования. На краниограммах определяются признаки повышения внутричерепного давления. У детей наблюдается расхождение швов и увеличение черепа.

При компьютерной и/или магнито-резонансной томографии выявляют значительное расширении желудочков (асимметричное при окклюзии отверстия Монро), нередко деформированных вследствие спаечного процесса, уплотнение стенок боковых желудочков. Четко визуализируется зона перивентрикулярного отека в виде участков гиподенсивной плотности. Информативность КТ и МРТ достаточно высока (свыше 94 %) [Fukui M.B. et al., 2001].

Ультразвуковое исследование тоже позволяет четко оценить состояние тканей мозга, а также провести динамическое наблюдение, что способствует более точной оценке состояния больного и правильности терапии. Ультразвуковые изменения головного мозга при гнойных вентрикулитах зависят от возбудителя, но имеют общие характеристики: расширение желудочковой системы, неровность контуров и утолщение и уплотнение стенок боковых желудочков, наличие в желудочковой системе гиперэхогенных структур различной формы, изменение эхоструктуры и формы сосудистых сплетений боковых желудочков в виде «столбиков», наличие гиперэхогенных очагов в ткани головного мозга в случаях деструкции.

Лечение

Лечение вентрикулита у больных с черепно-мозговой травмой заключается в ликвидации первичного очага гнойной инфекции, борьбе с ее генерализацией, адекватной антибактериальной терапии, повышении иммунобиологических защитных сил организма, дезинтоксикационной терапии.

В настоящее время, учитывая степень тяжести воспалительных осложнений и угрозу генерализации инфекции, адекватная антибиотикотерапия включает в себя неотложную эмпирическую или предположительную терапию до получения результатов бактериологического исследования. Как правило, эмпирическая терапия является комбинированной или тройной, направленной против основных патогенных возбудителей — аэробных грамположительных и грамотрицательных, а также анаэробных микроорганизмов [Ткачик И.П., 2001; Fukui M.B. et al., 2001]. На практике это достигается комбинацией цефалоспоринов III поколения широкого спектра действия с метронидазолом либо монотерапией тиенамом, который воздействует на 98 % возбудителей бактериальных инфекций человека. При гнойных инфекциях головного мозга возможно эндолюмбальное и интравентрикулярное введение диоксидина. При получении результатов из бактериологической лаборатории проводят коррекцию антимикробной терапии, замену препа-

ратов на менее токсичные, этиотропные, бактерицидные антибиотики с учетом синергидного взаимодействия либо проводят монотерапию тиенамом.

6.3. Интракраниальные инфекции

Лечение интракраниальных инфекционных осложнений имеет свои особенности, так как воспалительный процесс протекает в изолированном гематоэнцефалическим барьером пространстве головного мозга и проникновение в него препаратов крайне затруднено (при менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера несколько повышена). Эффективность лечения зависит от вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам, что определяет выбор адекватного препарата. При этом максимальный бактерицидный эффект достигается при таком уровне препарата в ликворе, который превышает минимальную бактерицидную концентрацию в 10 раз и более. Прогностически более неблагоприятными возбудителями являются грамотрицательные микроорганизмы — штаммы синегнойной палочки, ацинетобактеры, энтеробактерии, обладающие мультирезистентностью к антимикробным препаратам, антисептикам, дезинфектантам [Ткачик И.П., 2001; Clissold S.P. et al., 1987].

К антимикробным препаратам, которые проникают через гематоэнцефалический барьер при вентрикулите и других инфекционных заболеваниях мозга и достигают терапевтических концентраций, относят некоторые бета-лактамы — синтетические пенициллины, уназин, цефалоспорины II–III поколений, монобактамы — азтренам, тиенам, а также левомицетин, диоксидин, метронидазол и фторхинолоны (пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин). Чаще используют цефалоспорины III поколения широкого спектра действия — цефтриаксон, цефотаксим или цефтазидим (фортум), которые назначают парентерально, или их комбинации с современными аминогликозидами (амикацин, нетромицин), диоксидином, ванкомицином, вводимыми эндолюмбально [Ткачик И.П., 2001; Narotam P.K. et al., 1994; Sanford J.P. et al., 1996; Clissold L.P. et al., 1987]. При выборе противомикробного препарата следует остановиться на этиотропном (согласно антибиотикограмме), адекватном (создающим терапевтические концентрации в ликворе) антибиотике либо назначают их комбинации с учетом потенцирования бактерицидного эффекта. Лечение должно быть начато своевременно, препараты применяют в максимальных дозах с достаточной кратностью введения. Лечение проводят до санации ликвора. Весьма эффективен интракаротидный метод введения [Дралюк Н.С., 1986].

В последние годы для лечения тяжелых форм гнойного вентрикулита все чаще используется метод интравентрикулярного введения антибактериальных препаратов — антибиотиков, антисептиков, дезинфектантов [Wada T. et al., 2002]. Определены дозы антибиотиков для интравентрикулярного введения: гентамицин — 1–8 мг/сут (1–2 мг — новорожденным и детям, 4–8 мг — взрослым), тобрамицин — 1–8 мг/сут (1–2 мг — новорожденным и детям, 4–8 мг — взрослым), амикацин — 2–4 мг/сут 1 раз, ванкомицин — 4–10 мг/сут 1 раз [Страчунский Л.С. и др., 2000].

Назначается дезинтоксикационная терапия с обязательным подключением глюкокортикоидов, форсированного диуреза. Она направлена в первую очередь на обеспечение достаточно перфузии тканей, регидратацию и дезинтоксикацию. С этой целью назначают внутривенное введение 500 мл

изотонического раствора натрия хлорида (5 % раствора глюкозы, раствора Рингера) с одновременным применением преднизолона в дозе 120 мг (внутривенно) и 5–10 мл 5 % раствора аскорбиновой кислоты. В случаях резкого падения артериального давления дополнительно внутривенно вводят 1 мл 1 % раствора мезатона в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Применение коллоидных растворов (гемодез, полигюкин, реополиглюкин и др.) нецелесообразно в связи с опасностью развития острой сердечной недостаточности и отека легких (особенно при введении больших количеств этих растворов — до 1 л и более). Для купирования преимущественно гипертонической дегидратации предпочтительным является применение изотонических кристаллоидных растворов. При этом скорость и длительность перфузии, общее количество введенной жидкости, прессорных аминов регулируются в зависимости от уровня артериального давления и диуреза. Необходима регулярная аускультация легких (опасность отека легких!). Обязательным в начальной фазе шока является введение внутривенно 10–20 тыс. ЕД гепарина для профилактики синдрома внутрисосудистого свертывания крови.

Таким образом, успешное консервативное лечение такой тяжелой патологии, какой является вентрикулит, в значительной степени зависит от своевременного комплексного антибактериального лечения и адекватного выбора введения лекарственных препаратов.

К оперативному вмешательству при вентрикулитах прибегают в случае развития окклюзионных явлений на любом из указанных выше уровнях. Устанавливают наружный вентрикулярный дренаж или резервуар Оммайя, через которые отводится ликвор и возможно введение лекарственных препаратов.

Профилактика

Ранняя хирургическая обработка ран, удаление инородных тел и костных отломков, поддерживающих хронический воспалительный процесс, активация регенеративных процессов в ране являются основой профилактики гнойного посттравматического вентрикулита [Нуржиков С.Р., Имшеницкая В.Ф., 1996; Гостищев В.К., Омельяновский В.В., 1997].

Прогноз

Зависит в большей степени от сопутствующих нарушений циркуляции ликвора. Распространение инфекции по естественным путям оттока ликвора, присоединение базального менингита делают прогноз вентрикулита и перивентрикулярного энцефалита крайне неблагоприятным.

6.3.6. Посттравматическая эмпиема

Этиология

Посттравматическая эмпиема — скопление гноя в субдуральном или эпидуральном пространствах черепа. Клиника посттравматической эмпиемы характеризуется сочетанием общемозговой, менингеальной, очаговой симптоматики вследствие сдавления головного мозга, а также общеорганизмен-

ной воспалительной реакцией. В динамике течения посттравматической эмпиемы характерно нарастание неврологической симптоматики на фоне проявлений инфекционно-воспалительного процесса.

6.3. Интракраниальные инфекции

Патологическая анатомия

Эпидуральное пространство расположено между твердой мозговой оболочкой прилежащей к ней кости; субдуральное пространство расположено между веществом твердой мозговой оболочки и паутинной оболочкой, окружающей мозг. Любое из этих пространств может быть инфицировано после нейротравмы. Инфекциями в этих областях очень часто осложняются параназальными синуситами, что может случиться после черепно-мозговой травмы, после нейрохирургической операции с остеомиелитом черепа или после бактериемии из другого очага.

Эпидуральный абсцесс обычно образуется путем осумкования очага наружного гнойного пахименингита, сращением по его краям твердой мозговой оболочки с костями черепа. Реже эпидуральный абсцесс развивается вследствие нагноения эпидуральной гематомы. Развитие грануляционной ткани происходит со стороны твердой мозговой оболочки. В некоторых случаях среди грануляционной ткани обнаруживаются несколько полостей с гноем.

Эпидуральные абсцессы могут осложниться гнойным лептоменингитом, абсцессом мозга, гнойным энцефалитом и очень редко — тромбофлебитом. Распространение инфекции происходит как гематогенным, так и контактным путем.

При тромбофлебите синусов нередко микробы или частицы инфицированного тромба попадают в общий ток крови с последующим развитием септикопиемии. При этом наблюдаются абсцессы и инфаркты легких, реже — метастатические абсцессы в других органах, в том числе возможен вторичный гематогенный занос инфекции в мозг с образованием метастатического абсцесса.

Основными методами диагностики наряду с клиническими и ликворологическими исследованиями являются КТ и МРТ, выявляющие низкоплотностные объемные образования в субдуральном либо эпидуральном пространствах.

Субдуральная эмпиема — это ограниченное скопление гноя в субдуральном пространстве, являющееся в большинстве случаев следствием проникновения инфекции через эмиссарные вены. Наиболее часто возникает как осложнение черепно-мозговой травмы и сопутствующего синусита, отита, мастоидита, а также после хирургических вмешательств на черепе.

Эпидемиология

Субдуральные эмпиемы составляют примерно 15–25 % от общего количества внутричерепных инфекций [Stephanov S., 1988]. При отсутствии лечения или его неадекватности летальность достигает 100 %. В последние 20 лет благодаря применению эффективной антибиотикотерапии в дополнение к хирургическому лечению летальность снизилась до 10–30 %. Субдуральные и внутричерепные эпидуральные абсцессы случаются гораздо реже, чем абс-

6.3. Intracranial infections

цессы головного мозга. Внутричерепные эпидуральные абсцессы в отличие от субдуральных эмпием редки у детей. Те и другие инфекции влияют на мужчин в гораздо большей степени, чем на женщин. Травма является предрасполагающим фактором в 10–15 % случаев от количества всех субдуральных эмпием.

Субдуральные эмпиемы чаще встречаются у мужчин (в соотношении 3 : 1), в 70 % возраст больных составляет 10–30 лет. Наиболее типичная локализация субдуральной эмпиемы — супратенториально конвекситально — в 70–80 % наблюдений, в 10–20 % патологический процесс располагается в области серповидного отростка, в 20–40 % течение субдуральной эмпиемы осложняется тромбозом кортикальных вен, в 25 % формируется абсцесс мозга, менингит развивается в 10 % случаев.

Хотя микробиология этих инфекций не определена полностью, стрептококки и стафилококки являются доминирующими микроорганизмами.

Грамотрицательные бактерии изолируются у 8–10 % больных. О стерильных культурах сообщается в 30 % случаев, но это может отражать недостаток при получении анаэробных культур.

При субдуральной эмпиеме в 35 % случаев выделяются стрептококки, в 17 % — стафилококки. Такие микроорганизмы, как *S. pneumoniea*, *H. influenzae*, энтеробактерии, обнаруживаются у 17 % больных. Почти в 100 % случаев в гнойном очаге присутствуют анаэробы, чаще всего бактериоиды. При снижении иммунитета, особенно при ВИЧ-инфекции, субдуральную эмпиему могут вызвать сальмонеллы, грибы рода *Candida*. Часто встречаются микробные ассоциации [Страчунский Л.С. и др., 2000; Cowie R., Williams B., 1983].

Клиника

Клиническая презентация может быть смешана с другими инфекционными и неинфекционными процессами. Лихорадка и головная боль наблюдаются у 90 % этих больных. Тошнота, рвота и помрачение сознания также присутствуют. Отек дисков зрительных нервов наблюдается примерно у трети таких больных.

В клиническом диагнозе субдуральной эмпиемы очень важен период до появления неврологических расстройств. Он может продлиться до 2 нед и характеризуется подъемом температуры до 38 °С, появлением головных болей, часто локализованных в лобной области, общим недомоганием. Состояние больного может первично расцениваться как острое респираторное заболевание, грипп, гайморит. Однако, несмотря на проводимое лечение, состояние больного продолжает ухудшаться. Головная боль по интенсивности охватывает всю голову. Появляются тошнота, рвота, затруднение речи афатического или дизартрического характера, снижение зрения. Обнаруживается и нарастает менингеальная симптоматика. На этом фоне отмечается угнетение сознания до уровня оглушения, сопора и даже комы.

Возможно возникновение эпилептических припадков, как фокальных, так и генерализованных, а также появление очаговой неврологической симптоматики в виде гемипареза, реже наблюдается гемисенсорный дефицит. Отмечаются глазодвигательные расстройства в виде пареза III и IV нервов

различной степени выраженности, мидриаз наиболее типичен на стороне субдуральной эмпиемы. Страдание тройничного нерва может проявиться лицевыми болями, что свидетельствует обычно о скоплении гноя в проекции пирамиды височной кости. В ряде случаев возникают дефекты полей зрения, вплоть до развития гомонимной гемиоанопсии. При нейроофтальмологическом обследовании обнаруживаются гипертензионные изменения на глазном дне.

Диагностика

Диагностика проводится с помощью компьютерной или магниторезонансной томографии. Однако магниторезонансная томография более чувствительна и является лучшим методом, чем компьютерная томография, при дифференциации субдурального абсцесса от эпидурального.

Лабораторные исследования выявляют лейкоцитоз в крови со сдвигом формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов. Посев крови может обнаружить аэробные и анаэробные микроорганизмы, но может быть стерильным.

Люмбальная пункция не является нечувствительной, неспецифической при диагностике субдуральных и эпидуральных абсцессов. Окрашивание по Граму изредка бывает положительным, каузативный микроорганизм редко перекрывается культурами из спинномозговой жидкости. Полиморфно-ядерный плеоцитоз — частое явление, но одноядерные клетки доминируют в трети всех случаев. Повышенный уровень протеина и нормальный показатель глюкозы — весьма частое явление.

Диагноз субдуральной эмпиемы подтверждается данными КТ и МРТ. При компьютерной томографии субдуральная эмпиема видна как полусферическая зона пониженной плотности. Края гнойного скопления четко контурируются усиленным сигналом при введении контраста, что связано с воспалительным процессом в оболочках. Отек мозгового вещества проявляется масс-эффектом полушария на стороне субдуральной эмпиемы. Субдуральные эмпиемы в некоторых случаях бывают двусторонними.

МРТ является методом выбора в диагностике субдуральной эмпиемы, так как позволяет уже в ранние сроки точно определить локализацию и рспространенность субдуральной эмпиемы. В Т1-режиме скопление гноя дает гипоинтенсивный сигнал, а в Т2 — гиперинтенсивный, резко выражен отек вещества головного мозга. МРТ считается наиболее чувствительным методом в диагностике небольших эмпием, которые не видны на компьютерных томограммах.

Лечение

Основные принципы лечения субдуральной эмпиемы основаны на ранней диагностике, активном хирургическом дренировании гноя с одновременным выявлением и санацией первичного очага, а также адекватной антибиотикотерапии. Антибиотикотерапия должна начинаться непосредственно сразу после диагностики и должна быть ориентирована на стафилококки, стрептококки и анаэробы. Оперативное вмешательство для дренирова-

6.3. Intracranial infections

ния скопления гноя должно состояться настолько быстро, насколько возможно. Относительная польза от краниотомии и краниоэктомии как метода оптимальной терапии все еще обсуждается. Прием антибиотиков должен продолжаться после дренирования в течение 2 нед.

Хирургическое лечение при субдуральной эмпиеме является основным. По данным литературы, летальность значительно выше у неоперированных больных и составляет 28 %. В то же время большое значение имеет метод хирургического лечения. Так, в случаях эвакуации гноя через фрезевое отверстие, летальность ближе к таковой неоперированных больных и составляет 23,3 %, после резекционной трепанации — 11,5 %, а костно-пластической трепанации — 8,4 %.

Следует учесть, что кроме типичных конвекситальных форм иногда встречаются субдуральные эмпиемы и других локализаций, например межполушарной локализации.

Повторно оперируется приблизительно треть больных, причем значительно чаще из группы пациентов, подвергшихся ограниченным вмешательствам. При широких подходах отмечено и значительное уменьшение доли послеоперационных осложнений.

После эвакуации субдурального скопления гноя отмечается быстро нарастающий отек головного мозга. Это связано с усилением регионарного кровотока, который прогрессивно возрастает, достигая пика через 96 ч. Молниеносное развитие отека мозга может отмечаться и при очень тонких субдуральных эмпиемах (субдуральные эмпиемы небольшого размера). Не отмечено зависимости между выраженностью отека и толщиной субдуральной эмпиемы.

Субдуральная эмпиема не является самостоятельным компрессирующим фактором; значительная роль принадлежит сопутствующему отеку подлежащей мозговой ткани, что подтверждается данными КТ и МРТ. Прогрессирование заболевания может привести к венозному инфаркту и выраженному масс-эффекту в связи с отеком мозга, дислокации ствола мозга с ущемлением на уровне вырезки намета мозжечка и летальному исходу. Следовательно, существует два самых важных принципа при хирургическом лечении субдуральной эмпиемы, обеспечивающих удовлетворительный результат: адекватная декомпрессия мозга и полное удаление скопления гноя.

Таким образом, наиболее оптимальным методом хирургического лечения субдуральной эмпиемы является широкая костно-пластическая трепанация с подвисочной декомпрессией. Широкий доступ позволяет полностью убрать скопление гноя, в том числе и за пределами костного окна, исследовать межполушарную щель и базальные поверхности, включая подвисочную область с целью исключения или выявления скопления гноя над наметом мозжечка.

Между скоплением гноя и мозгом с покрывающими его оболочками формируется экссудативная мембрана, плотно связанная с гиперемированным веществом мозга. Удаление этой мембраны не рекомендуется, так как при этом обычно повреждается подлежащая рыхлая поверхность мозга, что приводит к кровотечению. При остеомиелитических изменениях костного лоскута последний удаляется, а краниопластика проводится не ранее чем через 18—24 мес.

Удаление субдуральной эмпиемы через фрезевое отверстие возможно в отдельных случаях: 1) у детей, когда субдуральная эмпиема является осложнением менингита; 2) у ослабленных пациентов; 3) при локализации субдуральной эмпиемы у серповидного отростка; 4) при небольших размерах эмпиемы.

Очень осторожно следует относиться к люмбальным пункциям, проведение которых у больных с субдуральной эмпиемой может привести к ухудшению состояния и даже к летальному исходу. Сложность ситуации обусловлена тем, что почти у 75 % больных с субдуральной эмпиемой отмечается клиника менингита, в то время как очаговая симптоматика наблюдается менее чем в 40 % случаев. Следовательно, больные с гнойно-воспалительным процессом, у которых отмечаются изменение уровня сознания и очаговая симптоматика, перед проведением люмбальной пункции должны быть обследованы на КТ или МРТ.

При лечении субдуральной эмпиемы параллельно с хирургическими методами назначают антибактериальные препараты. До получения данных о возбудителе проводится эмпирическая терапия. После идентификации возбудителя терапию либо продолжают, либо корригируют с учетом этиологии.

Эмпирическая антибактериальная терапия субдуральной эмпиемы [Страчунский Л.С. и др., 2000]

Предрасполагающий фактор	Антибактериальные препараты
Проникающая черепно-мозговая травма, нейрохирургическая операция	Ванкомицин + цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефриаксон, цефопим)
Средний отит или мастоидит	Цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол
Синусит	Цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол + ванкомицин (при подозрении на присутствие MRSA)
Посттравматический сепсис	Пенициллин + метронидазол
Абсцесс, эмпиема легких, бронхоэктатическая болезнь	Пенициллин + метронидазол + котримоксазол
Бактериальный эндокардит	Ванкомицин + аминогликозид
Врожденные пороки сердца	Цефалоспорины III–IV поколения
Причина неизвестна	Цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол + ванкомицин

Прогноз

Восстановление неврологических функций наблюдается у большинства пациентов с субдуральной эмпиемой. Многие авторы [Bannister G. et al., 1981] отмечают роль венозного тромбоза (как следствие субдуральной эмпиемы), который приводит к обструкции, стазу и далее ко вторичному инфаркту полушария. Однако маловероятно, что распространенный венозный инфаркт может встречаться среди выживших пациентов с регрессом неврологического дефицита. Восстановление неврологических функций связано с восстановлением функции нейронов, находившихся в состоянии парабиоза. Нарушение мозгового кровообращения (как снижение, так и усиление) — неблагоприятный фактор. Вероятность развития постоянного неврологиче-

ского дефицита значительно выше у пациентов с субтенториальным расположением субдуральной эмиемы. Возможно, это связано с защитными изменениями супратенториального церебрального кровотока в подлежащей субдуральной эмпиеме коре мозга. Естественно, что метаболические нарушения, ДВС-синдром, сердечно-легочная недостаточность ведут к плохим исходам.

Показатель смертности при сочетании антибиотиков с ранним хирургическим вмешательством колеблется от 10 до 40 %. Течение болезни может быть тяжелым, с длительными припадками, о которых сообщается в трети всех случаев.

6.3.7. Посттравматический абсцесс головного мозга

Эпидемиология и этиология

Хотя заболеваемость и смертность в последнее время уменьшились в связи с применением более чувствительных диагностических методов и нейрохирургических операций, абсцесс головного мозга продолжает оставаться серьезной инфекцией.

Посттравматический абсцесс — очаговое скопление гноя в мозговом веществе, окруженное капсулой. Развитие посттравматического абсцесса связано с проникновением патогенной флоры в мозговое вещество вследствие черепно-мозговой травмы. Формирование посттравматического абсцесса представляет сложный процесс, обусловленный взаимодействием патогенной флоры и мозговой ткани, в месте поражения которой нарушаются защитный и иммунобиологический барьеры. Вследствие этого наиболее часто посттравматические абсцессы развиваются в зонах дефектов мозговой ткани, рубцово-атрофических изменений. Интракраниальные абсцессы относятся к тяжелой форме гнойно-воспалительных осложнений черепно-мозговой травмы, обусловливая высокую инвалидизацию и летальность от 5 до 34 % [Притула И.М., 1986; Леонов В.Г., 1998; Yang S.Y., Zhao C.S., 1993; Patir R. et al., 1995; Greenberg M.S., 1997].

Абсцессы головного мозга травматического происхождения возникают преимущественно при проникающих повреждениях. Поздняя или ранняя, но не радикальная, обработка мозговой раны — главная причина нагноения.

Абсцессы обычно осложняют очаг нагноения в отличие от мозга как такового. Самые частые источники инфекции — ухо, нос и горло [Ariza J. et al., 1986]. Нейрохирургия и травма насчитывают около 20 % абсцессов. Однако абсцесс как внутричерепное осложнение является редкой инфекцией после черепно-мозговой травмы или нейрохирургии. В 10 % случаев источник не находится.

После проникающей черепно-мозговой травмы риск абсцессов возрастает. Во Вьетнаме в 3 % случаев черепно-мозговые травмы у военных привели к абсцессу. Другие специалисты военной медицины сообщают о 3–17 % абсцессов [Carey M.E. et al., 1971; Rish B.L. et al., 1981]. Факторы риска после травмы черепа включают в себя: 1) огнестрельные раны; 2) множественные травмы и 3) раневые осложнения, такие как гематома или скопление жидкости. Сохраненные костные фрагменты являются дополнительным фактором риска. Многочисленные типы травмы черепа связаны с развитием абс-

6.3. Интракраниальные инфекции

цесса и включают в себя депрессионные переломы черепа и травмы от укусов животных и острых предметов, таких как кончик карандаша или острые метательные дротики. В эру антибиотиков заболеваемость абсцессами остается стабильной. Иногда отмечается два возрастных пика этого заболевания: первые два десятилетия жизни и возраст от 50 до 70 лет. Во многих исследованиях сообщается о доминировании менингита во всех возрастных группах. В более ранних публикациях [Webster J.E. et al., 1946; Nilsen H. et al., 1982] не удавалось продемонстрировать важность анаэробных бактерий в микробиологии большинства абсцессов. В сравнительно недавних исследованиях [Hand W.L., Sanford J.P., 1970; Ingham J.R. et al., 1977; Anderson D. et al., 1981] сообщается о восстановлении (возмещении) анаэробов в более чем 60 % абсцессов. Если абсцессы являются последствиями воспаления среднего уха или мастоидита, то в этих случаях преобладают стрептококки, *Bacteroides fragilis* и аэробные грамотрицательные бактерии. При синусите те же самые микроорганизмы восстанавливаются наряду со стафилококками и *Hemophilus* sp. После травмы черепа или нейрохирургических операций *S. aureus*, стрептококки, грамотрицательные бактерии и клостридии являются теми микроорганизмами, которые чаще всего восстанавливаются.

Патоморфология

Патоморфологические изменения в начальной фазе проявляются в виде очагового гнойного менингоэнцефалита с последующим переходом в формирование полости, наполненной гнойным содержимым и окруженной фиброзной капсулой. При отсутствии свободного выхода гноя из раневого канала формируется гнойная полость, вокруг которой начинает образовываться капсула, возникает абсцесс головного мозга. К 14—15-м суткам пиогенная капсула имеет 3 слоя: внутренний (грануляционный), средний (коллагеновый) и наружный (энцефалический). В этот период капсула еще непрочная, не обеспечивающая изоляцию гнойного очага. Из энцефалитического слоя воспалительный процесс может распространяться далее; возникают так называемые дочерние абсцессы. Расплавление стенок капсулы приводит к образованию «карманов», которые способствуют формированию многокамерного абсцесса.

Нередко абсцессы головного мозга возникают вокруг первичных инородных тел (металлические осколки, пули) и вторичных (волосы, обрывки головного убора, костные отломки). Гематома — отличная питательная среда для микрофлоры.

Нагноение мозговой раны в качестве самостоятельной формы инфекционного осложнения при открытой черепно-мозговой травме и проникающих ранениях впервые выделено Л.И. Смирновым [1949].

Патоморфология нагноения мозговой раны характеризуется сплошной гнойной инфильтрацией и гнойным расплавлением пограничной зоны, ткани которой отторгаются и таким образом увеличивается полость самой раны. Гнойная инфильтрация распространяется и на промежуточную зону. В перифокальной зоне мозговой раны развертывается картина негнойного периваскулярного энцефалита с интенсивным воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток.

6.3. Intracranial infections

При отторжении гнойных масс, гнойное расплавление стенки раны может приостановиться. Рана в таких случаях заживает с помощью грануляционной ткани с исходом в соединительнотканный рубец. Инкапсулирование гнойных масс с формированием так называемой «пиогенной капсулы» приводит к образованию абсцесса.

Абсцессы мозга, наблюдающиеся после черепно-мозговой травмы, локализуются в основном в зоне очага травматического повреждения. Абсцесс мозга как посттравматическое гнойное осложнение может развиться не только после открытой черепно-мозговой травмы.

Воротами инфекции при закрытой черепно-мозговой травме могут быть трещины костей основания черепа с повреждением пирамидки височной кости, повреждение ячеек решетчатой кости или лобных пазух.

При целости костей черепа основную роль в развитии не только абсцесса мозга, но и других очаговых и диффузных гнойных осложнений играет метастатический перенос инфекции в поврежденную ткань.

Травматические абсцессы мозга бывают одиночными и множественными. Причиной возникновения множественных абсцессов может быть абсцедирование многочисленных костно-осколочных раневых каналов. Наличие множественных абсцессов не означает одновременного их возникновения. В поздние периоды травматической болезни головного мозга у одного и того же пациента могут быть обнаружены абсцессы разной давности. Процесс формирования капсулы абсцесса обычно длится от 3 до 6 нед и через 2–3 мес заканчивается формированием плотной фиброзной капсулы.

В развитии капсулы абсцесса выделяют стадию формирующейся капсулы и стадию сформировавшейся капсулы. В первой стадии в окружности формирующегося абсцесса развивается пояс грануляционной ткани, содержащей аргирофильные волокна. Снаружи от пояса грануляционной ткани располагается зона отечного мозгового вещества с периваскулярными лимфоидными инфильтратами.

В стадии сформировавшейся капсулы различают грануляционный и фиброзный слои, являющиеся капсулой абсцесса, и перифокальную зону, которая вместе с капсулой составляет стенку абсцесса, отграничивающую ее от остальной части мозга.

Грануляционный слой содержит сеть новообразованных сосудов и аргирофильных волокон, а также лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, макрофаги (зернистые шары). Внутри от грануляционного слоя могут располагаться обрывки некротической ткани, что составляет так называемую некротическую зону при еще не вполне сформировавшейся капсуле.

Кнаружи от грануляционного слоя располагается фиброзный слой, состоящий из пучков коллагеновых волокон, располагающихся в основном параллельно полости абсцесса. Помимо зрелых фибробластов, обнаруживается лишь небольшое количество лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. В старых абсцессах этот слой может достигать толщины до 5–6 мм.

Непосредственно кнаружи от фиброзного слоя располагается довольно широкий слой измененного мозгового вещества, который обычно обозначают как перифокальная, или энцефалитическая, зона. Для этой зоны ха-

6.3. Интракраниальные инфекции

рактерны периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов с примесью плазматических клеток и спонгиозное состояние белого вещества.

Размер и форма травматического абсцесса значительно варьируют. Окраска и консистенция содержимого абсцесса зависят от давности возникновения абсцесса, вида возбудителя, наличия примеси крови. Гнойное содержимое абсцессов может быть жидким, клейким, сливкообразным. Патогенная флора обычно высевается из внутренней поверхности капсулы абсцесса.

При переходе воспалительного процесса на прилежащую мозговую ткань развивается диффузный гнойный энцефалит. Прорыв абсцесса в субарахноидальное пространство с последующим развитием гнойного лептоменингита может произойти при поверхностно расположенных абсцессах, преимущественно в ранней стадии их развития. Прорыв абсцесса в полость желудочков мозга приводит к пиоцефалии или гнойному перивентрикулярному энцефалиту.

Возбудителями абсцесса чаще являются патогенные стафилококки, реже — стрептококки и грамотрицательная флора. Стафилококки дают хорошую инкапсуляцию гнойного очага. Стрептококки и другая флора нередко приводят к генерализации гнойного процесса, распространяющегося на оболочки (возникает менингит) и вещество мозга в сторону желудочков, что приводит к перивентрикулярному энцефалиту, прорыву гноя в желудочки, вентрикулиту.

Клиника

Клинические проявления могут быть в труднораспознаваемой или острой форме и вызывать тревогу. Симптомы могут длиться лишь несколько часов или в течение нескольких недель после того, как был поставлен диагноз.

Клиническая картина посттравматических абсцессов характеризуется общемозговыми, менингеальными, очаговыми, гипертензионными и дислокационными симптомами. Очаговые симптомы обычно связаны с локализацией посттравматических абсцессов.

Менее чем половина всех больных жалуются на лихорадку и головную боль. Имеется очаговый неврологический дефицит. У менее половины больных наблюдаются другие признаки и симптомы, такие как тошнота, рвота, припадки и отек дисков зрительных нервов. Наиболее частым очаговым неврологическим дефицитом являются гемиплегия и паралич черепных нервов. Некоторые больные находятся в бессознательном состоянии во время диагностики.

По клиническому проявлению и течению выделяют посттравматические абсцессы — острые, подострые и хронические.

Абсцессы головного мозга, возникшие в течение первых 3 мес после травмы, относят к ранним; абсцессы, возникшие более чем через 3 мес после травмы, — к поздним. Ранние абсцессы головного мозга имеют прогрессирующее, ремиттирующее или латентное течение. Бурно и прогредиентно нарастающая картина заболевания (сильные головные боли, повышение температуры тела, ухудшение общего состояния, брадикардия, изменения в крови, пролабирование мозга в области костного дефекта, отсутствие

6.3. Intracranial infections

отделяемого из мозговой раны и т.д.) свидетельствует либо о задержке отделяемого из раневого канала при воспалении последнего, либо о формирующемся абсцессе мозга. Прогредиентный тип течения заболевания характерен для стрептококковой и грамотрицательной флоры.

Ремиттирующее течение характеризуется периодами улучшения, наступающими под влиянием лечения, однако в основе его лежат все же прогрессирование воспаления, формирование капсулы вокруг гнойной полости; возможна дальнейшая генерализация гнойного процесса.

Латентный тип течения заболевания характерен в основном для стафилококковой микрофлоры. Постепенное, сравнительно медленное нарастание клинических проявлений свидетельствует об увеличении размеров абсцесса и параллельно идущей инкапсуляции. Вокруг таких абсцессов образуется прочная капсула, позволяющая провести тотальное удаление абсцесса.

Поздние абсцессы головного мозга имеют преимущественно ремиттирующий и латентный типы течения. Возможна манифестация резким ухудшением, что бывает вызвано генерализацией процесса или значительным повышением внутричерепного давления в связи с большими размерами абсцесса. Нарастание, а иногда появление общеинфекционных, общемозговых и локальных симптомов свидетельствуют о надвигающейся катастрофе.

Диагноз

Дифференциальный диагноз обычно включает в себя другие инфекции центральной нервной системы и цереброваскулярные заболевания. Абсцесс должен быть рассмотрен, если типичные клинические проявления сопровождают травму черепа. Ранняя диагностика абсцесса улучшилась с введением компьютерной томографии. Другие неинвазивные методы, такие как рентгенография черепа, электроэнцефалография и сканирование головного мозга, менее чувствительны. Но при определении раннего энцефалита магниторезонансная томография — более чувствительный метод, чем компьютерная томография. На компьютерной томограмме абсцесс имеет характерные пониженной плотности центры и пониженной плотности зоны отека мозга. Магниторезонансная томография используется как при диагностике, так и при последующем наблюдении абсцессов. Магниторезонансная томография также лучше, чем компьютерная томография при определении патологии задней черепной ямы и после разрешения абсцесса, и это связано с меньшей токсичностью при использовании контрастных веществ. Анализ спинномозговой жидкости и другие лабораторные тесты не являются диагностическими при абсцессах. Фактически люмбальная пункция противопоказана, когда подозревается абсцесс. Клиническое ухудшение происходит у 20 % больных, которым была сделана люмбальная пункция при наличии абсцесса [Samson D.S., Clark K., 1973]. Магниторезонансную томографию и компьютерную томографию нужно делать сразу же при подозрении абсцесса. Если подозревается пиогенный менингит, то нужно применить культуры крови и эмпирически парентеральные антибиотики еще до того, как сделано компьютерно-томографическое исследование.

Диагностика посттравматических абсцессов. Основывается на данных анамнеза, клиники и дополнительных методах, из которых ведущие — КТ и

6.3. Интракраниальные инфекции

МРТ. Признаки текущего воспалительного процесса (гипертермия или 1—2 «свечи» при последующей субфебрильной температуре, изменения в крови — сдвиг «влево», токсическая зернистость нейтрофилов, ускорение СОЭ на фоне общего тяжелого состояния), головные боли нередки при скудных объективных неврологических признаках, перкуторная болезненность, имеющая оболочечную окраску, данные Эхо-ЭС (смещение М-эхо, признаки внутренней гидроцефалии), застойные изменения на глазном дне позволяют заподозрить формирование абсцесса головного мозга. Использование КТ и МРТ, выявляющих характерную зону пониженной плотности, соответствующую полости абсцесса, окаймленную различной выраженности полоской повышенной плотности, соответствующей капсуле абсцесса с масс-эффектом, с возможным ореолом перифокального отека, уточняют топографию и структуру абсцесса. При контрастном усилении обычно визуализируется капсула в виде гиперденсивного кольца вокруг гиподенсивных участков. КТ позволяет проследить формирование посттравматических абсцессов и их динамику при консервативном и оперативном лечении.

Основные КТ-характеристики посттравматического абсцесса. Наиболее часто посттравматические абсцессы визуализируются в виде образований округлой формы с наличием гиперденсивной округлой каймы (соответствующей капсуле и накапливающей контрастное вещество) и гиподенсивной зоны внутри ее (соответствующей скоплению продуктов распада и гноя).

По плотностным характеристикам выявляют следующие виды посттравматических абсцессов: гиподенсивные абсцессы — встречаются наиболее часто, более чем в половине наблюдений; гиподенсивная гомогенная зона соответствует наличию жидкого гнойного содержимого абсцесса. Иногда выявляются линейные повышения плотности за счет визуализации перегородок при многокамерных абсцессах. Длительность анамнеза у этих больных может колебаться в пределах года и более.

Изоплотностное содержимое абсцессов, т.е. практически не отличающиеся от плотности вещества мозга, наблюдается редко. Вместе с тем на КТ обычно выражены признаки объемного процесса. Наиболее часто эти абсцессы встречаются при давности анамнеза от 1 мес до полугода. Их содержимое обычно представлено гноем различной степени вязкости.

При гиперденсивных абсцессах повышение плотности их содержимого на КТ, как правило, незначительно и обусловлено содержанием наряду с жидким гноем разноплотных образований. Гиперденсивные посттравматические абсцессы встречаются очень редко.

Гетероденсивное содержимое абсцессов наблюдается часто, более чем у пятой части больных. КТ-картина этих абсцессов представлена различным сочетанием участков повышенной и пониженной плотности в области их локализации. Длительность анамнеза у больных может составлять до года и более. Интраоперационная полость абсцессов обычно включает в себя гнойное содержимое с «хлопьями» и мелкими сгустками.

В подавляющем большинстве случаев по данным КТ диагностируются однокамерные абсцессы, значительно реже — многокамерные. Одиночные посттравматические абсцессы преобладают над множественными. Доминируют абсцессы овальной или округлой формы, гораздо реже они имеют неправильные очертания.

6.3. Intracranial infections

Размеры абсцессов по данным КТ могут составлять от 1,0 до 8,0 см и более в диаметре. Объем абсцессов при этом может составлять от нескольких до 100,0 мл и более. Максимально зафиксированный объем содержимого посттравматического абсцесса составил около 200,0 мл [Леонов В.Г., 1998; Кравчук А.Д., 2000].

Посттравматические абсцессы обычно сопровождаются КТ-признаками масс-эффекта в виде смещения срединных структур и реакции окружающей мозговой ткани. Это связано с дислокационными проявлениями в виде смещения срединных структур, сдавления желудочковой системы, базальных цистерн и субарахноидальных пространств. Установлено, что степень дислокационного воздействия (латеральное смещение срединных структур) коррелирует с размерами абсцессов и нарастает по мере углубления клинической декомпенсации.

Реакция окружающих мозговых тканей на посттравматические абсцессы по данным КТ может проявляться в виде перифокального, долевого, полушарного и генерализованного отека. Степень выраженности отека имеет тенденцию к нарастанию соответственно углублению фазы клинической декомпенсации и коррелирует с увеличением латеральной дислокации головного мозга.

С целью более четкой дифференцировки характеристик объемного образования обязательно проведение КТ с контрастным усилением (внутривенное введение контрастных препаратов). В более чем половине всех случа-

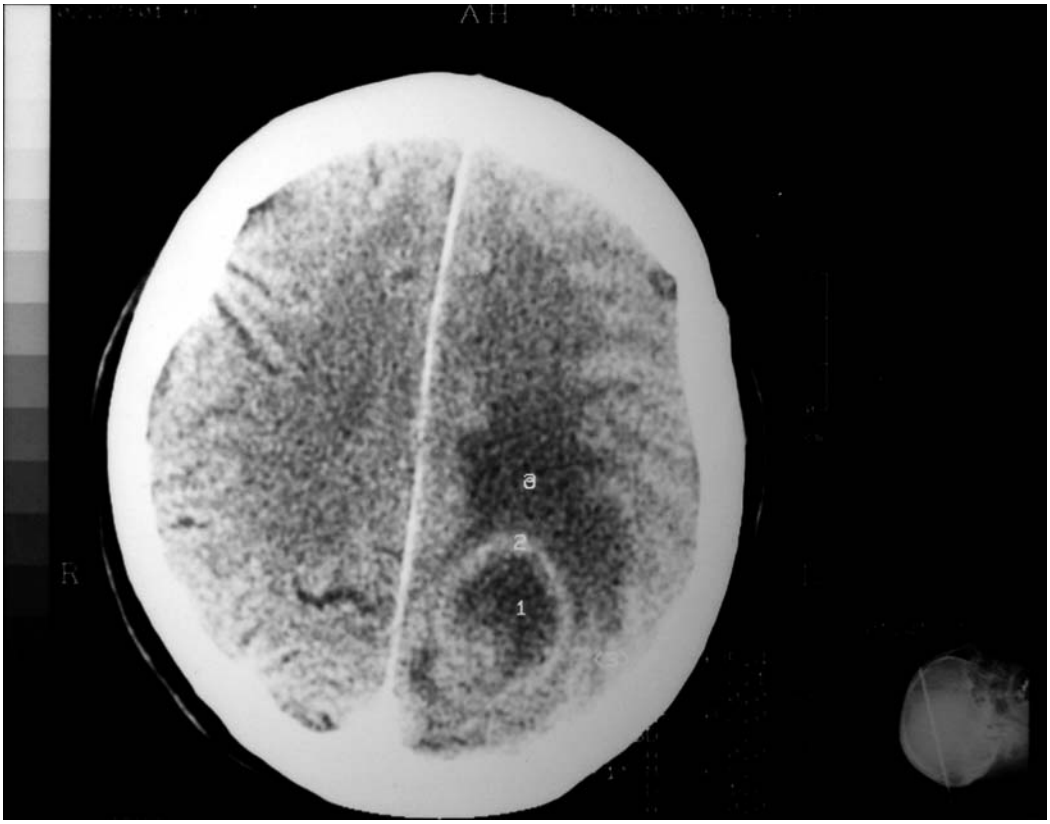


Рис. 6.4. *Больной Ч., 29 лет, с посттравматическим абсцессом после политравмы через 3,5 мес. КТ-признаки абсцесса головного мозга в левой затылочной доле.*

ев отмечается усиление контрастирования капсулы абсцесса, являющееся характерным КТ признаком данной патологии. Значительно реже, несмотря на контрастное усиление, капсула абсцессов может четко не визуализироваться.

КТ является ведущим методом диагностики посттравматических абсцессов, позволяющим с исчерпывающей полнотой судить об их расположении, объеме, структуре и консистенции содержимого абсцессов, об их воздействии на вещество мозга и ликворосодержащие пространства, а также о динамике их развития.

Данные КТ позволяют определить оптимальную тактику хирургического лечения посттравматических абсцессов (рис. 6.4, 6.5, см. вклейку).

Магнитно-резонансная томография. Для абсцессов мозга характерна высокая контрастность изображения на МРТ по сравнению с прилежащим веществом мозга. Зоны повышенного сигнала обычно соответствуют расположению и размерам абсцессов, имеют округлую форму с четкими контурами. Также четко визуализируются выраженные в разной степени вторичные признаки объемного процесса в виде отека головного мозга, деформации и смещения ликворосодержащих пространств и др.

Возможности МРТ-визуализации особенностей посттравматических абсцессов возрастают при использовании дополнительного контрастирования (гадолиниум). После введения контрастного вещества в режиме Т1 отмечается выраженное избирательное накопление его в капсуле абсцесса, четкие границы образования и низкий уровень усиления сигнала от его содержимого. В режиме Т2 определяется выраженная реакция со стороны головного мозга в виде долевого отека и деформации боковых желудочков мозга.

МРТ существенным образом расширило возможности неинвазивной визуализации посттравматических абсцессов. При МРТ не существует рентгеновского барьера изоденсивных тканей и вместе с тем исключительно широки пределы разграничения структур с различным содержанием жидкости и различными магнитными свойствами. Данные возможности особенно очевидны при изоденсивных абсцессах.

Данные Института нейрохирургии позволили определить синдромологические особенности МРТ-картины посттравматических абсцессов: в режиме Т1 гипоинтенсивный сигнал — полость абсцесса, гиперинтенсивный сигнал — капсула; в режиме Т2 изогиперинтенсивный сигнал — полость абсцесса, гиперинтенсивный сигнал — капсула.

Исследование ликвора при отсутствии прорыва абсцесса в ликворную систему дает обычно незначительные или неспецифические изменения.

Бактериологические исследования. Проводятся путем забора биоптатов непосредственно интраоперационно из полости абсцессов, из ран и свищей больных, а также с использованием посевов цереброспинальной жидкости. Положительные результаты бактериологических исследований отмечаются у большинства больных.

Данные Института нейрохирургии по составу и свойствам микробных факторов позволяют считать, что основными возбудителями посттравматических абсцессов являются стафилококки (*S. aureus* и *S. epidermidis*). Значительно реже обнаруживается грамотрицательная флора микроорганизмов, в частности семейство Enterobacteriaceae, что может свидетельствовать о воз-

можном вторичном инфицировании ран при экзогенном механизме заражения.

Определение устойчивости выделенных культур к антибактериальным препаратам обычно выявляет высокий уровень их резистентности. Данные антибиотикочувствительности позволяют считать, что наиболее часто выделенные стафилококки (основные возбудители гнойных процессов при посттравматических абсцессах мозга) являются госпитальными штаммами, поскольку спектр их ABR характерен для культур, циркулирующих в лечебном учреждении [Леонов В.Г., 1998].

Лечение

Принципы минимально инвазивной нейрохирургии составляют основу хирургической тактики лечения посттравматических абсцессов.

Хирургия посттравматических абсцессов

Абсолютным показанием к оперативному вмешательству является пребывание больных в фазах клинической декомпенсации с КТ–МРТ-признаками масс-эффекта, сопровождаемого дислокационными проявлениями. В фазах клинической компенсации и субкомпенсации при небольших размерах абсцесса и отсутствии дислокационной симптоматики, наличии недостаточно сформированной капсулы, глубинно расположенных и множественных абсцессах — показания к хирургии являются относительными. При стабильном компенсированном состоянии или положительной динамике в условиях несфомированных абсцессов проводится консервативная терапия.

В основу стратегии хирургического лечения посттравматических абсцессов заложены принципы безопасности и малоинвазивности метода. Приоритет принадлежит пункционному опорожнению и дренированию посттравматических абсцессов. Наличие отграничительной капсулы и жидкостное содержание абсцессов по данным КТ–МРТ оптимальны для применения данного метода в любой клинической фазе заболевания и во всех возрастных группах больных.

Использование прямых радикальных методов удаления посттравматических абсцессов вместе с капсулой должно быть ограничено ситуациями наличия инородных тел в полости абсцесса, их локализацией, связанной с параназальными синусами, сопутствующими остеомиелитами, а также при невозможности дренирования (многокамерные абсцессы, уплотнение и кальцификация капсулы и их содержимого и так далее).

При хорошо сформированной капсуле наиболее эффективно тотальное удаление абсцесса. При тяжелом состоянии больного, а также при множественных абсцессах головного мозга показано пункционное их опорожнение, промывание полости и введение в нее антибиотиков с последующим активным дренированием и использованием антисептических растворов. При энцефалитической стадии абсцесса, когда капсула еще не сформировалась, показано консервативное лечение с применением антибиотиков, стероидных гормонов, а в тяжелых случаях — длительной интракаротидной инфузии.

Пункционное опорожнение и дренирование абсцессов головного мозга

В основу стратегии хирургического лечения посттравматических абсцессов должны быть положены принципы безопасности и малоинвазивности вмешательства. Методами выбора являются пункционное опорожнение и дренирование абсцессов.

Показания: 1) четкая визуализация посттравматических абсцессов; 2) наличие сформированной отграниченной капсулы по данным КТ и МРТ; 3) жидкостное содержимое абсцессов; 4) интрацеребральная локализация в функционально значимых зонах; 5) сопутствующий менингоэнцефалит [Сармиенто О., 1990; Притула И.М. и др., 1993; Леонов В.Г., 1998; Stephanov S., 1988; Kala M., 1993; Yang S.Y., Zhao C.S., 1993; Brydon H.L., Hardwidge C., 1994; Rowland L.P., 1995; Greenberg M.S., 1997; Takeshita M. et al., 1998].

Техническая сторона пункционного метода хирургии начинается с наложения фрезевого отверстия в проекции посттравматических абсцессов (по данным КТ — МРТ), вскрытия твердой мозговой оболочки, коагуляции места интрацеребрального введения катетера и последовательного проведения его в направлении абсцесса. В ряде случаев при глубинно расположенных абсцессах небольшого диаметра (до 2,0 см) может быть проведена стереотаксическая навигация по предварительным КТ-расчетам мишеней. По достижении капсулы абсцесса отмечают пружинящее сопротивление, преодолевая которое катетер проникает в его полость. После удаления проводника по катетеру поступает гнойное содержимое; последнее подвергают микробиологическому исследованию и определению чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Далее осуществляют удаление содержимого абсцесса с промыванием его полости растворами антисептиков (растворы фурацилина и диоксидина). Могут быть использованы пассивные методы послеоперационного дренирования с периодическим промыванием их полостей, а также активные — с использованием аспирационных дренажных систем (типа Редона и Джексона-Пратта). Средний срок дренирования обычно составляет 2—3 сут.

При глубинно расположенных абсцессах, особенно небольшого диаметра (до 2,0 см), показана стереотаксическая навигация при их пункции с предварительными КТ-расчетами.

Противопоказания к дренированию посттравматических абсцессов: 1) наличие инородных тел в полостях абсцесса; 2) локализация, связанная с параназальными синусами; 3) сопутствующая костная патология (остеомиелит); 4) ситуации с невозможностью дренирования (многокамерные абсцессы, уплотнение и кальцификация капсулы и содержимого полости абсцесса). В этих случаях применяют прямые методы удаления посттравматических абсцессов [Бурденко Н.Н., Егоров Б.Г., 1937; Grusakiewicz J. et al., 1982; Pencek T.L., Burchiel K.J., 1986; Mahmood A. et al., 1993; Greenberg M.S., 1997].

Тотальное удаление

Тотальное удаление посттравматических абсцессов показано при наличии инородных тел в их полостях, сопряжения их локализации с придаточными пазухами носа и остеомиелитом костей черепа, а также в ситуациях,

связанных с невозможностью дренирования (многокамерные абсцессы, уплотнение и кальцификация капсулы и их содержимого и так далее).

Техника удаления посттравматических абсцессов головного мозга проводится по общепринятым принципам. После проведения этапа трепанации твердая мозговая оболочка вскрывается овальным или крестообразным разрезом. В проекции локализации абсцесса (данные КТ — МРТ) проводится его пункция. По достижении абсцесса и получении гнойного содержимого (забор для микробиологического изучения) проводится частичное его опорожнение с промыванием полости растворами антисептиков. По мере опорожнения абсцесса проводится щадящая энцефалотомия по направлению пункционного канала до достижения капсулы абсцесса. Выделение последней тщательно контролируется во избежание ее повреждения и попадания содержимого в рану. Последовательно этапы хирургии проводятся с использованием операционного микроскопа и микрохирургического инструментария. После удаления капсулы, гемостаза образовавшаяся полость обрабатывается растворами антисептиков и дренируется. Твердая мозговая оболочка ушивается, костный лоскут фиксируется и проводится послойное ушивание раны. В послеоперационном периоде проводится антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры.

Послеоперационные осложнения и анализ летальных исходов

Различные осложнения в раннем послеоперационном периоде после пункционного дренирования и тотального удаления посттравматических абсцессов часты и отмечаются у трети больных.

Осложнения: 1) гнойно-воспалительные (менингоэнцефалит, вентрикулит); 2) пневмоцефалия, как правило, не сопровождающаяся клиническими проявлениями; 3) летальные исходы — от 5 до 34 % [Притула И.М., 1986; Bannister G. et al., 1981; Patir R. et al., 1995], находящиеся в прямой зависимости от тяжести исходного состояния больных [Притула И.М., 1986].

Послеоперационные интракраниальные осложнения, по данным Института нейрохирургии, наблюдаются у пятой части больных с посттравматическими абсцессами. Наиболее частый вид — гнойно-воспалительные (менингоэнцефалит, вентрикулит). Клиническая картина этих осложнений типична и характеризуется развитием менингеального симптомокомплекса на фоне гипертермии, с ликворологическими изменениями — наличием цитоза в ликворе преимущественно нейтрофильного характера. Консервативное антибактериальное лечение осложнений проводится с учетом результатов микробиологических исследований (посевы ликвора) и чувствительности микрофлоры.

Внечерепные осложнения встречаются реже, характер и развитие их зависят от преморбидного состояния больных, возраста, клинической фазы и ряда других факторов. Тщательный анамнез и учет соматического состояния позволяет корригировать и снизить количество возможных экстракраниальных осложнений.

Летальные исходы при хирургическом лечении посттравматических абсцессов колеблются в широких пределах (от 0 до 34 % и более). Летальность, по мнению некоторых авторов [Притула И.М., 1986; Леонов В.Г., 1998; Patir R.

et al., 1995; Greenberg M.S., 1997], находится в зависимости от исходного состояния больных и, в первую очередь, от угнетения сознания. Основными причинами летальных исходов явилось сочетание экстра- и интракраниальных факторов (в первую очередь, гнойно-воспалительных). Уровень расстройств сознания не являлся определяющим, а частота летальных исходов статистически достоверно не зависела от вида хирургических вмешательств.

Консервативное лечение

Показаниями для проведения консервативного лечения посттравматических абсцессов являются малые их размеры (до 2,0 см в диаметре), небольшие сроки после черепно-мозговой травмы, недостаточно сформированная капсула абсцессов по данным КТ. Проведение консервативного лечения требует постоянного динамического КТ-контроля.

В данный момент нет публикаций относительно антимикробной терапии при абсцессах. Эмпирическая терапия основана на знании самой общей бактериологии и фармакологии антимикробных средств. Антибиотики с самой долгой историей использования являются пенициллин и хлорамфеникол. Высокая доза пенициллина (24 млн ЕД/день) создает достаточную концентрацию в центральной нервной системе в области нагноения для лечения соответствующих микроорганизмов. Хлорамфеникол также достигает значительную концентрацию гноя в центральной нервной системе и доза его составляет 50–100 мг/кг в день. Метронидазол активен против анаэробов при абсцессах и высокий уровень в центральной нервной системе достигается при дозе 750 мг каждые 8 ч. Другие антибиотики, такие как триметоприм — сульфаметоксазол вампомицин, также создают концентрацию в центральной нервной системе, достаточную для лечения грамотрицательных бактерий и аэробных стафилококков и стрептококков соответственно. Самые современные цефалоспорины III поколения обеспечивают хорошую концентрацию в центральной нервной системе, которая лечит аэробные грамотрицательные бактерии, но недостаточно в экспериментах in vivo в лечении больных с абсцессом.

Имипенем (циластатин) не используется для лечения большинства абсцессов и потому не могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии.

Парентеральная терапия с пенициллином высокой дозы, метронидазоном или хлорамфениколом является изначальным режимом для лечения абсцессов.

Дополнительная борьба с грамотрицательными бактериями зависит от местоположения абсцесса и общего состояния больного. Если предполагается наличие стафилококков, то нужно использовать нафцилин или ванкомицин.

Хотя длительность терапии зависит от этиологии, расположения, хирургического вмешательства и дренирования, обычно рекомендуется прием антибиотиков в течение 6–8 нед. Хотя дренирование абсцесса также рекомендуется, но время и процедуры остаются под вопросом.

Консервативное лечение включает длительное применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (1–1,5 мес), воздействующих на грамположительную и грамотрицательную флору (сочетание цефалоспоринов с аминогликозидами), а также использование кортикостероидов

(дексазон 8–24 мг/сут). Роль последних до конца не определена. Использование кортикостероидов в лечении абсцессов также противоречиво. У больных с неврологическим ухудшением стероиды могут уменьшить внутричерепной отек, однако они также могут снизить проникновение антибиотиков в центральную нервную систему и могут помешать интерпретации последующей компьютерной томографии, используемой для оценки терапевтической реакции. При их применении наблюдается снижение перифокального отека, ответной выработки лейкоцитов, замедление инкапсуляции и улучшение условий проникновения антибиотиков, одновременно отмечается снижение контрастирования капсулы на КТ. Использование кортикостероидов показано в случаях, когда посттравматические абсцессы сопровождаются выраженным перифокальным отеком [Greenberg M.S., 1997].

Исходы

Данные литературы свидетельствуют о сохраняющихся высоких цифрах летальности при лечении посттравматических абсцессов [Леонов В.Г., 1998; Patir R. et al., 1995; Greenberg M.S., 1997]. Смертность от абсцессов снизилась на 5 % с начала введения компьютерной томографии и тем не менее значительная заболеваемость составляет 30–50 % от числа больных.

Тенденция улучшения исходов связывается с использованием малоинвазивных и в ряде случаев консервативных методов лечения, о чем свидетельствуют результаты Института нейрохирургии. Детальное рассмотрение качества жизни, структуры летальных исходов выявляет преимущества малоинвазивного метода хирургии посттравматических абсцессов. Более тяжелое предоперационное состояние, обусловленное менингоэнцефалитом, сопровождается достоверной разницей в исходах в виде снижения частоты грубой инвалидизации после операции при дренировании по сравнению с тотальным удалением абсцессов. Интракраниальные причины летальных исходов и их сочетание с экстракраниальными значительно реже присутствуют при пункционном методе хирургического лечения. Припадки случаются у более чем трети успешно вылеченных больных, сообщается также о патологии в поведении детей.

Исходы консервативного лечения посттравматических абсцессов (хорошее восстановление у трети больных, отсутствие летальных исходов) позволяют расширить показания к его применению при небольших размерах абсцессов, малых сроках после черепно-мозговой травмы в условиях недостаточно сформированных капсул по данным КТ.

В катамнезе увеличение хороших исходов чаще наблюдается у больных после пункционного дренирования.

Таким образом, малоинвазивная хирургия (по исходам лечения абсцессов в ближайшем и отдаленном периодах) лежит в основе современного подхода к лечению посттравматических абсцессов.

Посттравматические абсцессы остаются наиболее сложными и опасными видами гнойно-воспалительных осложнений черепно-мозговой травмы, о чем свидетельствуют данные литературы [Притула И.М., 1986; Леонов В.Г., 1998; Yang S.Y., Zhao C.S., 1993; Patir R. et al., 1995; Greenberg M.S., 1997]. Анализ факторов риска развития абсцессов выявил, что основными из них

являются характер черепно-мозговой травмы (открытые проникающие травмы головы) и раневая инфекция [Кравчук А.Д., 2000].

Современные методы визуализации расширили возможности диагностики посттравматических абсцессов. Компьютерная томография позволила диагностировать абсцессы в 87,1 % наблюдений, дополнительное контрастирование увеличило их выявляемость до 94,4 %. МРТ в подавляющем большинстве наблюдений способствует выявлению посттравматических абсцессов. Высокая информативность этих методов визуализации позволяет рассматривать их в качестве стандарта диагностики посттравматических абсцессов.

Качественная неинвазивная дооперационная диагностика изменила подходы к хирургическому лечению посттравматических абсцессов, сместив акценты в пользу малотравматичных методов (пункционное дренирование, стереотаксис) [Леонов В.Г., 1996; Greenberg M.S., 1997].

Методы тотального удаления посттравматических абсцессов показаны только при наличии инородных тел в их полостях, связи с воспалительной патологией костей черепа параназальных синусов, а также при многокамерных абсцессах, уплотнении и кальцификации капсулы и их содержимого и т.д.

Основу концептуального подхода составляют КТ — МРТ-визуализации динамики формирования абсцессов головного мозга, определяющей тактику лечения. Хирургия с приоритетом минимально малоинвазивных методик показана при наличии отграничительной капсулы и жидкостном содержимом абсцессов; консервативная тактика при энцефалитической фазе развития абсцессов без признаков формирования капсулы.

Ранняя диагностика с применением компьютерной томографии и введение соответствующих парентерально антибиотиков и хирургического дренирования улучшили общий прогноз этой инфекции, которая ранее была смертельной в высокой степени.

6.4. Посттравматический внутричерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен

6.4. Посттравматический внутричерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен

Этиология

Посттравматические флебологические осложнения — тромбозы внутричерепных вен и синусов и тромбофлебит церебральных вен — встречаются преимущественно при открытой и проникающей черепно-мозговой травме (до 10 %) и наиболее часто возникают как следствие воспалительных осложнений черепно-мозговой травмы (менингит, менингоэнцефалит, абсцессы мозга и т.д.). При закрытых повреждениях эти осложнения достаточно редки. Аутопсийный материал показывает, что внутричерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен часто являются асимптоматическими и в отличие от артериальных окклюзирующих процессов более динамичны и клинически могут не распознаваться из-за отсутствия специфических симптомов [Villinger A. et al., 1994].

С внедрением в клиническую практику антибиотиков частота внутричерепных венозных тромбозов и посттравматических флебитов церебральных вен существенно снизилась, очевидно, за счет предупреждения тромбозов, вызванных локальным инфекционно-воспалительным процессом в области

6.4. Post-traumatic intracranial venous thrombosis and cerebral venous thrombophlebitis

головы в результате полученной травмы. В последние годы большинство случаев внутричерепных венозных тромбозов являются по своей природе асептическими.

Несомненную роль в возникновении и развитии венозных тромботических осложнений у больных с черепно-мозговой травмой играют предшествующие клинические условия, те или иные патологические состояния (преморбид), которые на фоне или в результате черепно-мозговой травмы проявляются, активизируются и нередко начинают играть решающую роль в цепи патофизиологических реакций. Этими причинами асептических внутричерепных тромбозов могут быть следующие патологические состояния: внутричерепные инфекции, септицемия, облитерирующий тромбофлебит, нейрохирургические вмешательства и манипуляции, истинная полицитемия, злокачественные новообразования, дегидратация, синдром фосфолипидных антител, серповидно-клеточная анемия, болезнь Бехчета и другие воспалительные нарушения, синдром повышенной вязкости крови, гематологические синдромы с дефицитом антитробина III, протеина C и S, другие более редкие патологические состояния.

Тромбозу церебральных вен и синусов в различные периоды травматического поражения головного мозга способствуют также врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность, узелковый периартериит, системная красная волчанка, язвенный колит и болезнь Крона, синдром Бадд — Хиари. Безусловно, в огромной степени имеют значение изменения гемокоагуляции, ДВС-синдром, лейкемия, гемолитическая анемия. Нередко в этих условиях асептические тромбозы поражают множество церебральных вен и синусов, одновременно или последовательно вовлекают в тромботический процесс, и экстракраниальные вены (мигрирующий тромбофлебит).

Важнейшая роль в патогенезе посттравматических тромбозов вен и синусов отводится повреждению их стенок вследствие воспаления, нарушения их трофики, проницаемости и т.д. Морфологическая картина посттравматических тромбозов внутричерепных вен и синусов последовательно отражает эти этапы единого процесса: воспаление — тромбоз — венозный застой — гипоксия — деструктивные изменения тканей.

Патофизиология

Венозный тромбоз и окклюзия различных венозных внутричерепных коллекторов — от магистрального звена до кортикальных вен — затрудняют венозный отток от различных отделов головного мозга. Это приводит к возникновению отека мозгового вещества, нарушению сосудистой проницаемости с формированием венозных инфарктов различной локализации и обширности. Весьма существенно, что уже в начале этого процесса затруднения венозного кровообращения ведут к повышению внутричерепного давления. Возникает ситуация, аналогичная синдрому псевдоопухоли мозга — доброкачественной внутричерепной гипертензии. Принципиально важно, что клинические общемозговые проявления венозных тромбозов обусловлены повышением внутричерепного давления (клинически выраженный гипертензионный синдром), а местная, очаговая, неврологическая симптоматика — отеком или кровоизлиянием в результате венозных нарушений.

6.4. Посттравматический внутричерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен

Клиника

Клиническая картина посттравматических тромбозов внутричерепных вен и синусов весьма вариабельна, включает общемозговые, менингеальные, локальные неврологические симптомы и общесоматические воспалительные реакции.

Начальные клинические проявления внутричерепного венозного тромбоза и тромбофлебита церебральных вен в структуре травматической болезни нередко маскируются выраженностью клинических проявлений черепно-мозговой травмы и соответственно обусловлены степенью тяжести последней, ее видом, периодом травматической болезни. Клинические проявления флебологических синдромов широко варьируют в зависимости от локализации тромботического и флебитического процессов, степени их прогрессирования и обширности венозного тромбоза. В классическом варианте начало заболевания может быть острым, подострым (в течение 24 ч) или замедленным (более 24 ч).

В типичных случаях заболевание начинается с выраженной головной боли, которая имеет черты гипертензионной, но в то же время может носить локальный характер. Цефалгический синдром нередко предшествует — за несколько часов до нескольких суток — появлению других неврологических симптомов. Более отчетливо и убедительно в клиническом аспекте это проявляется в сравнительно поздний период травматической болезни. Характерным также является раннее возникновение рвоты и очаговых судорог, сочетающихся со слабостью и нарушениями чувствительности в конечностях, которые обычно имеют прогрессирующий характер. Речевые расстройства имеют место примерно у четверти больных. На этом фоне часто отмечается угнетение сознания. Повышение температуры не является обязательным слагаемым клинического синдрома венозных тромбозов, но при определенных локализациях и клинических ситуациях (флебиты церебральных вен) достаточно типично.

Клиническая картина венозных тромбозов и инфарктов до некоторой степени варьирует при различной локализации травматического и окклюзирующего патологических процессов.

Тромбоз латерального (сигмовидного) синуса при черепно-мозговой травме средней и тяжелой степеней тяжести часто развивается у лиц молодого возраста, страдающих воспалением среднего уха. Он может протекать и бессимптомно, но при распространении тромбоза в зону переднего сагиттального синуса развивается отек мозга с нарастанием общемозговой симптоматики. Распространение тромбоза на яремную вену может вызвать развитие синдрома яремного отверстия (поражение IX, X и XI черепно-мозговых нервов и соответствующие клинические проявления).

Тромбоз верхнего сагиттального синуса встречается наиболее часто среди тромбозов синусов при черепно-мозговой травме. Предпосылки к его возникновению — проникающие ранения черепа с прямой травматизацией костными фрагментами стенки синуса. Клиническая картина заболевания может варьировать в зависимости от области ранения синуса — его передней, средней или задней третей. Тромбозы передних отделов верхнего сагиттального синуса могут протекать малосимптомно. Выраженный тромбоз в

6.4. Post-traumatic intracranial venous thrombosis and cerebral venous thrombophlebitis

среднем и особенно заднем сегментах сагиттального синуса сопровождается, как правило, повышением внутричерепного давления, отеком дисков зрительных нервов, головными болями, очаговой неврологической симптоматикой (например, зрительные расстройства при окклюзии задней трети верхнего сагиттального синуса), дальнейшим угнетением сознания. Следует помнить, что все симптомы как бы «наслаиваются» на имеющийся клинический симптомокомплекс травматической болезни головного мозга.

Тромбоз нижнего или верхнего каменистого синусов может быть вызван переломами костей черепа, распространяющимися на основание черепа и пирамиду височной кости с достаточно типичным для них инфицированием воздухоносных ячеек пирамиды височной кости и среднего уха. Тромбоз нижнего каменистого синуса может проявиться диплопией вследствие поражения отводящего нерва, а тромбоз верхнего каменистого синуса — сопровождаться лицевой болью за счет ирритации тройничного ганглия.

Тромбоз кавернозного синуса обычно возникает при травматических и вторично инфекционных поражениях воздухоносных пазух носа, что наблюдается при сочетанной краниофациальной травме. Клиническая картина заболевания обычно включает выраженную головную боль разлитого характера, иногда с краниобазальным оттенком. Возникает отек век, параорбитальной клетчатки, ипсилатеральный проптоз, выявляется нарушение зрительных функций с одной или обеих сторон, хемоз, параличи III, IV и VI черепно-мозговых нервов в различном сочетании, нередко — поражение первой ветви V нерва. Первоначально односторонние, нерезко выраженные локальные симптомы со стороны глаз через короткий промежуток времени могут стать весьма значительными и доминирующими в клинической картине заболевания, а иногда и двусторонними. К ним может присоединиться ригидность затылочных мышц. Сопутствующий паралич второй и третьей ветвей тройничного нерва обычно служит индикатором вовлечения в патологический процесс верхнего каменистого синуса.

Тромбоз поперечного синуса часто протекает бессимптомно, если противоположный одноименный синус не гипопластичен. В последнем случае клинические проявления идентичны клинике тромбоза задней трети верхнего сагиттального синуса с типичными гемианоптическими выпадениями полей зрения.

Тромбоз яремной вены и сигмовидного синуса может сопровождаться повышением внутричерепного давления без убедительного расширения желудочков мозга в раннем периоде заболевания.

Возможность развития венозного церебрального тромбоза (с умеренно выраженным инфарктом мозга или без него) следует иметь в виду в тех клинических случаях, когда очаговые неврологические симптомы имеют тенденцию к нарастанию, а не к регрессу с течением времени у пострадавших с черепно-мозговой травмой (особенно это касается гемипареза в сочетании с выраженной головной болью или судорогами в конечностях).

Диагностика

Диагностика посттравматических тромбозов внутричерепных вен и синусов трудна, особенно при сочетании с другими внутричерепными осложнениями.

6.4. Посттравматический внутричерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен

Диагноз устанавливается на основании комбинации клинических признаков с рентгенологическими данными, уточняющими локализацию, вид и характер черепно-мозговой травмы, сопутствующих воспалительно-деструктивных костных изменений, указывающих на возможную венозную окклюзию определенной локализации, а также на основании данных лабораторных исследований крови.

У таких больных должно быть проведено тщательное обследование тазовых органов и ног для исключения периферического венозного тромбофлебита и флеботромбоза глубоких вен голени.

Характерными в клинике посттравматических внутричерепных тромбозов вен и синусов могут считаться дисциркуляторные симптомы, наиболее четко проявляющиеся при тромбозах базальных синусов (отек век, параорбитальной области, инъекция сосудов глазных яблок, хемоз, экзофтальм, отек мягких тканей области сосцевидного отростка и т.д.).

Диагноз посттравматических тромбозов внутричерепных вен и сосудов основывается на анамнезе, клинике и дополнительных методах обследования: интракраниальной ультразвуковой допплерографии (изменение скорости или прекращение кровотока в венозных коллекторах); КТ (визуализация гиперденсивных участков соответственно проекциям тромбированных синусов и вен); магниторезонансной ангиографии.

На протяжении многих лет церебральная ангиография считалась тем обследованием, которое позволяло с абсолютной достоверностью установить диагноз внутричерепного венозного тромбоза. Этот метод сохраняет свою значимость в окончательном суждении о нюансах расстройств венозной дисциркуляции. Наиболее показательны венозные фазы ангиографического исследования в режиме субтракции: типично незаполнение или частичное контрастирование вен и венозных синусов, их деформация. Выявление обратного венозного тока, раскрытие венозных анастомозов между внутренними и наружными венами мозга, наличие остаточной локальной венозной перфузии [Bousser M.G. et al., 1990].

Однако в последние годы неинвазивные методики — КТ и особенно МРТ — становятся основными методами диагностики сопутствующих расстройств венозной циркуляции при черепно-мозговой травме. Они позволяют визуализировать и идентифицировать тромбированные вены и венозные синусы, а также выявлять венозные инфаркты в различные периоды черепно-мозговой травмы.

Принципиально важно, что магнитно-резонансная ангиография обеспечивает превосходную визуализацию венозных синусов и является ценным методом ранней диагностики венозных тромбозов. Более того, при помощи МРТ можно оценивать состояние тромбированных синусов, вен в динамике с выявлением: а) на ранних стадиях — изоплотностных изображений в режиме Т1, гипоинтенсивных в режиме Т2; б) сначала гиперинтенсивных сигналов от тромбированных синусов в режиме Т1 в промежуточных стадиях, позже и в режиме Т2; в) в поздних стадиях — изоплотностных изображений в режиме Т1, гиперинтенсивных — в режиме Т2, появление признаков возможного восстановления кровотока вследствие ретракции сгустка и его реканализации.

Асептические тромбозы могут поражать множество церебральных вен и синусов, одновременно или последовательно вовлекают в тромботический процесс экстракраниальные вены (мигрирующий тромбофлебит).

6.4. Post-traumatic intracranial venous thrombosis and cerebral venous thrombophlebitis

Одним из существенных последствий нарушений венозного кровообращения головного мозга у больных, перенесших черепно-мозговую травму, являются нарушения резорбции и циркуляции ликвора, результатом чего могут быть различные виды гидроцефалии, визуализируемые с помощью КТГ или МРТ-исследований, требующие в ряде случаев выполнения различных ликворошунтирующих операций.

Лечение

Лечение внутричерепных венозных окклюзий (включая окклюзии, ведущие к небольшим геморрагическим инфарктам мозга), обычно консервативное. В условиях черепно-мозговой травмы в первую очередь приходится устранять конкретную причину, являющуюся непосредственным пусковым механизмом в цепи расстройств венозного кровообращения — удаление очагов травматического поражения или посттравматических воспалительных очагов. В резидуальном периоде черепно-мозговой травмы при возникновении определенных клинических симптомов, свидетельствующих о возможной венозной дисциркуляции, целесообразно назначить постельный режим с приподнятым на 14—30° головным концом для улучшения венозного оттока и снижения внутричерепного давления. С целью поддержания водного баланса допустимо проводить умеренную гидратацию введение физиологического раствора, гепаринотерапия в течение первой недели заболевания (дозы назначаются индивидуально под контролем коагулограммы) с последующим переходом на фраксипарин (до 3 мес). Необходимо исключить в лечении кортикостероиды, так как они ингибируют фибринолиз, что в данных клинических условиях недопустимо.

Более длительный прием антикоагулянтов необходим при специфических гиперкоагуляционных состояниях крови. В последующем обычно назначаются антиагреганты (аспирин, трентал, танакан). Следует подчеркнуть, что лечение гепарином противопоказано больным с выраженным внутричерепным кровоизлиянием по данным КТ-исследования. У таких больных (при отсутствии данных за повторное кровоизлияние) антиагреганты обычно назначаются с отсрочкой в 1—2 нед после начала заболевания, за исключением тех случаев, когда специфическое гиперкоагуляционное состояние крови диктует необходимость проведения продолжительного антикоагулянтного лечения.

Противоотечная терапия (маннитол, салуретики) показана только больным с выраженным и стойким отеком дисков зрительных нервов и угрожающей потерей зрения. Имеются сообщения об использовании тромболитической терапии артериографически верифицированного асептического венозного тромбоза с внутривенным или трансюгулярным введением урокиназы или стрептокиназы с последующим проведением антикоагулянтной терапии, но эффективность данного метода лечения окончательно не уточнена. Всем больным необходима коррекция артериальной гипо- или гипертонии.

Лечение тромбоза латерального (сигмовидного) синуса вследствие травматически-воспалительных изменений среднего уха или мастоидита обычно включает удаление инфицированной кости (порой приходится прибегать к консультации и участию в операциях ЛОР- и челюстно-лицевых хирургов, при краниоорбитофациальной травме — к помощи офтальмохирургов), вве-

дение антибиотиков и хирургический дренаж абсцессов. При необходимости возможна перевязка яремной вены.

Антибиотики широкого спектра действия (в сочетании или без коагулянтов) должны назначаться больным с септическим тромбозом верхнего сагиттального синуса или тромбозом кавернозного синуса в больших дозах.

Больным с черепно-мозговой травмой, у которых внутричерепная венозная окклюзия развивается в процессе приема оральных антикоагулянтов, антифибинолитических препаратов, следует отказаться от дальнейшего приема этих средств. Если заболевание осложняется судорожным синдромом или последний видоизменяется в процессе развития данных осложнений, то назначаются соответствующие дозы фенобарбитала, бензонала или карбамазепина. При необходимости тактика противоэпилептического лечения пересматривается и адаптируется в каждом конкретном случае.

Существует мнение о более активной тактике ведения этой группы больных: предлагается ранняя тромбоэмболэктомия для восстановления проходимости синусов и вен, обсуждается целесообразность наложения шунтов, например между яремной веной и латеральным синусом, для предотвращения существенных расстройств венозного кровообращения на фоне синустромбоза и для ранней профилактики повышения внутричерепного давления.

Исходы

Летальность при изолированных внутричерепных венозных тромбозах составляет примерно 20 % — геморрагические инфаркты на почве внутричерепных венозных тромбозов ведут к наихудшему прогнозу заболевания. Естественно, она увеличивается при возникновении данного вида осложнений у тяжелых травматологических больных. Функциональные исходы в группе выживших больных сравнительно более благоприятные, риск развития стойкого очагового неврологического дефицита у таких больных меньше, чем у больных с артериальными инфарктами мозга.

6.5. Нозокомиальные инфекции

Нозокомиальные инфекции представляют собой общее осложнение после черепно-мозговой травмы. Выяснено, что 10 % больных, поступивших с черепно-мозговой травмой, страдали нозокомиальными инфекциями. Причем показатель инфекции был выше у тех, кто находился на искусственной вентиляции легких, проходил стероидную и другие виды терапии [Braakman R. et al., 1983; De Maria E.J. et al., 1985; Braun S.R. et al., 1986; Driks M.R. et al., 1987]. В наибольшей степени инфекциям подвержены мочеполовые пути, легкие и кровеносная система. Факторы риска, связанные с приобретением нозокомиальной инфекции, а также с проявлениями и лечением таких инфекций, являются важным моментом в лечении больных с черепно-мозговой травмой.

6.5.1. Инфекции мочеполовых путей

На мочеполовые пути приходится от 40 до 60 % всех нозокомиальных инфекций [Stamm W.E. et al., 1977; Haley R.W. et al., 1981]. Самым большим фактором риска в развитии инфекции мочеполовых путей является исполь-

6.5. Nosocomial infections

зование мочевого катетера [Garibaldi R.A., 1987]. Расположение катетеров мочевого пузыря облегчает доступ для бактерий внутрь мочевого пузыря, которые могут попасть туда во время введения катетера посредством рефлюкса зараженной мочи через катетер или за счет ретроградной миграции внешней стороны катетера [Garibaldi R.A., 1987]. Этот метод проникновения бактерий — доминирующий. Такие факторы, как пожилой возраст, принадлежность к женскому полу, тяжелое заболевание и недостаток систематического использования антибиотиков связаны с увеличенной колонизацией периуретрального пространства с потенциально патогенными бактериями и являются также факторами риска инфекции мочеполовых путей. Другие факторы риска включают в себя длительность катетеризации, основание для катетеризации, больничный сервис по уходу за пациентом и изначальная почечная функция. 10 % и более больных, у кого был катетер более одного дня, стали иметь бактерии в моче, но лишь 30 % из этих больных стали симптоматическими. К 30-му дню катетеризации большинство больных будут иметь эпизод бактериурии, наиболее часто встречаются *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, энтерококки и другие грамотрицательные микроорганизмы, в то время как *Provedensia* sp., *Proteus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* преобладают в условиях более длительной (более 30 дней) катетеризации. Бактериурия при длительной катетеризации также зачастую полимикробна.

Диагностировать инфекцию мочеполовых путей трудно у нейрохирургического больного. Такие симптомы, как дизурия, частое мочеиспускание и боль в боку чаще всего не проявляются или отсутствуют. Лихорадка и периферический лейкоцитоз могут присутствовать, но как следствие других состояний.

Таким образом, мочевая культура является единственным, самым полезным диагностическим тестом, но врач также должен использовать клиническое подтверждение, чтобы исключить другие возможные источники инфекции у больного в состоянии лихорадки.

Лечение симптоматических нозокомиальных инфекций мочеполовых путей состоит из системной антибиотикотерапии с лекарством, к которому чувствителен инфицированный организм, и при условиях удаления мочевого катетера, если это возможно. Когда имеют место лихорадка, лейкоцитоз или другие системные признаки инфекции, нужно ввести внутривенно антибиотики широкого спектра действия. При этом другие потенциальные стороны инфекции должны быть исключены. Антибиотики можно поменять после определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Самым эффективным способом профилактики нозокомиальной инфекции является отказ от длительного использования катетеров. Введение закрытых катетерных систем в 60-х годах XX в. значительно снизило заболеваемость инфекциями, связанными с катетерами, но другие модификации катетера или сборных систем незначительно снизили уровень инфекции. Профилактические антибиотики для предотвращения бактериурии продемонстрировали временный благоприятный период с кратковременной катетеризацией и не изменили заболеваемость бактериурией и лихорадкой при длительной катетеризации. Профилактика антибиотиками не должна быть использована, так как их длительное применение приводит к колонизации мочевого пузыря резистентными микроорганизмами.

6.5. Нозокомиальные инфекции

6.5.2. Пневмония

Пневмония является второй по частоте возникновения причиной нозокомиальной инфекции и самой частой нозокомиальной инфекцией, вызывающей смерть [Scheld W.M., Mandell G.L., 1991]. Аспирация орофарингеального или желудочного содержимого является ведущим способом, за счет которого инфицируются легкие, но также может произойти гематогенное аэрозольное распространение инфекции в легкое. Пневмония у больных с черепно-мозговой травмой обычно сопровождается аспирацией и вызывает один из двух клинических синдромов: либо аспирационную пневмонию, либо пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких.

6.5.3. Аспирационная пневмония

Вдыхание небольшого количества орофарингеального или желудочного содержимого часто случается во время сна или во время операции без явных последствий [Bartlett J.G., Gorbach S.L., 1975]. Исследования, в которых краситель располагался в желудке больных, подвергшихся операции, или рентгеноконтрастное вещество было помещено в ротовую полость спящих больных, показали, что эти материалы доходят до трахеобронхиального дерева [Amberson J.B., 1937; Culver G.A. et al., 1951]. Пневмония случается, когда большие объемы материала вдыхаются вовнутрь, если аспират токсичен по отношению к респираторному эпителию и/или если механизмы для очищения от этого аспирата повреждены. Аспирационная пневмония — ведущая причина смерти после черепно-мозговой травмы [Maciver I.N. et al., 1958]. Факторы риска аспирационной пневмонии включают в себя сниженный уровень сознания (наблюдаемый в связи с травмой, припадками и т.д.), назотрахеальную или назогастральную интубацию, ухудшенное состояние глотательного рефлекса (наблюдаемая после цереброваскулярной травмы) и трахеостомию [Wynne J.W., Modell J.H., 1977].

Три различных клинических симптома, которые сопровождают аспирацию, были идентифицированы и отнесены к типу вдыхаемого материала: токсический пневмонит, пневмонит после аспирации инертного материала и бактериальный пневмонит.

Токсический пневмонит чаще всего случается после вдыхания желудочной кислоты [Bartlett J.G., Gorbach S.L., 1975]. Мендельсон первым описал этот синдром у пациенток в момент родов, которые вдыхали содержимое желудка во время анестезии, и с тех пор установлено, что уровень pH жидкостей должен быть менее чем 2,7 по отношению к необходимой токсической реакции [Mendelson C.L., 1946; Teabeaut J.R., 1952; Bartlett J.G., Gorbach S.L., 1975; Wynne J.W., Modell J.H., 1977]. Клиническая картина вдыхания желудочной кислоты характеризуется внезапным проявлением диспноэ, бронхоспазмами и выделением негнойной мокроты [Bartlett J.G., Gorbach S.L., 1975]. Рентгенография грудной клетки выявляет плотность в зависимых зонах легких, обычно в нижних отделах. Больные обычно страдают гипоксией с P_{O_2} от 35 до 50 мм рт. ст. В результате возникает респираторный дистресс-синдром взрослых. Лечение обычно носит поддерживающий характер с дополнением кислорода, вентиляцией и частым отсасыванием для поддержания проходимости в воздушных путях. Для снижения воспале-

ния после вдыхания кислоты используются стероиды, но контролируемые клинические исследования, проводимые на животных и людях, не демонстрируют бесспорного благоприятного эффекта такой терапии [Wynne J.W., Modell J.H., 1977].

Клинические симптомы после вдыхания нетоксичных инертных материалов обычно вызваны блокадой воздушных путей. Вдыхание небольшого количества жидкостей с нейтральным pH вызывает лишь временный респираторный дистресс у животных в состоянии анестезии, в то время как аспирация большого количества может вызвать асфиксию (удушье).

Аспирация твердых частиц может вызвать обструкцию больших или малых воздухоносных путей, в зависимости от размера аспирата. Изначальный симптом кашля может сопровождаться развитием пневмонии в области легкого позади обструкции [Bartlett J.G., Gorbach S.L., 1975]. Лечение состоит из удаления инородного тела с использованием отсасывания жидкости и удаления твердых частиц с помощью экстракции (обычно с бронхоскопом) [Bartlett J.G., Gorbach S.L., 1975].

Бактериальный пневмонит может развиться после аспирации орофарингеального или желудочного содержимого. Возникает пневмония, так как бактерии, содержащиеся в этих секрециях, не очищаются с помощью локального защитного механизма. Принципиальными симптомами являются выделение гнойной мокроты и лихорадка. Начало симптомов более постепенно, чем это наблюдается после аспирации кислоты. Каузативными микроорганизмами являются те, что находятся в орофарингеальных и желудочных выделениях. Анаэробы часто являются причиной пневмонии после аспирации. Аэробные грамположительные и грамотрицательные виды пневмонии также имеют место, особенно у госпитализированных больных. Лечение пневмонии направлено на инфицирующий микроорганизм; клиндамицин, вероятно, лучше пенициллина для лечения анаэробной пневмонии [Levison M.E. et al., 1983].

6.5.4. Пневмония, связанная с вентиляцией

Эндотрахеальная интубация представляет собой наивысший риск развития нозокомиальной пневмонии. Заболеваемость в этом случае в 7—21 раз превышает заболеваемость пневмонией неинтубированных больных [Craven D.E., Steger K.A., 1989].

Интубация создает предпосылки к инфекции в ряде случаев: она повреждает нормальные защитные механизмы, которые фильтруют воздух и очищают материал из воздушных путей, вызывает механическое раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, которая может повысить колонизацию потенциальными бактериальными патогенами и может служить источником бактериальных контаминантов [Pennington J.E., 1987].

Заболеваемость нозокомиальной инфекцией у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, колеблется от 3 до 54 % [Craven D.E., Steger K.A., 1986; Pennington J.E., 1987; Deppe S.A. et al., 1990; Torres A. et al., 1990; Hsieh A.-H. et al., 1992; Georg D.L., 1993]. Различия в уровнях инфекции обусловлены популяциями больных и уровнем определения, использу-

6.5. Нозокомиальные инфекции

емым для диагностики пневмонии. У большинства больных, включая больных с черепно-мозговой травмой, пневмония случается в первые 7–10 дней после интубации. Факторами риска развития пневмонии являются длительная искусственная вентиляция легких (более 3 дней), более чем одна интубация во время искусственной вентиляции легких, первоначальный эпизод желудочной кислоты, использование антагонистов Н2, наличие мониторинга внутричерепного давления, уже имеющаяся хроническая обструктивная болезнь легких, госпитализация во время падения или зимой, использование положительного давления в конце выдоха и изменение циркуляции искусственной вентиляции легких каждые 24 ч [Craven D.E., Steger K.A., 1986; Torres A. et al., 1990]. Уровень смертности составляет 20–50 % [Scheld W.M., Mandell G.L., 1991]. Больные со смертельным, уже имеющимся заболеванием, ухудшение респираторной недостаточности за счет пневмонии, септический шок, неадекватное назначение антибиотиков и хирургия не на сердце повышают уровень смертности [Torres A. et al., 1990].

Нозокомиальные пневмонии чаще всего являются смешанной бактериальной инфекцией. Аэробные грамотрицательные бактерии, включающие *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. и *E. coli*, изолируются в более чем 50 % случаев. Золотистый стафилококк также является общим патогеном. Ацинетобактер и легионелла — наиболее важные патогены в некоторых центрах [Craven D.E., Steger K.A., 1986; Scheld W.M., Mandell G.L., 1991]. Респираторные вирусы (инфлюэнция, дыхательный синцитиальный вирус и вирусы параинфлюэнции) могут вызывать до 20 % всех случаев нозокомиальной пневмонии, особенно у детей, но их роль у больных на искусственной вентиляции легких изучена не до конца [Scheld W.M., Mandell G.L., 1991; Valenti W.M. et al., 1979].

Самые общие источники бактериального заражения легких — ротоглотка, желудок и дыхательная аппаратура. Колонизация ротоглотки грамотрицательными бактериями происходит на ранних сроках госпитализации и является общей у больных в критическом состоянии, получающих антибиотики, и у пожилых больных, перенесших крупную операцию, а также у тех, кто страдает одним из основных заболеваний (сахарный диабет, алкоголизм и хроническая обструктивная болезнь легких) [Johanson W.G. et al., 1969; Craven D.E., Steger K.A., 1986]. Колонизация желудка грамотрицательными бактериями случается более часто у тех, кто получает антагонисты Н2 или антациды, и связана она с повышенным уровнем нозокомиальной пневмонии [Craven D.E. et al., 1986; Driks M.R. et al., 1987; Craven D.E., Steger K.A., 1989; Scheld W.M., Mandell G.L., 1991]. Однако в одном исследовании нейрохирургических больных желудок не проявил себя важным источником легочных патогенов. К потенциальным источникам патогенных бактерий относятся ингаляторы, вентиляционные трубки, реанимационные мешки, спирометры и кислородные анализаторы [Craven D.E., Steger K.A., 1989].

Диагноз пневмонии должен предполагаться у больного с новыми или прогрессирующими легочными инфильтратами и/или гнойной мокротой, лихорадкой и лейкоцитозом. Однако больные в критическом состоянии зачастую имеют высокий риск возникновения легочных инфильтратов по другим причинам, включая острый респираторный дистресс-синдром взрослых

6.5. Nosocomial infections

и врожденную сердечную недостаточность; гнойная мокрота может быть результатом трахеобронхита. Исследования аутопсии показали, что пневмония переоценивается у одних и недооценивается у других [Scheld W.M., Mandell G.L., 1991]. Идентификация ответственного патогена может быть еще более трудной. Использование защищенной щеточки с количественной бактериальной культурой полезна при идентификации больных с пневмонией и при идентификации патогена. Бронхоальвеолярный лаваж с количественной бактериологией не так уж эффективен при диагностике нозокомиальной пневмонии [Chastre J. et al., 1988; Scheld W.M., Mandell G.L., 1991].

Лечение нозокомиальной пневмонии направлено на вероятно каузативные микроорганизмы. Так как аэробные грамотрицательные бактерии вызывают пневмонию в большинстве случаев, то нужно использовать пенициллин широкого спектра действия или цефалоспорины III поколения с аминогликозидами или без них, пока бактериальные данные не станут нормальными. Лечение *S. aureus* с помощью нафцилина (если преобладает резистентный к метициллину *S. aureus*, то с ванкомицином) также должно быть рассмотрено. Знание преобладающих нозокомиальных патогенов также должно корригировать терапию, чтобы выбор антибиотиков модифицировался на основании резистентности к антибиотикам и наличии микроорганизмов, таких как легионелла.

Существует несколько подходов к профилактике нозокомиальной пневмонии, включая поддержание эффективной программы инфекционного контроля, профилактику колонизации патогенными бактериями, профилактику защитных механизмов от инородных тел [Septimus E.J., 1989]. Некоторые меры инфекционного контроля, большинство из которых сейчас стандартны, могут снизить заболеваемость нозокомиальной пневмонией и включают следующее: стерилизацию или дезинфекцию оборудования для дыхательной терапии, очищение или высушивание распылителей лекарственных средств после каждого использования, стерильные перчатки и катетеры для отсасывания и мытье рук после контакта с каждым больным [Septimus E.J., 1989]. Топические антибиотики были использованы для профилактики колонизации грамотрицательными бактериями в надежде, что заболеваемость пневмонией снизится [Greenfield S. et al., 1973; Klastersky J., 1974; Feely T.W. et al., 1975; Klastersky J. et al., 1979]. Недавние исследования, которые использовали сочетание полимиксина Б, гентамицина, амфотерицина Б или нистатина, или системные антибиотики показали снижение заболеваемости при колонизации грамотрицательными бактериями [Klastersky J. et al., 1979; Craven D.E., Steger K.A., 1989; Flaherty J. et al., 1990].

В дальнейшем необходимо выяснить, продолжает ли быть проблемой существование резистентных микроорганизмов с учетом нового режима антибиотиков. Помогает снижать колонизацию грамотрицательными бактериями и пневмонию такой метод, как поддержание желудочной кислотности посредством использования сукральфата вместо антагонистов H_2 или антацидов при профилактике стрессовой язвы [Driks M.R. et al., 1987]. Однако больные в критическом состоянии могут иметь проблемы с желудочным окислением даже при использовании сукральфата. Роль методов уменьшения аспирации и самоэкстубирования, включая угол в 30° головы по отно-

шению к кровати, седативные средства и использование средств механического удерживания психического больного, должна быть определена. Иммунопрофилактика с помощью активной или пассивной иммунизации имела лишь ограниченный успех при профилактике грамотрицательных инфекций, но остается многообещающей. Другие подходы к профилактике нозокомиальной инфекции нужно еще выработать, чтобы снизить заболеваемость и смертность, связанные с этой инфекцией.

6.5.5. Пролежневые язвы

Пролежневые язвы, или пролежни, являются общим осложнением после черепно-мозговой травмы. Хотя это не инфекционное осложнение, пролежни создают проблемы в защитной системе организма и связаны с многочисленными инфекционными осложнениями, включая инфекции мягких тканей, остеомиелит и бактериемию [Galpin J.E. et al., 1976; Reuler J.B., Cooney T.G., 1981]. Пролежни чаще всего возникают в месте выступа кости в заинтересованных областях, включая крестец и копчик, большие вертелы бедренной кости и бугристость седалищной кости [Reuler J.B., Cooney T.G., 1981]. Пролежни обычно можно предотвратить за счет тщательного ухода за больным путем его частого переворачивания, снижение силы ножниц за счет поднимания и сохранения кожи больного от чрезмерной влаги и чрезмерной сухости [Reuler J.B., Cooney T.G., 1981] (рис. 6.6, см. вклейку).

6.5.6. Бактериемия или сепсис

Бактериемия является наиболее частой нозокомиальной инфекцией после инфекции мочеполовых путей, пневмонии и хирургии раневых инфекций [Haley R.W. et al., 1981]. Наиболее общими источниками бактериемии являются мочеполовые пути и внутрисосудистые катетеры [Eykyn S.J. et al., 1990], но легкие, кожа, желудочно-кишечный тракт и центральная нервная система также могут быть источниками вторичной бактериемии. Сепсис — это клиническая реакция на бактериальную инфекцию; симптомы включают лихорадку или гипотермию, тахипноэ и тахикардию. Септический шок определяется как симптомы сепсиса, сопровождаемые гипотензией. Сепсис и септический шок часто случаются при отсутствии явной бактериемии или гематогенной грибковой инфекции с клиническими синдромами, возникающими в результате отсутствия различных цитокинов в ходе реакции на инфекцию [Bone R.C., 1991].

6.5.7. Катетеры

Центральные венозные катетеры являются общими источниками бактериемии в отличие от периферических венозных или артериальных катетеров [Raad I.I., Bodey G.P., 1992]. Также встречаются локальная инфекция катетера и инфекция на стороне выхода. Для идентификации катетера в качестве первичного источника бактериемии нужно найти один из нескольких критериев: 1) наличие туннельной инфекции, вызванной микроорганизмом, изолированным из кровотока, 2) прекращение клинических симптомов в

6.5. Nosocomial infections

течение 48 ч после удаления катетера, если антибиотики не применялись или после того, как больной не получал подходящих для него антибиотиков более 72 ч, 3) значение катетера в качестве источника инфекции за счет количественных культур [Raad I.I., Bodey G.P., 1992].

Количественные культуры могут быть представлены методом роликовой пластины, выявляющим более 15 бактериальных колоний посредством верхушки катетера или за счет взятия культур крови из периферического участка крови и через катетер и демонстрирующим десятикратное увеличение количества микроорганизмов в культуре, взятой из катетера [Maki D.G. et al., 1977; Wing E.J. et al., 1979].

Инфекция, относящаяся к катетеру, может быть результатом бактериальной колонизации одного из четырех потенциальных участков: место введения в кожу, поршень катетера, гематогенный посев катетера или зараженный инфузат [Raad I.I., Bodey G.P., 1992].

Место введения в кожу и поршень катетера — два самых важных источника инфекции. Факторы риска, связанные с инфекцией от катетера, включают в себя длительную катетеризацию, тип материала катетера, использование катетера с множеством отверстий, место катетеризации, использование прозрачных пластичных повязок, частые манипуляции с катетером, использование асептической техники во время введения или фиксирования катетера и использование зараженных кожных растворов [Raad I.I., Bodey G.P., 1992]. Уровень инфекций от катетера может быть снижен за счет применения топических дезинфектантов или антибиотиков на участке введения катетера и введения и поддержания катетера командой инфузионной терапии. Модификации катетера с защитным покрытием (такие как пропитывание серебром манжеты, покрытие катетера антисептиками или антибиотиками и смена материала, из которого сделан катетер) также могут защищать от инфекции [Raad I.I., Bodey G.P., 1992; Goldmann D.A., Pier G.B., 1993].

Обычная смена центрального венозного катетера не снижает риска инфекции, а может даже повысить этот риск [Cobb D.K. et al., 1992].

Катетерные инфекции лечатся антибиотиками, направленными против каузативных микроорганизмов, и в большинстве случаев — с помощью удаления катетера. Грамположительные бактерии (стафилококк) являются самыми часто встречающимися инфицирующими микроорганизмами, но грамотрицательные бактерии и грибковые инфекции также часто встречаются. Инфекции, вызванные эпидермальным стафилококком, часто успешно лечатся без удаления катетера, причем риск рецидива инфекции больше, чем в случае, если катетер удален [Raad I.I., Bodey G.P., 1992]. Разрешение инфекции с другими микроорганизмами обычно требует удаления катетера в дополнение к антибиотикотерапии [Raad I.I., Bodey G.P., 1992; Benezra D. et al., 1988]. Если больной находится в лихорадочном состоянии и имеет центральный венозный катетер и другие потенциальные источники инфекции, то катетер может быть заменен на проводник и замененная верхушка катетера может быть снова колонизирована. Если имеется более чем 15 колониеформирующих единиц, то новый катетер должен быть удален, а повторное его использование должно быть на другом месте [Armstrong C.W. et al., 1986; Cobb D.K. et al., 1992].

6.6. Принципы антимикробной терапии

Основное лечение сепсиса и септического шока состоит из применения адекватной антимикробной терапии и связано с улучшенной выживаемостью [Parrillo J.E. et al., 1990]. Этиологическую причину можно предположить на основе результатов физического обследования и рентгеновского снимка. Первоначальная терапия должна включать антибиотики против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, если нет четко выраженного очага инфекции. Применение жидкостей, прессоров, дополнительной оксигенации и других поддерживающих средств часто используется в отношении больного с сепсисом [Harris R.L. et al., 1987]. Несколько рандомизированных исследований продемонстрировали, что использование стероидов при сепсисе не связано с отдаленными благоприятными исходами [Bone T.C. et al., 1991]. Лечение, направленное против эндотоксина или цитокинов, остается неизученным.

6.6. Принципы антимикробной терапии

6.6.1. Основные подходы к использованию антибактериальных препаратов

Длительный период применения антибиотиков показал, что современный арсенал средств антибактериальной терапии насчитывает десятки препаратов и сотни лекарственных форм на их основе. Эффективное использование антибиотиков в нейрохирургии предъявляет к ним специфические требования — способность препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер при обычном парентеральном введении и не оказывать побочных осложнений при местном их применении на мозговую рану и введении в ликворную систему.

С учетом этих требований список антибактериальных средств, пригодных для терапии гнойных посттравматических осложнений, ограничивается следующими препаратами: из группы пенициллинов — оксациллин, карбенициллин, амоксициллин, азлоциллин, пиперациллин; из цефалоспоринов — цефамандол, цефамизин, цефатаксим, цефтазидим, цефтриоксон; из аминогликозидов — канамицин, гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нительмицин; из макролидов — эритромицин, олеандомицин; из тетрациклинов — морфоциклин, доксициклин; из фторхинолонов — нитроксолин, офлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, а также линкомицин, полимиксин и др. [Навашин С.М., Фомина И.П., 1982].

Как правило, выбор антибактериальных средств при лечении гнойных осложнений должен проводиться на основе антибиотикограмм выделенного возбудителя.

Длительный период применения антибиотиков показал, что эффективность их действия определяется не столько характером и локализацией гнойно-воспалительных осложнений, сколько особенностями возбудителей инфекции. Однако сообщения, касающиеся этиологического фактора посттравматических гнойных процессов черепно-мозговой локализации встречаются редко, сведения обычно фрагментарны, а информация, особенно в отношении антибиотикоустойчивости возбудителей инфекции, быстро устаревает.

6.6. Principles of antimicrobial therapy

Известно, что в качественном и количественном отношении видовой состав микроорганизмов непостоянен; он испытывает в динамике определенные, четко фиксированные бактериологическим мониторингом временные изменения. С конца 70-х годов наметилась тенденция увеличения роли грамотрицательных патогенов, а в 80-х — появилась резистентность их к цефалоспоринам 3-й генерации, карбапенемам и хинолинам. С середины 80-х годов среди грамположительных микроорганизмов возрастает устойчивость стрептококков к пенициллину, увеличивается число метиллинрезистентных стафилококков (MRS) и ванкомицинрезистентных энтерококков.

В настоящее время эффективность терапии инфекционных заболеваний и осложнений зависит от своевременной постановки точного бактериологического диагноза и адекватного выбора антибактериального препарата.

Результаты бактериологических анализов, выполненных в НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в 1993–1996 гг., установили, что структура микробного фактора инфекционных осложнений при проникающих огнестрельных ранениях в остром периоде черепно-мозговой травмы представлена широким спектром как грамположительных (48,2 %), так и грамотрицательных патогенов (45,9 %).

Многолетний опыт использования антибиотиков в нейрохирургии позволяет рекомендовать не стремиться к обязательному применению бензилпенициллина, ампициллина, левомицетина, тетрациклина как во многом утративших к настоящему времени антибактериальную активность.

При лечении осложнений стафилококковой этиологии наилучшие результаты дают цефамандол, оксациллин, линкомицин. Максимальная суточная доза (в расчете на взрослого больного) цефамандола составляет 4–6 г с интервалом между введением 8 ч; оксациллина — 10–12 г с интервалом в 4 ч, линкомицина — 1,8 г (по 600 мг через каждые 8 ч). Препараты применяются преимущественно внутримышечно, но при необходимости их можно вводить внутривенно микроструйно или капельно.

Для борьбы с инфекциями, вызванными грамотрицательными возбудителями, универсальными препаратами являются амикацин в суточной дозе 1,5 г внутримышечно и пефлоксацин при двукратном внутривенном введении суточной дозы, равной 800 мг.

При осложнениях синегнойной этиологии (псевдомонас-инфекция) кроме амикацина и пефлоксацина высокая эффективность достигается при применении карбенициллина в мегадозах: до 30 г в сутки при шестиразовом внутривенном или внутримышечном введении.

При лечении осложнений, обусловленных клебсиеллой, протеем и другими представителями энтеробактериаций, целесообразно использовать гентамицин, тобрамицин, сизомицин, цефтриоксон, цефатаксим, цефтразидим (последние три препарата III поколения цефалоспоринов). При этом гентамицин, тобрамицин и сизомицин вводят обычно внутримышечно, распределяя суточную дозу 240–320 мг на 3 приема. Эти антибиотики в тех же дозах можно водить внутривенно капельно.

Цефалоспорины III поколения, обладая одинаковым спектром антибактериального действия, имеют различные фармакологические свойства, поэтому суточные дозы для цефтриоксона (лоногоцефа) составляют 4,0 г (2 г × 2), цефатаксима (клафорана) — 8 г (2 г × 4), цефтазидима — 6 г (2 г × 3).

6.6. Принципы антимикробной терапии

Препараты выпускаются в лекарственных формах для внутримышечного и внутривенного введения.

При отсутствии бактериологических данных о чувствительности микробного фактора к антибиотикам возникает необходимость эмпирического подхода к их назначению. В таких случаях оптимальным является парентеральное применение цефалоспоринов III поколения или пефлоксацина.

При менингитах, менингоэнцефалитах, вентрикулитах с целью быстрого создания высоких концентраций антибактериальных препаратов в ликворе и ткани мозга используют субарахноидальные и внутриартериальные методы введения.

Наиболее широко применяется эндолюмбальное введение одного из следующих препаратов: диоксидин (1 % раствор в количестве до 2–3 мл/сут) или гентамицин (до 20–40 мг/сут) при одновременном его внутримышечном применении, а также карбенициллин (в дозе 40 мг/сут).

При тяжелых формах менингоэнцефалитов антибиотики вводят интракаротидно по методу Н.Н. Бурденко, а также используют длительную интракаротидную инфузию или региональную перфузию. При внутриартериальном введении применяются лекарственные формы антибиотиков, разрешенные для внутривенного введения, но в меньших (в 3–4 раза) дозах.

Установлена высокая профилактическая и лечебная эффективность эндолимфатического введения гентамицина (80–160 мг/сут) или цефамизина (1–2 г/сут однократно) в лимфатические сосуды тела стопы или голени.

Применение антибиотиков по показаниям антибиотикограмм в максимально дозволенных терапевтических дозах, используя оптимальные методы введения, позволяет осуществить эффективную антибактериальную терапию монопрепаратом.

Для профилактики и лечения местных нагноений доказана высокая эффективность отечественной антибактериальной гемостатической губки, содержащей гентамицин.

При тяжелых гнойных посттравматических осложнениях неэффективность антибиотикотерапии зависит от многих причин, среди которых существенными являются субъективный подход при назначении препаратов из-за недостаточности знаний этой группы лекарственных веществ, а также объективная необеспеченность современными препаратами и квалифицированной бактериологической службой медицинских учреждений.

6.6.2. Гематоэнцефалический барьер

Проникновение некоторых антибиотиков внутрь спинномозговой жидкости и во внеклеточную жидкость паренхимы головного мозга ингибируется особенностью анатомии центральной нервной системы, так как капиллярные ложа мозга не имеют ячеистой структуры, то существует барьер для транспорта множества компонентов внутрь центральной нервной системы. Капиллярный эндотелий имеет в высокой степени ячеистую структуру в месте хориоидального сплетения. Однако длительные непроницаемые соединения в верхней части эпителия способствуют прохождению множества компонентов. Таким образом, барьеры между кровью и мозгом и между кровью и спинномозговой жидкостью имеют тот же самый физиологиче-

6.6. Principles of antimicrobial therapy

ский эффект, несмотря на анатомические различия. Так как обычно имеет место согласованность между веществами, которые плохо проникают внутрь внеклеточной и спинномозговой жидкости, то термины «барьер между кровью и мозгом» и «барьер между кровью и спинномозговой жидкостью» рассматриваются как эквиваленты.

На проникновение внутрь спинномозговой жидкости влияют четыре основных характеристики антимикробных веществ: 1) растворимость липидов, 2) степень ионизации, 3) степень связывания протеинов сыворотки, 4) молекулярная масса. Липидорастворимые антимикробные вещества способны проникать в мембраны капиллярного эндотелия или эпителия хориоидного сплетения. Растворимые в воде вещества, такие как ионизированные молекулы, проникают в центральную нервную систему менее легко. Антимикробные вещества с более высокой молекулярной массой плохо проникают в спинномозговую жидкость при отсутствии воспаления. Вещества с повышенным связыванием с протеинами сыворотки имеют меньшую способность покидать кровоток. Активная транспортная система на уровне хориоидного сплетения устраняет бета-лактамные антибиотики. Так как уменьшенное воспаление приводит к соответствующему снижению в проникновении в спинномозговую жидкость множества антибиотиков, то доза выбранного антимикробного вещества не должна снижаться с клиническим улучшением.

Концентрация антибиотиков, которая убивает микроорганизм, называется минимальной бактерицидной концентрацией. Самая низкая концентрация антибиотиков, подавляющая рост микроорганизма, — минимальная ингибирующая. Когда оба эти показателя низкие и равны друг другу, то антибиотик рассматривается как бактерицидный. Когда минимальная бактерицидная концентрация значительно выше, чем минимальная ингибирующая, антибиотики рассматриваются как бактериостатические. Бета-лактамные антибиотики, такие как пенициллины и цефалоспорины, обычно являются бактерицидными. Хлорамфеникол бактерициден в отношении грамотрицательных *K. pneumoniae* и *E. coli.*

Кроме концентрации антибиотика и чувствительности микроорганизма другие местные факторы очень важны в защите от бактериальных инфекций. Два из этих факторов — комплемент и иммуноглобулин — в спинномозговой жидкости имеют меньшую концентрацию, чем в сыворотке. Это делает использование бактерицидных антимикробных средств необходимостью при большинстве инфекций центральной нервной системы.

6.6.3. Специфические антимикробные средства

Выбор антибиотиков основывается на источнике инфекции подобных микроорганизмов и на том, каким образом была приобретена инфекция — была ли она внутрибольничной или уже имела место при поступлении в стационар. В отношении инфекций центральной нервной системы в результате нейротравмы выбор антибиотиков должен основываться на концентрации в спинномозговой жидкости, физиологическом состоянии больного и бактериях. Спектр антимикробной активности и значительные побочные эффекты должны быть рассмотрены при выборе антибиотикотерапии.

6.6. Принципы антимикробной терапии

Пенициллины

Наличие 6-аминопенициллинового ядра во всех пенициллинах является критерием для названия пенициллинов (бета-лактамными) антибиотиками.

Пенициллины работают путем ингибирования синтеза стенки бактериальной клетки в активно делящихся бактериях. Пенициллин G высокоактивен против *K. pneumoniae*, *N. meningitides* и других стрептококков, кроме энтерококка. Проникновение пенициллина G внутрь спинномозговой жидкости незначительно. Пик уровня спинномозговой жидкости составляет около 1–2 мкг/мл с высокой дозой антибиотиков, вводимых внутривенно (24 млн ЕД в день взрослым или 300–400 тыс. ЕД на 1 кг в день детям). Хотя этот уровень значительно выше, минимальной бактерицидной концентрации он достигается только при относительно частом применении высоких доз пенициллина. С прекращением воспаления в центральной нервной системе концентрация пенициллина, насыщающего спинномозговую жидкость, снижается. Таким образом, очень важно поддерживать график высокодозированного часто применяемого пенициллина на протяжении курса лечения.

Относительно мало известно о проникновении пенициллина в гной, но пенициллин достигает терапевтической концентрации в высоких дозах. Общая токсичность, связанная с пенициллином, включает в себя аллергические проявления, относящиеся к кожным высыпаниям и анафилаксии. Сообщается о припадках, но только у тех больных, кто получал пенициллин в высоких дозах и кто имел параллельно сниженную функцию почек. При почечной недостаточности дозы пенициллина должны быть уменьшены.

Ампициллин активен не только против *S. pneumoniae* и *N. meningitidis*, но также против энтерококков и небеталактамазапродуцирующих штаммов *Hemophilus*. Ампициллин представляется менее активным против грамотрицательных бактерий, чем пенициллины широкого спектра действия. Токсичность ампициллина та же самая, что и у пенициллина. Он вводится внутривенно при инфекциях центральной нервной системы, обычно 150 мг/кг в день разделенными дозами.

Полусинтетические антистафилококковые пенициллины, такие как нафциллин, оксациллин и метициллин, имеют повышенную активность против большинства штаммов золотистого стафилококка. Эти пенициллины не изменяются под воздействием стафилококковой пенициллиназы и поэтому не меняют свою активность в отличие от пенициллина G, который заметно менее эффективен против золотистого стафилококка. Хотя эти более новые лекарства также активны против *S. pneumoniae* и стафилококков группы А, пенициллин G имеет большую активность против этих бактерий. Если нафциллин назначается дозой 150–200 мг/кг в день разделенными дозами, то уровень его в спинномозговой жидкости доходит до того, что может убивать большую часть золотистого стафилококка. Значительный риск интерстициального нефрита и геморрагического цистита вынуждает использовать метициллин в высоких дозах. О проникновении полусинтетических пенициллинов в гной известно немного. Так как выделение нафциллина происходит главным образом через желчные протоки, то для больных с почечной недостаточностью необходимо минимальное снижение дозы. Токсичность полусинтетических пенициллинов такая же, как и пенициллина, но включает в

6.6. Principles of antimicrobial therapy

себя повышенную заболеваемость нейтропенией у больных, получающих эти лекарства сверх назначенного периода.

Пенициллины широкого спектра действия включают тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин и мезлоциллин. Их фармакокинетика идентична пенициллину G, но эти антибиотики активны против грамотрицательных бактерий. Кроме того, они не способны легко преодолевать барьер между кровью и мозгом. Таким образом, необходимы более высокие дозы. Если имеет место почечная недостаточность, то дозу нужно снизить, так как их токсичность идентична пенициллину G. Дисфункция тромбоцитов описана при каждом исследовании этих антибиотиков, в результате создается потенциал для развития патологии, связанной с кровоизлиянием. Эти пенициллины широкого спектра действия в основном используются не сами по себе для лечения инфекции центральной нервной системы, а в сочетании с аминогликозидом для лечения грамотрицательных инфекций центральной нервной системы.

Цефалоспорины

Цефалоспорины представляют собой бактерицидные бета-лактамные антибиотики. За последние 20 лет появились новые цефалоспорины, которые имеют различную фармакокинетику и антибактериальный спектр. Цефазолин — типичный цефалоспорин I поколения. Цефалоспорины I поколения демонстрируют высокую активность против грамположительных кокков, но ограниченную активность против грамотрицательных бактерий. Они не действуют против *P. aeruginosa* и бесполезны при инфекциях центральной нервной системы, поскольку не соответствуют терапевтическому уровню в спинномозговой жидкости. Цефалоспорины II поколения включают цефокситин, цефотетан и цефуроксим. Хотя цефокситин и цефотетан проникают в спинномозговую жидкость, их минимальная бактерицидная концентрация в отношении грамотрицательных микроорганизмов не такая высокая, чтобы достичь необходимого терапевтического воздействия. Цефуроксим имеет лучшую проницаемость и эффективен против менингита *H. influenzae*. Но он был заменен цефриаксоном из-за более широкого спектра активности.

Цефалоспорины III поколения очень активны против грамотрицательных бактерий, кроме того, концентрация в спинномозговой жидкости становится такой, что может ингибировать множество грамотрицательных бактерий. Цефалоспорины III поколения используются для лечения грамотрицательных инфекций центральной нервной системы и включают в себя цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, который активен против *P. aeruginosa*. Токсичность цефалоспоринов идентична токсичности пенициллинов с аллергией и нейтропенией, отмечаемых в большинстве случаев. Таким образом, цефалоспорины III поколения стали лекарствами наилучшего выбора при грамотрицательном менингите.

Ванкоминцин

Ванкомицин — это бактерицидный гликопептид, который действует только против грамположительных кокков, включая *S. aureus* и *S. epidermidis*. Он ингибирует синтез клеточных стенок и, вероятно, ухудшает синтез

6.6. Принципы антимикробной терапии

РНК. Это наилучшее лекарство для инфекций, вызванных *S. epidermidis*. После инфузии уровень сыворотки колеблется между 25–35 мкг/мл, а 12-часовой уровень доходит до 5–10 мкг/мл. Токсичность включает ухудшение состояния почек, сыпь, лейкопению и потерю слуха. При быстром вливании лекарства наблюдаются синдром «красной шеи» и гипотензия. При менингизме без воспаления бактерицидных уровней в спинномозговой жидкости не наблюдается, у больных с менингитом они отмечены. Можно вводить ванкомицин подоболочечно (3–5 мг) при выраженном вентрикулите или менингите, возникшем в результате восприимчивых микроорганизмов.

Аминогликозиды

Аминогликозиды — это бактерицидные антибиотики, которые активно действуют главным образом против грамотрицательных бактерий и используются в качестве вспомогательного средства для лечения инфекций центральной нервной системы, так как даже при менингеальном воспалении их проницаемость внутрь спинномозговой жидкости ограничена. Для достижения терапевтического уровня они должны назначаться подоболочечно (4–8 мг для гентамицина или тобрамицина или 10–15 мг для амикацина). Токсичность, связанная с систематическим применением амикацина, включает острый тубулярный некроз почек и кохлеарную токсичность.

Имипенем-циластатин

Имипенем-циластатин — это антибиотик с широким спектром бактериальной активности и бактерицидное средство. Проницаемость внутрь спинномозговой жидкости с воспаленными оболочками хорошая, но меняется. Средняя концентрация в центральной нервной системе составила 1,75 мкг/мл. Она достаточна для лечения менингита, но низка по отношению минимальной бактерицидной концентрации большинства штаммов *P. aeruginosa*, наблюдаемых при инфекциях спинномозговой жидкости. О припадках, вызванных лекарствами, сообщалось ранее. Это были больные, получающие имипенем-циластатин, но обычно пожилого возраста, имеющие другое активное заболевание или историю патологии в виде припадков. Одно исследование показало, что дети, получающие имипенем-циластатин, при остром бактериальном менингите страдали проявлением припадков в значительно большей степени, чем те, которые получали другие антибиотики [Wong V.K. et al., 1991].

Азтреонам

Азтреонам является монобактамом, который содержит только бета-лактамное кольцо и активно действует против грамотрицательных бактерий. Он не борется с анаэробами и грамположительными кокками. Азтреонам проникает в спинномозговую жидкость больных с менингитом, но концентрация обычно составляет лишь 5 % от концентрации сыворотки, что делает его применение при грамотрицательном менингите спорным.

Хлорамфеникол

Хлорамфеникол имеет длительную историю использования как при системных инфекциях, так и при инфекциях центральной нервной системы. Он проявляет себя как бактериальное средство против пневмококков, но бактериостатичен для целого ряда микроорганизмов, которые могут инфицировать центральную нервную систему. Поскольку это — липидорастворимый антибиотик, он проникает в спинномозговую жидкость, когда нет воспаления. Его использование против грамотрицательных менингитов переоценено при появлении цефалоспоринов III поколения. Как бы то ни было, он может быть полезен в качестве вспомогательного антибиотика при нетравматическом абсцессе мозга или субдуральной эмпиеме — как следствие синусита. Контролировать его дозировку для больных с почечной недостаточностью необходимо из-за его печеночного метаболизма; уровень сыворотки должен быть равен лекарственному средству, которое применяется перорально или внутривенно. Обычная доза — это 50—100 мг/кг в день разделенными дозами. Его токсичность хорошо известна и может включать тяжелые гематологические проблемы. Идиосинкротическая апластическая анемия является наибольшим проявлением токсичности хлорамфеникола; она случается 1 раз на 40 тыс. случаев применения и излечима.

Сульфонамиды

Среди сульфонамидов, используемых сегодня, наибольший потенциал в борьбе против грамотрицательных организмов, которые могут инфицировать центральную нервную систему, имеет триметоприм-сульфаметаксазол. Он является бактерицидным средством против *E. coli* и большинства микроорганизмов *Proteus* и *Enterobacter*. Он назначается в дозе 20 мг/кг в день внутривенно в четыре приема (основываясь на концентрации триметоприма). Токсичность проявляется в виде тошноты, рвоты, диареи, реакциях гиперчувствительности, особенно в виде сыпи. Компонент сульфаметоксозол — это лекарственное средство достигает концентрации в спинномозговой жидкости и тканях мозга, которая активна против большинства микроорганизмов, включая *Nocardia*.

Хинолоны

Фторохинолоны нового поколения достигают значительного уровня в спинномозговой жидкости у больных с менингитом. Хинолоны являются бактерицидным средством и имеют широкий спектр активности, особенно против грамотрицательных бактерий. Они демонстрируют небольшую активность против анаэробов. Фторохинолоны, которые проникают в спинномозговую жидкость и ткани мозга, включают ципрофлоксацин, офлоксацин и перфоксацин. Концентрация перфлоксацина в спинномозговой жидкости у больных с нормальными оболочками та же самая, что и у больных менингитом. Это свидетельствует о том, что данный антибиотик является липидорастворимым в высокой степени. Хотя фармакокинетика свидетельствует о том, что хинолоны могут играть роль в лечении грамотрицательных менингитов и инфекций центральной нервной системы.

6.6. Принципы антимикробной терапии

Тетрациклины

Так как тетрациклины липидорастворимы лишь в слабой степени, они не проникают в спинномозговую жидкость или головной мозг. Эксперименты, проведенные на животных, свидетельствуют о том, что более липидорастворимые средства, такие как доксициклин и минциклин, могут проникать в центральную нервную систему лучше, чем более старые компоненты тетрациклина. Этой информации недостаточно, чтобы говорить об использовании тетрациклинов при специфических инфекциях центральной нервной системы [Yim C.W. et al., 1985].

Метронидазол

Метронидазол — в высокой степени липидорастворимый антибиотик, который проникает в спинномозговую жидкость даже при отсутствии воспаления с концентрацией спинномозговой жидкости в пределах 6–9 мкг/мл у больных с менингитом, получающих 50 мг внутривенно. Проникновение в ткани мозга является столь эффективным, как и проникновение в спинномозговую жидкость. Метронидазол активен главным образом против анаэробов. Побочные реакции достаточно редки, но могут включать припадки, энцефалопатию, дизульфирамную реакцию с алкоголем и панкреатит. Пероральное применение обеспечивает одинаковый уровень в сыворотке и спинномозговой жидкости по сравнению с внутривенным применением.

Рифампин

Хотя рифампин высоколипидорастворим, имеет место плохое проникновение при воспалении оболочек. Наибольшая часть информации об уровне рифампина в спинномозговой жидкости получена из опыта лечения туберкулезного менингита. Это антимикробное средство может использоваться в сочетании с другими лекарствами для лечения стафилококкового менингита.

6.6.4. Антигрибковые средства

До настоящего времени лечение грибковых инфекций центральной нервной системы требовало применения амфотерицина Б внутривенно и/или подоболочечно. Амфотерицин Б активен в борьбе с кандидозом, криптококкозом, гистоплазмозом, кокцидиоидомикозом и другими инвазивными грозными инфекциями. Большая часть амфотерицина Б в организме распадается; лишь небольшое количество выводится с мочой или желчью. Гемодиализ не изменяет концентрацию в крови. Отмечается плохая проницаемость здоровых и воспаленных оболочек. Таким образом, необходимость подоболочечного применения должна быть рассмотрена в некоторых случаях. Главным проявлением токсичности являются азотемия, гипокалиемия, лихорадка и озноб. Более новые антигрибковые средства, такие как имидазол, могут применяться перорально и иметь хорошую проницаемость в центральную нервную систему. Будущее исследование определит, можно ли заменить амфотерицином Б все средства, борющиеся с грибковыми инфекциями центральной нервной системы.

6.7. Immunoinflammatory complications in brain injury

6.7. Иммунологически обусловленные воспалительные осложнения черепно-мозговой травмы

Особенностью гнойно-воспалительных осложнений является низкая чувствительность микрофлоры к антибиотикам [Имшенецкая В.Ф., 1974]. Приводят данные о том, что лечение антибиотиками гнойных осложнений черепно-мозговой травмы было безуспешным у 15,7 % больных. Многие заболевания, протекающие как воспалительные процессы и плохо поддающиеся антибиотикотерапии, имеют в своей основе врожденный или приобретенный иммунитет.

Тяжелая черепно-мозговая травма ведет к состоянию, которое характеризуется вторичным иммунодефицитом. C. Nezeloff считает, что подавление клеточного иммунитета типично для воспалительных осложнений. Отсюда лечение больных с такими осложнениями требует иммунокорригирующей терапии.

В исследовании В.И. Горбунова с соавт. [1996] травматический менингит встретился у каждого десятого больного с тяжелой черепно-мозговой травмой, чаще на 1—14-е сутки.

Иммунологически у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой на 2-й неделе наблюдалось максимальное снижение содержания иммунокомпетентных клеток, изменялось взаимоотношение иммунорегулирующих клеток, снижались ФАЛ и уровень IgG. Этот период длился до 2 нед, а клинически совпадал с развитием гнойно-воспалительных осложнений. При раздельном анализе групп больных с наличием гнойных осложнений и без них выявлялась высокая степень зависимости снижения показателей иммунитета от развивающихся воспалительных процессов. Это подтверждает мысль о том, что тяжелая черепно-мозговая травма обусловливает возникновение ведущего иммунопатологического синдрома острого периода — вторичного иммунодефицита. По мнению В.И. Горбунова с соавт. [1996], он должен лежать в основе прогностических построений и адекватной иммунокорригирующей терапии.

Одной из важнейших задач исследования иммунологических сдвигов при черепно-мозговой травме является выявление слабых звеньев в иммунном гомеостазе, оценка их патогенной значимости и, естественно, предупреждение и лечение этих нарушений. Изменение иммунологической реактивности не только указывает на нарушение того или иного звена иммунитета, но и косвенно свидетельствует о напряженности компенсаторных возможностей всей системы в целом, что диктует необходимость коррекции выявленных иммунологических нарушений в комплексе с другими методами лечения.

Назначение иммунокорригирующих средств должно проводиться под контролем иммунологических показателей, обследуемых только при нарушениях в субпопуляциях, так как при нормальном их состоянии оптимальные количества препаратов не оказывают выраженного действия, а большие дозы способны угнетать рецепторный аппарат и пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток, поэтому иммунокорригирующая терапия должна быть дифференцированной, индивидуальной, с учетом клинических проявлений, фазы процесса, данных лабораторного и особенно иммунологического обследования.

6.7. Иммунологически обусловленные воспалительные осложнения черепно-мозговой травмы

В настоящее время воздействия на иммунную систему можно представить в трех вариантах: иммуностимуляция, иммуномодуляция, иммуносупрессия (иммунодепрессия). В арсенале медицины имеется большая группа препаратов, по-разному влияющих на различные звенья иммунитета. По механизму воздействия на иммунную систему медикаментозные средства делятся на иммуностимуляторы, иммунодепрессанты и комплексные иммунокорректоры. В клиническую практику вошли препараты тимуса (Т-активин, тималин, тимоптин, тимоген), избирательно действующие на клеточное звено иммунитета. С успехом применяется миелопид, полученный из костного мозга и оказывающий избирательное действие на гуморальное звено иммунитета. Для коррекции системы иммунитета при вторичных иммунодефицитных состояниях используются также синтетические производные — левамизол, дауцифон, изопринозин, нуклеинат натрия. Кроме того, с этой целью применяются лимфокины, интерфероны, интерлейкины, а в последние годы — препараты бактериального происхождения — рибомунал, глюкозоаминдипептид. Несомненный интерес представляют препараты, воздействующие на фагоцитарную систему иммунитета — метилурацил, арбидол.

При клинической апробации левамизола установлено, что он улучшает течение хронических и рецидивирующих воспалительных и онкологических заболеваний, замедляет аутоиммунные процессы. Дается высокая оценка эффективности левамизола при черепно-мозговой травме.

При применении левамизола у больных с тяжелым и среднетяжелым ушибом головного мозга получили не только иммуностимулирующий, но и иммунокорригирующий эффект в зависимости от срока и дозы применения.

Значительная заболеваемость и смертность после черепно-мозговой травмы прежде всего относится к травме как таковой. Однако инфекционные осложнения, сопровождающие травму, включают краниальные, экстракраниальные и интракраниальные инфекции и инфекции, приобретенные в стенах больницы. Инфекции могут сопровождать как небольшую, так и крупную травму, могут быть острыми или хроническими и могут затрагивать любую часть головы — от кожных покровов до вещества головного мозга. Эффективное лечение таких инфекций требует понимания принципов антимикробной терапии. Данная глава рассматривает вопросы патофизиологии, эпидемиологии, микробиологии, клинических данных, диагностики и лечения тяжелых экстракраниальных, краниальных и интракраниальных, и нозокомиальных инфекций.

High level of morbidity and mortality after brain injury is caused by trauma as it is. However infectious complications associated with trauma include cranial, extracranial and intracranial infections and nosocomial infections. Infections may be associated both with minor and major trauma, they may be both acute and chronic, and they may affect any part of the head — from the outer skin surface down through the brain matter. Effective treatment of such infections demands understanding of antimicrobial therapy. This chapter deals with pathophysiology, epidemiology, microbiology, clinical data, diagnosis and treatment of severe extracranial, cranial, intracranial and nosocomial infections.

Глава 7

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

Современные методы хирургического лечения заболеваний и повреждений органов брюшной полости не исключают развития грозных осложнений в послеоперационном периоде, приводящих к увеличению сроков стационарного лечения, стойкой утрате трудоспособности и летальному исходу. Одной из основных причин летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде являются гнойно-инфекционные осложнения (перитонит), с самого начала приобретающие септический характер. Частота возникновения и причина возникновения перитонита различна. Почти в 80 % случаев к перитониту приводят различные острые хирургические заболевания, в 4–6 % — травма живота, в 12–15 % — послеоперационные осложнения [Бисенков Л.Н. и др., 2002].

Перитонит — воспаление висцеральной и париетальной брюшины, которое сопровождается тяжелыми общими симптомами заболевания и в течение короткого времени приводит к серьезному, часто необратимому поражению жизненно важных органов и систем. Обычно термином «перитонит» обозначают распространенное воспаление брюшины. Ограниченное воспалительным инфильтратом и рыхлыми спайками скопление гноя или экссудата в том или другом отделе брюшной полости называют абсцессами, или отграниченным перитонитом.

Несмотря на антибиотикопрофилактику, послеоперационные инфекционные осложнения являются весьма тяжелой проблемой. Даже при условии применения новейших антибиотиков показатель смертности от абдоминальной инфекции составляет 2–3 %. Однако у больных, находящихся в тяжелом состоянии в палатах интенсивной терапии, он весьма высок — 20–30 % [Barie P.S., 1999]. По данным D.D'Amico, U. Cillo [1999], до 30 % пациентов, которым проводятся резекции печени, страдают от абдоминальных инфекционных осложнений различной степени выраженности, а в хирургии внепеченочных желчных путей инфекционные осложнения встречаются у 7–20 % больных, которым проведены «относительно простые операции», и у 60 % больных, оперированных при острых воспалительных процессах.

Травма живота занимает большой удельный вес и как самостоятельное повреждение, и как компонент политравмы. При этом среди внутрибрюшных осложнений первое место занимают гнойно-инфекционные, они являются главной причиной смерти в позднем посттравматическом периоде — до 75 %, что подтверждает актуальность проблемы [Цыбуляк Г.Н., 1995; Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., 1997].

7.1. Анатомо-патофизиологические аспекты перитонеального сепсиса

M. Antonelly [1999] сообщает о том, что за последние 30 лет происходит неуклонный рост летальности (до 35 %) от сепсиса и так называемых сепсисзависимых состояний, к каковым с полным правом можно относить абдоминальные гнойные процессы.

Сложен вопрос об анатомо-физиологических особенностях возникновения локальных гнойных процессов живота. Поверхность брюшины составляет 1,8 м^2. Большая ее часть (около 1 м^2) действует как пассивная полупроницаемая мембрана для прямой и обратной диффузии воды и растворимых субстанций. Доминирующей резорбционной поверхностью является диафрагмальная и тазовая брюшина. В норме 50–100 мл жидкости в свободной брюшной полости перманентно обменивается и поддерживается ее относительно постоянный объем. Утолщение поверхности брюшины под влиянием воспаления до 1 мм приводит к секвестрации в брюшной полости 1,8 л жидкости [Barie, 1999]. Отграничение экссудата стенками органов, связочным аппаратом, спаечным процессом приводит к отграничению объемного инфекта и формированию гнойника.

Системное введение антибактериальных препаратов при абсцессах живота малоэффективно, ибо они плохо проникают в них, но сдерживают развитие системного распространения инфекции. Так, по данным A. Novelli [1999], при системном введении цефотетана в кишечной стенке его концентрация в 4–5 раз меньше, чем в крови.

P.S. Barie [1999] считает, что при концентрации микробов в абсцессе более 10^8 в 1 мл его содержимого, антибиотикотерапия неэффективна. Это свидетельствует о необходимости применения хирургического лечения.

Обобщая литературные данные, А.А. Рудаков и Б.Л. Дуберман [1998] постулируют, что «многолетняя практика показала абсолютную бесперспективность консервативного лечения панкреатической инфекции», летальность при которой достигает 100 %.

Более существенным фактором антибактериальной терапии является весьма мобильный процесс возрастающей резистентности микроорганизмов как к антибиотикам, так и к антисептикам [Красильников А.П., 1995].

Все вышеизложенное дает основание еще раз подчеркнуть, что хирургический аспект комплексного лечения висцеральных гнойных процессов во всех его составляющих до сих пор остается важнейшим лечебным фактором.

7.1. Анатомо-патофизиологические аспекты перитонеального сепсиса

7.1.1. Природа кишечного барьера

Кишечный барьер представляет собой сложную структуру, способствующую осуществлению селективной абсорбции питательных веществ и других макромолекул из просвета при одновременном исключении веществ, которые могут быть пагубными для организма хозяина. Желудочно-кишечная система не только соединена с внешней средой, но она также содержит высокие концентрации бактерий и эндотоксинов и является потенциальными входными воротами для патогенных организмов. Существует множество защитных механизмов, которые, действуя совместно, создают препятствия

7.1. Anatomical and pathophysiological aspects of peritoneal sepsis

кишечным бактериям и эндотоксину для их поступления к системным органам и тканям. Существуют специфические иммунологические виды защиты, неспецифические механические виды защиты и такие виды защиты, которые оказывают стабилизирующее влияние на нормальную микрофлору кишечника.

Специфические иммунологические виды защиты

Относящаяся к кишечнику лимфоидная ткань (ОКЛТ) — самая большая в теле. Здесь ее больше, чем в остальном организме, а в кишечном эпителии содержится больше Т-клеток, чем в селезенке. При непрерывном воздействии интенсивной антигенной нагрузки из окружающей среды ОКЛТ должна, с одной стороны, способствовать воспалению, а с другой — смягчать иммунные реакции до уровня стимуляции. Так, было сделано предположение о том, что в любое время возникает состояние физиологического и контролируемого воспаления [Abrams G.D. et al., 1963]. На границе между хозяином и окружающей средой ОКЛТ представляет собой первую линию защиты, активно препятствуя вторжению инвазивных организмов и одновременно индуцируя толерантность к бесчисленным безвредным антигенам, которые грозят заполонить всю систему. ОКЛТ должна постоянно поддерживать точный баланс между активным иммунитетом, толерантностью и подавлением иммунных реакций.

Пейеровы бляшки представляют собой организованные поверхности лимфоидной ткани, покрывающие мышечную и слизистую оболочку в тонкой кишке. Они обычно содержат фолликулярные центры и хорошо ограниченные клеточные подзоны в Т- и В-клеточных зонах и покрыты специальным лимфоэпителием (фолликулярным эпителием — ФЭ) без криптов или ворсинок. ФЭ характеризуется наличием специализированных мембранных или М-клеток, которые, как считается, представляют транспортную систему для выборки антигенов из просвета кишечника при пиноцитозе. На моделях грызунов выявлено, что после подачи антигенов к фолликулярным площадям пейеровских бляшек М-клетками эти антигены приобретаются локальными дендритными клетками. После того как антиген обработан и связан с молекулами основного комплекса тканевой совместимости (ОКТС) класса II, он подается к специфическим Т-клеткам, вызывая активную иммунную реакцию [Liu L.M., MacPherson G.G., 1993].

Большое количество плазменных клеток, Т- и В-лимфоциты, макрофаги и гранулоциты населяют собственную пластинку совместно с гладкомышечными клетками и фибробластами, тем самым образуя базовую структуру ворсинок и криптов. Примерно 80 % всех клеток плазмы секретируют иммуноглобулин А (IgA). Иммунологическая активность секреторного IgA (sIgA) всегда невоспалительного характера. Его защитная функция осуществляется посредством иммунного исключения, предотвращающего связывание бактериальных и вирусных патогенов, бактериальных токсинов и других молекул, которые потенциально опасны для эпителиальных клеток; при этом не возбуждается неконтролируемая иммунная реакция. Внутриэпителиальные лимфоциты (ВЭЛ) расположены базально в эпителии и окружены отчетливым ореолом. Большинство ВЭЛ являются супрессорными Т-клет-

7.1. Анатомо-патофизиологические аспекты перитонеального сепсиса

ками (CD8+) [Janossy G. et al., 1980]. Функция ВЭЛ неясна, но поскольку их количество меняется при разных условиях, то считается, что количество ВЭЛ каким-то образом отражает иммунные реакции на тонкокишечные антигены. Это подтверждается тем, что у больных с глютеновой болезнью при воздействии увеличивающихся доз глютена отмечается зависимое от дозы увеличение количества ВЭЛ в тощей кишке [Leigh R. et al., 1985].

Основной функцией кишечника является переваривание пищи и ее абсорбция эпителием. Кишечный эпителий и, в частности, тесные контакты у апикальных концов эпителиальных клеток образуют основной барьер между клетками кишечной иммунной системы и просветным антигеном. Однако недавно было высказано предположение, что вдобавок к этой механической барьерной функции кишечные эпителиальные клетки действуют как медиаторы оральной толерантности и иммунной супрессии. Ворсинчатые эпителиальные клетки в тонкой кишке экспрессируют класс II ОКТС и могут предоставлять антиген [Bland P.W. et al., 1987; Mayer L., Shlien R., 1987]. К тому же все больше появляется свидетельств, указывающих на то, что энтероциты являются важным источником цитокинов слизистой, включая трансформирующий фактор роста (ТФР)-бета, ИЛ-1 и ИЛ-6, а сокультуры энтероцитов и Т-клетки в присутствии растворимых белковых антигенов соответственно запускают пролиферацию Т-клеток и производство цитокинов [Koyoma S., Podolsky D.K., 1989; Radema S.A. et al., 1991; Shirota K. et al., 1990]. Однако в отличие от традиционных антиген-предоставляющих клеток, которые активируют $CD4^+$-хелперные Т-клетки, энтероциты стимулируют $CD8^+$-супрессорные Т-клетки. Так может осуществляться механизм оральной толерантности [Mayer L., Shlien R., 1987; Bland P.W., Warren L.G., 1987].

Неспецифические виды иммунной защиты

В ЖКТ имеется целый ряд специфических защитных систем, которые препятствуют колонизации кишечника организмами. Некоторые из них, как например pH желудка, билиарные и панкреатические секреты, лактоферрин, лизосимы и интерферон, имеют прямое противомикробное действие. Другие оказывают непрямое действие. Например, эпителиальная поверхность образует физический барьер, который постоянно и быстро обновляется. Это служит гарантией того, что поврежденные клетки не останутся на месте и не создадут очаг для инфекции и что энтероциты будут предоставлять патогенам всего лишь минимальный период времени для сцепления с клетками и их инфицирования. Данному процессу удаления в большей степени содействует непрерывное прохождение содержимого просвета кишечника, обеспечиваемое перистальтикой и течением слизи.

Бактериальная флора кишечника имеет очень сложный состав. При нормальной кислотности ($pH < 4$) желудок в основном стерилен, содержит только оральные организмы (анаэробные кокки, бактероиды, фузиформы и спирохеты), проглатываемые с пищей и слюной, которые с течением времени убиваются кислотой. Здоровая двенадцатиперстная кишка и тощая кишка также относительно стерильны из-за отсутствия живых организмов, поступающих из желудка, содержащего кислоту, антибактериального воз-

7.1. Anatomical and pathophysiological aspects of peritoneal sepsis

действия желчи и сока поджелудочной железы, а также воздействия проходящих больших объемов секретов тонкой кишки. Так, большие количества организмов обнаруживаются только у больных с ахлоргидрией, дивертикулами тонкой кишки или слепыми петлями. Количество организмов увеличивается по направлению к окончанию подвздошной кишки, достигая концентрации 10^5–10^8/г. Эти организмы включают в себя *Escherichia coli, Streptococcus faecalis*, микрококки, стафилококки и лактобациллы, а также такие анаэробы как бактероиды, клостридии, бифидобактерии и *Veillonella*. Фекальная флора более сложна, и некоторыми исследователями было выделено до 300 разных видов бактерий, 99 % из которых являются строго анаэробными бесспоровыми палочками (*Bacteroides* spp., особенно *B. fragilis*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*) [Moore W.E.C. et al., 1975].

Нормальная флора кишечника способствует осуществлению целого ряда важных функций, включающих синтез витамина К, преобразование желчных пигментов и абсорбцию питательных веществ. Кишечная флора также является неотъемлемой частью защиты организма хозяина, обеспечивая колонизационную резистентность на толстой кишке и ингибируя инфекцию с широким диапазоном предполагаемых патогенов. Нарушения этой флоры могут нарушить данную колонизационную резистентность и тем самым позволить инфицированию кишечника такими организмами, как *Staphylococcus aureus*, *Clostridium afficile*, *Candida albicans* [Mackowiak P.A., 1982].

7.1.2. Развитие теории кишечного происхождения сепсиса

Вплоть до последнего десятилетия считалось, что сепсис и его последствия являются внешним выражением скрытого инфекционного очага (обычно внутрибрюшного). Однако, чем больше выполнялось эксплоративных лапаротомий, не дававших положительных результатов, тем яснее становилось, что септический синдром может существовать при отсутствии идентифицируемого очага инфекции. Выделение тонкокишечных организмов при инфекциях, связанных с сепсисом, позволило предположить, что нарушение функции кишечного барьера может инициировать или усугубить септическое состояние [Deitch E.A., 1992]. Согласно данной теории кишечного происхождения сепсиса, абсорбция эндотоксина или бактерий из желудочно-кишечного тракта хозяина запускает неуправляемую иммуновоспалительную реакцию, которая в конечном итоге приводит к сепсису и полиорганной недостаточности [Carrico C.J. et al., 1986].

Концепция кишечного происхождения сепсиса ненова. Еще Мечниковым в начале прошлого столетия было отмечено, что «толстая кишка, действуя как приют для патогенных микробов, является источником интоксикации изнутри».

Некоторые авторы исследовали связь кишечных бактерий и токсинов с патогенезом необратимого шока [Fine J. et al., 1952, 1959]. На животных моделях шока они показали, что кишечник на самом деле является источником эндотоксинов и инвазивных грамотрицательных бактерий, а кровь животных содержала токсин, который превращал «обратимый шок» в «необратимый». Было установлено, что уменьшение интестинальной флоры у животных с шоком с помощью предварительного применения неабсорбиру-

емых антибиотиков замедляет появление этого токсина и наступление необратимого шока. Индуцирование толерантности к бактериальным токсинам приводило к подобной задержке появления циркулирующего токсического материала и усиливало резистентность к потере крови [Ravin H.A. et al., 1960].

Также этот циркулирующий токсин имитировал биологические и физико-химические свойства бактериального эндотоксина. Было подтверждено интестинальное происхождение этого материала и показана неспособность ретикулоэндотелиальной системы упразднять эти тонкокишечные токсины, а необратимость геморрагического шока была связана с нарушением бактериальных защитных механизмов. Также установлено, что данное явление не было специфичным для геморрагического шока, но что абсорбция интестинального эндотоксина возникала и после других стрессов, таких как облучение цельной крови и ожогов.

Исследования в данном направлении были возобновлены только спустя два десятилетия, когда снова возник интерес к связи между кишечником и патогенезом сепсиса. Некоторыми авторами была представлена концепция бактериальной транслокации, которая определяется как «прохождение жизнеспособных бактерий через эпителиальную слизистую оболочку в собственную пластинку слизистой оболочки и затем к мезентериальным лимфатическим узлам и, возможно, другим тканям» [Berg R.D., Garlington A.W., 1979].

Данная концепция впоследствии пересмотрена, в нее была включена всякая микробная транслокация; и она определена как прохождение как жизнеспособных, так и нежизнеспособных микробов и микробных продуктов, таких как эндотоксин, через анатомически интактный кишечный барьер [Alexander J.W., 1990].

7.1.3. Экспериментальные и клинические подтверждения бактериальной транслокации или абсорбции эндотоксина

Документальных подтверждений транслокации бактерий в мезентериальные лимфатические узлы у людей очень мало. Сообщается о транслокации у 59 и 4 % больных с обструкцией кишечника и без нее [Deitch E.A., 1989]. Ambrose N.S. с соавт. [1984] обнаружили, что транслокация происходит у 27 % больных с болезнью Крона по сравнению с 5 % в здоровой (контрольной) группе. Эти результаты подтверждают P.S. Sedman с соавт. [1994], обследовавшие 267 последовательно поступивших хирургических больных, которые были подвержены лапаротомии для выявления бактериальной транслокации. Установлено наличие транслокации у 10,3 % больных в целом, но наиболее чаще она имела место при обструкции дистальной части кишечника (38,5 %) или воспалительном заболевании кишечника (15,8 %). Если исключить таких больных, то распространенность составит 5 %, что соответствует результатам вышеупомянутых исследователей. Наиболее часто культивируемыми организмами были *E. coli, B. fragilis, Strep. faecalis.*

Значительно больше данных о распространенности и механизмах бактериальной транслокации получено в исследованиях на животных. Показано, что бактериальной транслокации способствуют следующие факторы: парен-

7.1. Anatomical and pathophysiological aspects of peritoneal sepsis

терально примененный эндотоксин, геморрагический шок, внутривенное кормление, обструкция кишечника, селективная деконтаминация кишечника, отсутствие солей в тонкокишечной желчи или обтурационная желтуха и термическая травма [Slocum M.M. et al., 1992; Reynolds J.V. et al., 1995]. Транслокация бактерий снижается при профилактике интенстинальной ишемии, кормлении с полностью энтеральными диетами, глутамином и пищевыми ферментами (такими как вобэнзим) [Coffey J.A. Jr. et al., 1988]. По всей видимости, имеется три основных патофизиологических фактора, способствующих бактериальной транслокации:

— избыточный рост тонкокишечных бактерий;
— нарушение иммунной защиты хозяина;
— физический разрыв или нарушение слизистого барьера кишечника.

Специфический механизм бактериальной транслокации через слизистую кишечника еще находится в стадии больших обсуждений. Перемещаются ли бактерии по параклеточному маршруту (т.е. между энтероцитами) или проходят непосредственно через сами энтероциты (т.е. трансклеточный маршрут)? J.W. Alexander с соавт. [1990] показали на модели животных, что крупные (*C. albicans*) и небольшие (*E. coli*) интактные микробы и эндотоксин перемещаются непосредственно через морфологически интактные энтероциты. Это было подтверждено и группой Карола Веллса, которой на модели мышей было показано, что энтерококки проходили скорее через, нежели между энтероцитами. Что касается роли тканевых макрофагов в бактериальной транслокации, то, согласно C.W. Wells с соавт. [1987], степень бактериальной транслокации сильно снижена у мышей с макрофагными дефектами, которые были деконтаминированы и инфицированы с *E. coli*. Таким образом, сделано заключение, что интенстинальные макрофаги засасывают бактерии и транспортируют их к отдаленному месту; если внутриклеточное убивание будет нарушено, тогда макрофаги смогут освобождать жизнеспособные бактерии в мезентериальных лимфатических узлах или другом внекишечном месте.

Клиническая релевантность бактериальной транслокации еще в стадии обсуждений. Бактериальная транслокация у лабораторных животных может быть просто маркером недостаточности кишечного барьера. В своей последней научной статье P.S. Sedman с соавт. [1994] показали, что развитие послеоперационных инфекционных осложнений в 2 раза чаще происходило у больных с транслокацией, чем у больных без нее, но это не влияло на уровень смертности. Абсорбирование других антигенов, таких как эндотоксин, может быть более важным в качестве триггера (запускателя) синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса у людей, а механизмом здесь может быть активация Т-клеток слизистой и локальное производство цитокинов.

В некоторых исследованиях подтверждено присутствие циркулирующих эндотоксинов у больных с сепсисом и показано, что эндотоксемия коррелирует с развитием почечного нарушения и острым респираторным дистресс-синдромом [McCartney A.C. et al., 1983]. Более того, показано, что эндотоксин, вводимый здоровым людям, вызывал синдром, напоминающий сепсис. Считается, что эндотоксины запускают септический синдром посредством их взаимодействия с сосудистым эндотелием и компонентами

7.1. Анатомо-патофизиологические аспекты перитонеального сепсиса

крови. Они запускают комплемент, коагуляцию, фибринолитический и кининовый пути и активируют мононуклеарные фагоциты, производя проинфламматорные цитокины, которые могут далее способствовать септической реакции.

Сообщалось о присутствии системной эндотоксемии у тяжелых ожоговых больных, у больных с воспалительным заболеванием кишечника и у больных с некротизирующим энтероколитом. Системная эндотоксемия также возникает у больных с циррозом, молниеносной печеночной недостаточностью или острым панкреатитом [Slocum M.M. et al., 1992; Reynolds J.V. et al., 1995]. При обтурационной желтухе системная и портальная эндотоксемия возникает у 50–70 % больных. Показано, что она связана с интенсивностью желтухи и влияет на заболеваемость и смертность. Предполагаемым механизмом системной эндотоксемии может быть увеличение абсорбции из ЖКТ, хотя способствующее влияние может также оказывать снижение клиренса портального эндотоксина печеночными клетками Купффера, приводящее к системному эндотоксиновому «проливанию» [Alexander J.W. et al., 1990].

7.1.4. Оценка кишечного барьера

Клиническая значимость кишечного барьера заключается в том, что если дефициты могут быть показаны, то возможно не только прогнозировать больных, имеющих повышенный риск развития ССВР и сепсиса, но и также применить специфические терапевтические стратегии, направленные на кишечник, и улучшить исход. Как можно измерить функцию кишечного барьера? Брыжеечная ишемия приводит к недостаточности кишечного барьера. Внутриклеточный ацидоз является неизбежным следствием неадекватной подачи кислорода; таким образом, тканевый, или внутрислизистый, pH (pHi) позволяет произвести непрямое измерение подачи кислорода, ишемии и функции кишечного барьера. Так, pHi желудка был назван «метаболическим сигналом тканевой гипоксии». pHi можно измерить с помощью тонометрии путем размещения в просвете кишечника баллона, наполненного солевым раствором, уравновешенного с CO_2, производимым слизистой, из которого можно извлечь pHi [Sedman P.S. et al., 1994].

pHi вычисляется с помощью уравнения Хендерсона — Хассельбалха при условии, что концентрация бикарбоната в слизистой примерно равна концентрации бикарбоната в артериальной крови. Однако при патологических состояниях, приводящих к низкому кровотоку в слизистой, и где высокие уровни ионов водорода производятся в результате анаэробного метаболизма, концентрации бикарбоната в слизистой существенно меньше, чем концентрация бикарбоната в артериальной крови. В результате при оценке pHi может произойти недооценка степени имеющегося тканевого ацидоза, поэтому сейчас считается, что прямое измерение внутрислизистой P_{CO_2} (Pi_{CO_2}) дает более надежную информацию о перфузии и оксигенации, чем извлекаемый показатель pHi. Также считается, что вычисление погрешности, связанной с усложняющими воздействиями системной гипо- или гиперкарбии, при вычислении P_{CO_2}-промежутка (разница между тканевым и артериальным P_{CO_2}) является более точным отражением тканевой ишемии [Coffey J.A. et al., 1988].

Однако остаются два основных вопроса: можно ли, используя pHi или промежуток P_{CO_2}, прогнозировать исход у критических больных и улучшается ли исход при использовании терапии, направленной на улучшение или нормализацию этих показателей?

Низкое pH желудка связано с плохим клиническим исходом. Однако промежуток P_{CO_2} обладает меньшей прогностической силой. Что касается терапевтических вмешательств, то в ранних исследованиях говорится о том, что меры, направленные на восстановление pH желудка до нормы, улучшали исход и снижали пребывание в ОИТ и больнице [Slocum M.M. et al., 1992]. Однако в самом последнем проспективном рандомизированном контролируемом исследовании не установлено разницы между клиническим исходом у критических больных, которые реанимировались в соответствии со стандартными руководствами, и больными, у которых были предприняты более интенсивные реанимационные меры, направленные на коррегирование низкого значения pHi желудка [Gomersall C.D. et al., 2000]. Авторы теоретически допускают, что либо они не смогли произвести клинически достоверное изменение pHi, либо pHi сам по себе является маркером заболевания, нежели определенным фактором в патогенезе полиорганной недостаточности.

Функцию кишечного барьера можно косвенно оценить путем измерения степени бактериальной транслокации или абсорбции эндотоксина. Проницаемость кишечника (то свойство кишечного эпителия, которое позволяет молекулам проходить посредством неопосредованной диффузии) также является косвенным показателем функции кишечного барьера [Liu L.M., MacPherson G.G., 1993]. Проницаемость кишечника можно измерить in vivo путем использования орально вводимых неметаболизированных проверочных молекул, которые абсорбируются в кишечнике и экскретируются в мочу, где их и можно измерить. Имеется ряд условий, связанных с увеличением кишечной проницаемости. К ним относятся глютеновая болезнь, воспалительное заболевание кишечника, специфические желудочно-кишечные инфекции, такие как *Giardia lamblia*, сальмонелла, *Ascaris lumbricoides*, гепатит А и ротавирус, неспецифический гастроэнтерит и СПРУ [Liu L.M., MacPherson G.G., 1993]. Не известно, на самом ли деле недостаточность функции кишечного барьера, определяемая по проницаемости кишечника, может прогностически указывать на плохой исход. Если это так, то она обладает большим потенциалом, поскольку служит как маркером риска, так и для мониторинга эффективности лечения, направленного на кишечник.

7.1.5. Функция кишечного барьера у больных с высоким риском развития сепсиса

Сообщается, что уровень белково-калорийной недостаточности питания (БКНП) среди госпитальных больных составляет 10–50 % в зависимости от больницы, где конкретное исследование проводилось, включенной возрастной группы, используемого определения недостаточности питания и средств его определения. Наряду с более глобальными влияниями на системный иммунитет и заживление ран, недостаточное питание изменяет иммунные защитные механизмы слизистой и компрометирует функцию кишечного барьера. На моделях животных показано, что недостаточное питание связано

7.1. Анатомо-патофизиологические аспекты перитонеального сепсиса

с ворсинчатой атрофией и потерей массы кишечника, содержания белка и РНК, чрезэпителиальной абсорбцией макромолекул, аномальным слизистым секретированием, снижением уровня sIgA, нарушенной эффективностью оральных вакцин и повышенной бактериальной сцепленностью с эпителиальными клетками слизистой.

Увеличение транспорта молекул наблюдалось в биопсийных пробах, взятых у детей с недостаточным питанием, а также наблюдалось снижение уровней sIgA, аффинности и снижение эффективности оральных вакцин. В исследовании E.A. Deitch с соавт. [1987] рассматривалась функциональная значимость таких изменений и было показано, что, хотя мыши с недостаточным потреблением белков имели признаки укорочения ворсинок и изменений кишечной флоры, одно только недостаточное питание не способствовало бактериальной транслокации. К тому же ими показано, что в то время, как за интраперитонеальной или внутримышечной инъекции эндотоксина следовала транслокация из кишечника к мезентериальным лимфатическим узлам, сочетание белкового недостаточного питания было связано с транслокацией к системным органам.

Также эти мыши были предрасположены к развитию бактериальной транслокации при воздействии других проинфламматорных стимулов. Мало информации имеется по желудочно-кишечной защите у больных с недостаточным питанием в развивающихся странах. В сообщении J.V. Reynolds с соавт. [1996] говорится об увеличенных уровнях системных IgG антител к пищевым белкам (бета-лактоглобулину и глиадину) у больных с недостаточностью питания, что косвенно указывает на изменение иммунитета слизистой.

Другой группой показано, что проницаемость кишечника увеличивается у хирургических больных с недостаточностью питания. Это соответствует данным, полученным на животных. В имеющихся напрямую сопоставимых клинических исследованиях полученные результаты не согласуются друг с другом. Так, D.G. Maxton с соавт. [1989] исследовали 5 больных с недостаточностью питания, которые находились на долгосрочном энтеральном питании, и показали, что 4 из них имели повышенное соотношение мочевой лактулозы с рамнозой. Однако Elia M. и соавт. [1987] не смогли подтвердить такие результаты у больных после тотального голодания или у больных, находящихся на очень низкокалорийных диетах. Не известно, коррелирует ли повышенная проницаемость кишечника с повышенной потенциальной возможностью бактериальной транслокации у людей или с неблагоприятным клиническим исходом. Gomersall C.D. с соавт. [2000] обнаружили, что увеличение кишечной проницаемости у больных с недостаточном питанием обратно коррелировало с показателем индекса риска нарушений питания, индексом степени тяжести недостаточности питания и вариационным показателем операционного риска.

Подобные соображения, связанные с увеличением послеоперационного риска при недостаточном питании, касаются и больных с желтухой. Со времени первого описания эндотоксинов в 1950-х годах эндотоксемия очень часто описывалась у больных с желтухой, и она связывалась с развитием послеоперационных осложнений. Специфические механизмы, усиливающие системную эндотоксемию при обтурационной желтухе, неясны, но, что

7.1. Anatomical and pathophysiological aspects of peritoneal sepsis

касается патофизиологических принципов, предложенных E.A. Deitch с соавт. [1987], описанных ранее, то имеются факты, доказывающие нарушение функции желудочно-кишечного барьера, избыточного роста тонкокишечных бактерий и изменения системного иммунитета.

Имеются некоторые факты, свидетельствующие о нарушении функции желудочно-кишечного барьера при обтурационной желтухе. В исследовании Slocum M.M. и соавт. [1992] показано, что отсутствие кишечной желчи, получаемое либо при лигировании общего желчного протока или при отведении желчи, способствовало физическому повреждению слизистого барьера и бактериальной транслокации. Подобный гистологический разрыв выявлен и на моделях крыс с обтурационной желтухой. Имеются подобные доказательства изменений кишечной флоры при экспериментальной обтурационной желтухе; при этом сообщается об увеличении уровня бактерий в слепой кишке, в 100 раз превышающее уровень у мышей с лигированным желчным протоком, и о достоверно более высоких (по сравнению с контрольной группой) уровнях *E. coli* и аэробов у крыс с лигированным желчным протоком.

Некоторые авторы попытались изучить иммунологические изменения в кишечнике, а также кишечную проницаемость у больных с обтурационной желтухой и недостаточным питанием. Установлено, что кишечная проницаемость была достоверно больше, чем у больных без желтухи, и это было связано с иммунной активацией слизистой оболочки и системной эндотоксемией.

Результаты, выявленные у больных с желтухой, отражают то, что сообщалось нами ранее касательно больных с недостаточным питанием. Были получены иммуногистохимические доказательства инфильтрации слизистой оболочки с увеличенным количеством Т-клеток и макрофагов и активацией этих мононуклеарных клеток собственной пластинки слизистой оболочки и интестинальных эпителиальных клеток. Не известно, что является инициирующим фактором клеточной активации, но это может быть результат прямого воздействия бактерий, токсинов или других антигенов на клетки, хотя нельзя исключать и системные факторы. Более того, на настоящий момент не известно, было ли повышение иммунной активности причиной или следствием повышенной проницаемости кишечника.

Обнаружено также усиление экспрессии антигена класса II ОКТС на дуоденальных эпителиальных клетках. Экспрессия ОКТС класса II на интестинальных эпителиальных клетках зависима от участка и едва детектируется в здоровой двенадцатиперстной кишке человека. In vitro исследования показали, что энтероциты могут предоставлять антиген к праймированным Т-клеткам. Это свидетельствует о том, что положительные энтероциты ОКТС класса II могут предоставлять пептиды из отделов клеточных мембран к клеткам иммунной системы внутри собственной пластинки слизистой оболочки. Экспрессия ОКТС класса II в желудочно-кишечном эпителии увеличивается при многих заболеваниях, включая болезнь Крона, реакцию «трансплантат против хозяина» и радиационный энтерит, и может быть связана с активацией Т-клеток слизистой [Reynolds J.V. et al., 1996]. Можно предположить, что, если положительные энтероциты ОКТС класса II транспортируют, обрабатывают и подают антигены из просвета лимфицитам собствен-

ной пластинки, то они могут играть важную роль в инициации и усилении локальной иммунновоспалительной реакции, что приводит к повреждению ткани и прекращению функции кишечного барьера.

Можно теоретически предположить, что имеется общий дефицит функции кишечного барьера у больных с недостаточным питанием, желтухой, злокачественными образованиями и острым панкреатитом, обостряемый или обнаруживаемый при хирургии, который создает в этих группах больных высокий риск развития ССВР и сепсиса.

7.1.6. Сохранение кислотности желудка

Низкое pH желудка — один из самых важных барьеров для проникновения патогенов, поскольку pH менее 3,5 обычно бактерицидно в отношении большинства микроорганизмов. Данный защитный барьер может нарушиться при профилактике стрессовых язв с помощью H_2-антагонистов или при непрерывном назогастральном питании. И то, и другое заставляет pH желудка превысить 4 и таким образом способствует колонизации верхнего отдела ЖКТ микроорганизмами, что потенциально увеличивает риск нозокомиальной пневмонии и других инфекций [Drisk M.R. et al., 1987; Eddleston J.M. et al., 1993]. Таким образом, ведутся дискуссии относительно использования H_2-блокаторов в условиях интенсивной терапии для профилактики стрессовых язв. Приемлемыми средствами считаются препараты, обеспечивающие защиту слизистой, такие как сукральфат, или циклическое назогастральное питание [McDonald W.S. et al., 1991].

В многоцентровом исследовании, проведенном в Канаде, 1200 больных, которым требовалось применение искусственной механической вентиляции, были рандомизированным образом распределены на две группы: в первой назогастрально вводился сукральфат и внутривенно — плацебо, во второй группе внутривенно — ранитидин и назогастрально — плацебо. Результаты исследования показали, что у достоверно большего числа больных, получавших сукральфат, появилось клинически значимое кровотечение по сравнению с группой, получавшей ранитидин. Не было различий между группами в отношении распространенности нозокомиальной пневмонии, продолжительности нахождения в ОИТ или уровне смертности [Cook D. et al., 1998]. Однако, несмотря на такие свидетельства в пользу ранитидина, вопрос все еще остается нерешенным, а результатам указанного канадского исследования были противопоставлены иные результаты в недавно проведенном метаанализе [Messori A. et al., 2000].

7.1.7. Селективная деконтаминация кишечника

Снижение количества потенциальных патогенов при селективной деконтаминации кишечника с использованием антибиотиков, действующих в просвете кишечника, предложено как одно из средств ограничения бактериальной транслокации, инфекции и сепсиса у критических больных. Метаанализ, основанный на 11 исследованиях и результатах изучения примерно 1500 больных, не смог показать какое-либо преимущество селективной деконтаминации кишечника в условиях интенсивной терапии. В проспектив-

7.2. Classification of peritonitis

ном рандомизированном исследовании селективной деконтаминации кишечника показано, что, хотя с помощью деконтаминации успешно снижался уровень бактериальной колонизации в кишечнике, не наблюдалось достоверного снижения уровня инфекционных осложнений, сепсиса или смертельных исходов [Lingnau W. et al., 1997].

Недавно опубликован большой обзор всех проспективных рандомизированных исследований, проведенных по оценке клинической эффективности селективной деконтаминации кишечника с 1966 по 1996 г. [Nathens A.B., Marshall J.C., 1999]. В нем представлены доказательства того, что селективная деконтаминация кишечника значительно снижает смертность среди критических хирургических больных, а также рекомендовано проведение рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования для разрешения имеющегося вопроса. Однако, несмотря на имеющиеся свидетельства, селективная деконтаминация кишечника не имеет широкого применения, что, вероятно, вызвано страхом врачей перед возможным внезапным появлением резистентных организмов.

7.2. Классификация перитонитов

Существует много классификаций перитонита по различным его признакам. Наиболее часто перитонит различают по этиологическому признаку, способу проникновения инфекции в брюшную полость, характеру инфекции, характеру экссудата, распространенности или отграничения воспаления, стадии развития процесса и клинического течения.

Перитониты делятся на первичные и вторичные.

Первичные перитониты обусловлены первичным поражением брюшины микроорганизмами, проникающими гематогенным, лимфогенным путем или путем распространения по слизистой оболочке маточных труб.

Вторичные перитониты возникают при распространении инфекции с воспалительно измененных органов брюшной полости либо органов, подвергшихся перфорации, либо при повреждении органов брюшной полости извне. Вторичный перитонит встречается наиболее часто.

По клиническому течению перитонит бывает *острый* и *хронический.*

В зависимости от вида возбудителя различают перитониты, вызванные:

— микрофлорой желудочно-кишечного тракта — штаммами кишечной палочки, аэробными и анаэробными стрептококками, газообразующими и негазообразующими анаэробами, клебсиеллами, протеем, синегнойной палочкой и др.;

— бактериями, не имеющими отношения к желудочно-кишечному тракту: гонококками, пневмококками, гемолитическими стрептококками, туберкулезной палочкой и др.

Выделяют также асептические (абактериальные) перитониты. Они возникают вследствие попадания в брюшную полость крови, хилезной жидкости, желчи, панкреатических ферментов, мочи при внутрибрюшном разрыве мочевого пузыря. Асептические некрозы внутренних органов также служат причиной возникновения перитонита. Все эти так называемые токсикохимические формы перитонита уже в течение нескольких часов становятся инфекционными вследствие проникновения инфекции из просвета кишеч-

ника в связи с повышением проницаемости стенки кишки в процессе развития воспаления брюшины.

7.3. Этиология перитонитов

В зависимости от характера выпота в брюшной полости различают серозный, фибринозный, гнойный, геморрагический, гнилостный перитониты и др., а также сочетание их (серозно-фибринозный, фибринозно-гнойный и др.).

Большое значение имеет классификация перитонитов по распространению поражения поверхности брюшины. Важно различать перитониты отграниченные, т.е. не имеющие тенденции к распространению, и неотграниченные, или диффузные, не имеющие тенденции к отграничению. Отграниченные перитониты являются локализованными, местными. Их обычно называют абсцессами (поддиафрагмальный, подпеченочный, парааппендикулярный, межкишечный, тазовый и т.д.). Диффузный перитонит может локализоваться только вблизи источника инфекции, занимая одну анатомическую область живота. В этом случае он также может быть назван местным. Если диффузный перитонит занимает несколько анатомических областей, его называют распространенным, если поражены все отделы брюшины, то разлитым, или общим.

7.3. Этиология перитонитов

Среди всех форм перитонита наибольшую опасность для жизни больного представляет распространенный диффузный, поражающий большую часть брюшины.

Брюшина сохраняет свою нормальную функцию, находясь всего в нескольких миллиметрах от огромного числа бактерий, содержащихся в просвете кишечника. Повреждение стенки любого полого органа брюшной полости, позволяющее микробам проникнуть в брюшную полость, означает опасную для жизни катастрофу — перитонит. Наиболее частым источником инфекции при перитоните являются микроорганизмы, содержащиеся в просвете полых органов и ротовой полости. Наибольшее число бактерий имеется в содержимом толстой кишки. Иммуноглобулины, содержащиеся в большом количестве в слизистой оболочке кишечника, обеспечивают равновесие между кишечной флорой и другими внутренними средами организма. Таким образом, иммуноглобулины слизистой оболочки кишки до известной степени контролируют содержание микрофлоры и ее состав в просвете кишечника. Флора меняется в зависимости от возраста, условий питания и гигиенических условий жизни. Наиболее патогенна флора толстой кишки.

В основе перитонита может лежать любое нарушение целости или проницаемости стенок полых органов, воспаление или разрыв органов брюшной полости и забрюшинного пространства, разрыв кист и дивертикулов, ранение органов брюшной полости и их закрытое повреждение.

Самой частой причиной перитонита является воспаление червеобразного отростка. В большинстве случаев он бывает диффузным, местным (53–92 %). Заболевания и повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки занимают второе место среди причин перитонита. В этой группе преобладают распространенные формы перитонита (58 %), при которых процесс захватывает несколько анатомических областей [Гостищев В.К., 1996].

7.3. Etiology of peritonitis

Причинами возникновения перитонита могут быть также:

— заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы;

— патологические процессы в тонкой и толстой кишке. Перитонит в этих случаях чаще бывает распространенным и в связи с высокой вирулентностью инфекции протекает очень тяжело;

— заболевания гениталий у женщин: сальпингиты различной этиологии, воспаление и кисты яичников, внематочная беременность, перфорация матки во время аборта, эндо- и параметрит. Септический аборт и последующий эндометрит нередко дают септический шок, острую почечную недостаточность и перитонит;

— патологические процессы в печени и селезенке;

— разрыв покрытой брюшинной части мочевого пузыря, ранения его также могут быть одним из источников перитонита;

— повреждение начальной части грудного лимфатического протока, которое сопровождается появлением хилоперитонеума и в последующем — воспалением брюшины;

— переход воспалительного процесса из гнойников, расположенных забрюшинно или в передней брюшной стенке.

Послеоперационные перитониты возникают вследствие недостаточности швов анастомоза, инфицирования брюшной полости во время операции, наложения лигатур на большие участки сальника и брыжейки с последующим некрозом ткани дистальнее лигатуры. Механическое повреждение брюшины и высыхание ее, кровоизлияние в свободную брюшную полость при недостаточно тщательном гемостазе также создают условия для возникновения перитонита.

Бактериологические исследования [Григорьев Е.Г., Коган А.С., 2000] показали, что инфект, как правило, представляет собой ассоциативную, аэробно-анаэробную микрофлору, проявляющую высокую вирулентность и широкую антибиотикорезистентность. Эти ассоциации микроорганизмов состояли из 2–3 видов анаэробов и 2–3 видов аэробов, связанных между собой сложными отношениями синергизма. В ряде случаев из этой ассоциативной флоры невозможно было выделить сцепленные между собой штаммы, особенно энтерококков, кишечной палочки с бактероидами.

Важное клиническое значение имеют ассоциации грамотрицательных и грамположительных микробов, например энтерококка группы D с кишечной и синегнойной палочками, протеем, дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Стафилококковой микрофлоре в начальном периоде перитонита принадлежит незначительная роль (12,5 %) [Фадеева Т.В., 1998]. Однако по мере развития гнойно-некротического процесса, применения санационных релапаротомий высеваемость этого микроба возрастает, что свидетельствует о госпитальном суперинфицировании. Следует отметить, что при абдоминальном сепсисе в гемокультуре частота встречаемости стафилококковой инфекции была 47 %.

При анализе результатов бактериологических исследований, проведенных в динамике, были получены данные о том, что микрофлора перитонеального экссудата почти зеркально отражает бактериальный спектр тонкой кишки. Более того, количественные показатели обеих сред достоверно не различались [Григорьев Е.Г., Коган А.С., 2000].

7.4. Хирургическое лечение перитонитов

По мере прогрессирования перитонита в интестинальном содержимом определялись как типичные микроорганизмы, так и не характерные для тонкой кишки представители (клебсиеллы, протеи, синегнойная палочка, ацинетобактеры, неклостридиальные анаэробы: пептострептококки, бактероиды, эубактерии, актиномицеты). Это свидетельствует о тяжелом нарушении микробиальной эндоэкологии пищеварительного тракта и возможной пенетрации возбудителей через кишечную стенку, что соответствует современным представлениям о синдроме кишечной недостаточности, в частности об утрате барьерной функции тонкой кишки [Гельфанд Б.Р. и др., 1997].

Нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника и изменение микроэкологии тонкой кишки являются важнейшими механизмами, способствующими трансэпителиальной миграции бактерий. Вследствие этого транслокация кишечной микрофлоры может быть первичным или вторичным механизмом инициации и распространения системного воспалительного ответа, который обусловливает интенсификацию септического синдрома и развитие полиорганной недостаточности. У пациентов с септическим синдромом в 89 % случаев обнаружен эндотоксин в плазме, при этом достоверно установлено, что эндотоксемия главным образом связана с транслокацией бактерий из просвета желудочно-кишечного тракта [Бэлк Р., 1997]. Из этого следует, что энтеральный путь поступления анаэробов в брюшную полость наиболее значимый, особенно при наличии дефектов в стенке тонкой и толстой кишки.

7.4. Хирургическое лечение перитонитов

На современном уровне развития хирургии лечение местного перитонита не представляет особых трудностей. В значительной степени оно сводится к радикальному лечению заболевания или травмы органов брюшной полости, повлекших развитие местного перитонита.

Лечение пациентов с диффузным перитонитом, как правило, также не представляет больших сложностей. Обычно такой перитонит не сопровождается выраженным эндотоксикозом. Специальная предоперационная подготовка не проводится. Исключение могут составить больные пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией.

При дооперационном диагнозе «местный перитонит» операцию следует начинать разрезом, соответствующим предполагаемому источнику. Длина разреза в этих случаях должна быть такой, чтобы обеспечить быструю и надежную санацию источника перитонита. Если после бокового разреза брюшной стенки диагностирован распространенный перитонит, показана срединная лапаротомия. Боковые разрезы в этом случае используются как контрапертуры для дренирования брюшной полости. При диффузном перитоните показана верхне- или нижнесрединная лапаротомия. Эти доступы обеспечивают возможность полноценной ревизии и санации брюшной полости. Промывание брюшной полости не проводится, так как это может способствовать распространению инфекции на всю брюшную полость и развитию разлитого перитонита. Операция завершается оставлением, как правило, двух дренажей, проводимых через контрапертуры. Положение дренажей обусловлено локализацией ликвидированного источника перитонита.

7.4. Surgical treatment of peritonitis

В основе лечения распространенного перитонита, часто сопровождающегося развитием абдоминального сепсиса, лежат четыре краеугольных камня [Мартов Ю.Б. и др., 1998]:

— активная хирургическая тактика;

— рациональная антибактериальная терапия;

— профилактика и лечение пареза кишечника, синдрома кишечной недостаточности;

— интенсивная терапия, направленная на коррекцию нарушений гомеостаза.

При распространенном разлитом перитоните показана широкая срединная лапаротомия. Срединный доступ оптимален для ревизии всех органов брюшной полости. Кроме того, он имеет лучшую тенденцию к заживлению, чем большие косые или поперечные разрезы.

После вскрытия брюшной полости приступают к ревизии, во время которой проводится оценка экссудата, по характеру и количеству которого местам наибольшего скопления можно судить об источнике перитонита, причине заболевания. Экссудат берется на посев. После этого с помощью электроотсоса максимально освобождают брюшную полость от патологической жидкости. Марлевыми тампонами следует пользоваться осторожно из-за возможности повреждения серозного покрова и последующего развития спаечного процесса. Ревизию осуществляют последовательно в зависимости от характера экссудата, начиная с верхнего или нижнего этажа брюшной полости.

Как правило, выявление источника перитонита при ревизии из срединного лапаротомного доступа не представляет особых трудностей. Вместе с тем ревизия брюшной полости при перитоните на фоне паралитической или механической кишечной непроходимости имеет свои особенности. В ситуации, когда в рану предлежат резко раздутые петли тонкой и толстой кишки, которые тут же эвентрируются, рекомендуется сразу же после удаления экссудата провести назоинтестинальную интубацию тонкой кишки. Длинный, перфорированный на достаточном протяжении зонд можно провести до баугиниевой заслонки, а в некоторых случаях провести и через нее в слепую и восходящую кишку. Освобождение кишечника от жидкости и газов значительно облегчает ревизию брюшной полости в этой ситуации. Если зонд не препятствует удалению источника перитонита, его оставляют на последующий послеоперационный период.

После выявления источника распространенного перитонита приступают к его удалению. Причина перитонита должна быть надежно ликвидирована с помощью самых простых приемов. Если источник перитонита удалить невозможно, например при сформировавшемся гнойно-воспалительном очаге, его необходимо дренировать и надежно оградить от свободной брюшной полости марлевыми тампонами.

7.4.1. Санация брюшной полости

Санация брюшной полости — важнейший этап оперативного вмешательства вне зависимости от стадии распространенного перитонита и его характера. При этом добиваются максимальной деконтаминации поверхности париетальной и висцеральной брюшины. Разные авторы предлагают

использовать для промывания брюшной полости антисептические растворы, добавляют к физиологическому раствору или 0,25 % раствору новокаина антибиотики группы аминогликозидов и т.д. Мы полагаем, что основная задача — тщательная механическая очистка брюшной полости, брюшины от патологического содержимого, фибрина. В связи с этим используется не менее 8—10 л подогретого до температуры тела раствора Рингера или физиологического раствора. Промывание брюшной полости — наиболее «нежный» способ механического очищения брюшной полости. Вместе с жидкостью из брюшной полости удаляются кровь, гной, фибрин, обрывки тканей, а также микроорганизмы, содержащиеся в экссудате, фибрине, на поверхности воспаленной брюшины, токсические вещества — продукты распада клеток и нарушенного метаболизма. В результате тщательного промывания брюшной полости количество микроорганизмов в экссудате значительно уменьшается.

Данные литературы последних лет свидетельствуют о положительном эффекте использования ультразвуковой кавитации на заключительном этапе санации брюшной полости [Бисенков Л.Н. и др., 2002]. Ультразвуковые колебания усиливают процесс диффузии в тканях, вследствие чего воспаление уменьшается. Наиболее часто для санации брюшной полости при перитоните для ультразвуковой кавитации используют растворы канамицина и фурацилина, водный раствор хлоргексидина или растворы, содержащие антибиотики широкого спектра действия.

7.4.2. Дренирование брюшной полости

Дренирование брюшной полости остается поводом для дискуссий, хотя целью его является обеспечение адекватной эвакуации содержимого, экссудата в послеоперационном периоде. В.К. Шуркалин с соавт. [1993] полагают, что дренирование не обеспечивает своего основного предназначения. При перитоните с высокой степенью бактериальной контаминации эти авторы считают показанным метод многократных ревизий и санаций брюшной полости. С другой стороны, В.К. Гостищев с соавт. [1992] считают, что даже самые современные методики интраоперационной санации брюшной полости не обеспечивают надежного удаления патогенной микрофлоры. Всасывание токсического экссудата, не имеющего оттока, способствует поддержанию эндотоксикоза.

А.А. Гринберг [2000], основываясь на собственном опыте применения перитонеального лаважа, считает дренирование брюшной полости обязательным этапом оперативного вмешательства во всех случаях распространенного перитонита. Исключением может быть случай, когда операция заканчивается лапаростомией и удаление экссудата осуществляется через «открытую» брюшную полость.

Предложены различные способы дренирования брюшной полости (рис. 7.1). При распространенном перитоните используется дренирование брюшной полости четырьмя однопросветными или двухпросветными (не присасывающимися) полихлорвиниловыми или силиконовыми дренажами с внутренним диаметром 0,8—1,0 см, проведенными через отдельные разрезы в обеих подвздошных областях и подреберьях. Из дополнительного разре-

7.4. Surgical treatment of peritonitis

за в мезогастрии под брыжейку поперечно-ободочной кишки проводится более узкая трубка (0,4–0,6 см) с множественными перфорациями для проведения перитонеального лаважа в послеоперационном периоде.

Принимаемое решение о программированной релапаротомии и повторной санации брюшной полости не противоречит ее дренированию. Перитонеальный лаваж может сочетаться с методом программированных релапаротомий.

К рациональным методам дренирования брюшной полости при распространенном перитоните можно отнести способ В.В. Родионова с соавт. [1994], когда в брюшную полость вводят 6 дренажей. Такая методика целесообразна при проведении в послеоперационном периоде фракционного лаважа или проточного, но снизу вверх.

Показаниями к тампонированию брюшной полости при распространенном перитоните являются:

— невозможность ликвидации источника перитонита;

— наличие очагов гнойно-некротического процесса, вскрывшихся в свободную брюшную полость, которые не могут быть удалены;

— диффузное кровотечение (неостанавливаемое).

Во всех остальных случаях введение марлевых тампонов в брюшную полость при распространенном перитоните не показано. Вскоре они превращаются в своего рода «пробки», препятствуя эвакуации экссудата, гноя, другого содержимого брюшной полости.

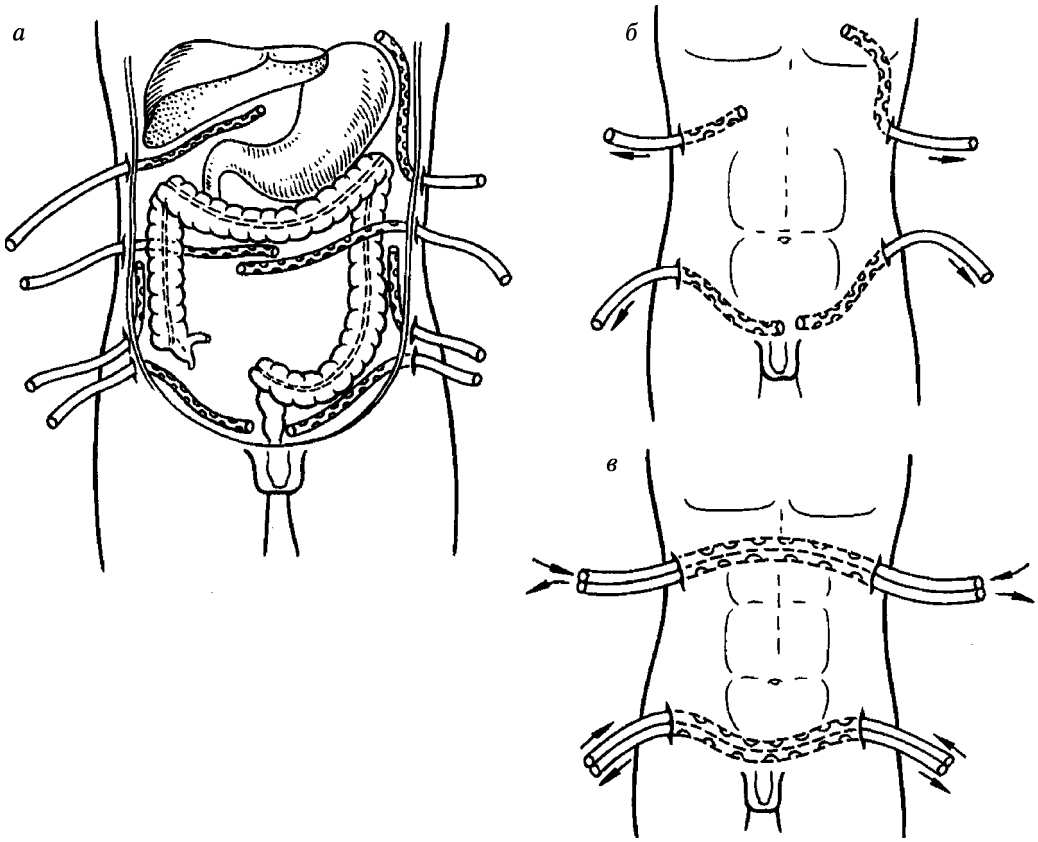


Рис. 7.1. *Варианты (а—в) дренирования брюшной полости при распространенном перитоните.*

7.4.3. Декомпрессия кишечника

7.4. Хирургическое лечение перитонитов

Декомпрессия кишечника — один из важнейших этапов операции при распространенном перитоните. В лечении синдрома кишечной недостаточности при перитоните, абдоминальном сепсисе особое значение имеет устранение увеличенного внутрикишечного давления, связанного с патологической секвестрацией в просвет кишечника больших объемов жидкости и газов. Снижение внутрикишечного давления обеспечивает восстановление процессов кровообращения в стенке кишечника и нормализацию его моторной, барьерной и метаболической функций. Уже в период санации брюшной полости помимо активной аспирации тонкокишечного содержимого с огромным количеством микроорганизмов и токсинов необходимо начинать энтеральный лаваж. С этой целью можно использовать физиологический раствор, раствор Рингера. Активный энтеральный лаваж продолжается и в послеоперационном периоде.

Учитывая, что кишечная недостаточность с максимальной выраженностью в тонкой кишке является основной причиной развития полиорганной недостаточности и смертности при перитоните, необходимы дренирование и декомпрессия всей тонкой кишки. Предпочтение отдается закрытому методу — назогастроинтестинальной интубации (рис. 7.2). Длинная полихлорвиниловая трубка до 2,5 м длиной и диаметром 0,6–0,8 см с множественными перфорационными отверстиями проводится до баугиниевой заслонки, а при парезе толстой кишки и через нее — в восходящую ободочную кишку. Последнее отверстие зонда должно находиться в желудке. При локализации его в тонкой кишке не будет дренирован желудок, и возникает необходимость во втором зонде, что весьма нежелательно, особенно у пожилых пациентов. При его локализации в пищеводе возникает угроза «тихой» аспирации.

В тех случаях, когда проводится резекция кишки с илео-, еюно-, колостомией, обязательно интубируется приводящая кишка через стому. Это позволяет эффективно бороться с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника в послеоперационном периоде.

При невозможности интубировать кишку антеградно дренаж проводят через цекостому (ретроградно).

Помимо длительной декомпрессии назоинтестинальная интубация дает возможность проведения энтерально-

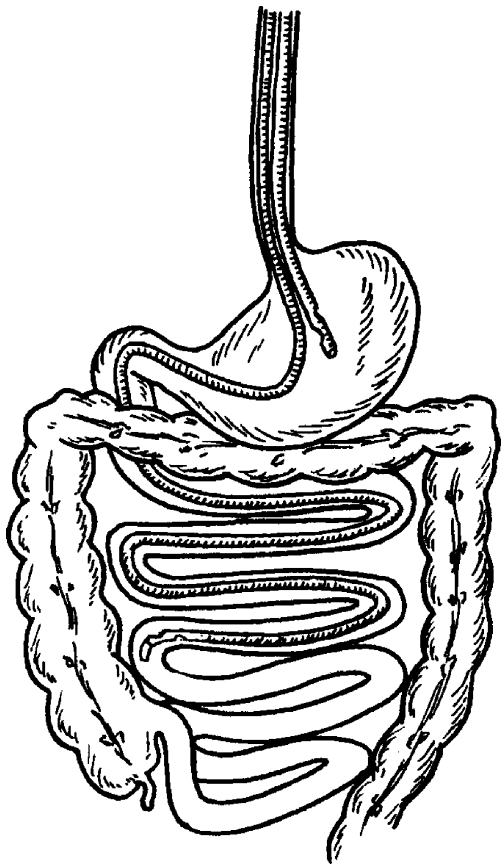


Рис. 7.2. *Назогастроинтестинальная декомпрессия желудочно-кишечного тракта при распространенном перитоните.*

7.4. Surgical treatment of peritonitis

го лаважа, энтеросорбции. Интубация тонкой кишки преследует еще одну цель. В условиях перитонита интестинальный зонд является своего рода каркасом для кишки, препятствуя тем самым развитию ранней спаечной непроходимости. Интубация тонкой кишки через стому может иметь некоторые преимущества перед назогастроинтестинальной. Однако в условиях перитонита вскрытие просвета желудочно-кишечного тракта может иметь неблагоприятные последствия: ретракция стомы, прогрессирование перитонита, образование кишечных свищей, развитие водно-электролитных и метаболических расстройств.

7.4.4. Программированная санационная релапаротомия

Программированная релапаротомия очень близка к лапаростомии. Суть метода в том, что после санации брюшной полости и дренирования ее в отлогих местах живота ушивают только кожную рану. Некоторые хирурги не зашивают рану, а пользуются застежками-молниями. Через определенный срок, чаще через 24 ч, кожные швы снимают или открывают застежку-молнию и проводят повторную санацию брюшной полости (рис. 7.3). Число повторных санаций зависит от того, как быстро удается ликвидировать явления перитонита. Последние годы метод многократных санаций и ревизий брюшной полости получает все большее распространение. М.И. Кузин [1995] полагает, что только этот метод в сочетании с гемодиализом при развитии почечной недостаточности обеспечивает значительное снижение летальности при распространенном перитоните. Важнейший вопрос — о показаниях к программированной релапаротомии или санационным релапаротомиям. Они должны основываться на понимании не только положительных, но и отрицательных сторон этого метода. Б.Р. Гельфанд с соавт. [1997] пишут о следующих преимуществах и недостатках программированных релапаротомий.

Преимущества:

— полноценная санация брюшной полости;

— своевременная диагностика и коррекция внутрибрюшных осложнений;

— возможность активного дренирования брюшной полости.

Недостатки:

— отрицательные системные последствия повторных вмешательств (в том числе развитие синдрома «медиаторной бури» и токсического шока);

— повторная травма брюшной полости и органов брюшной полости;

— длительная интубация желудочно-кишечного тракта, трахеи, мочевыводящих путей с риском развития назокомиальной пневмонии и уроинфекции;

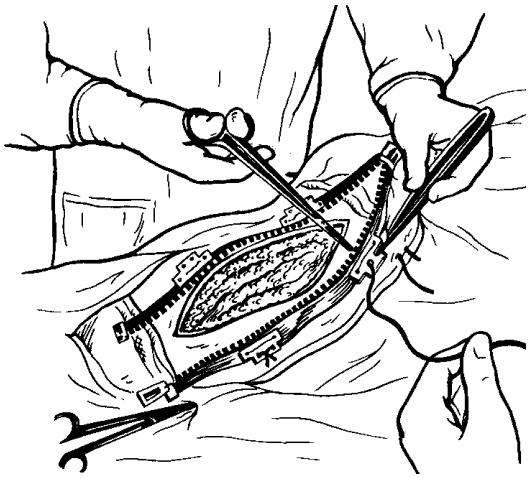


Рис. 7.3. *Лапаростомия с использованием застежки-молнии, фиксированной с помощью металлических пластин, подшиваемых к коже.*

— необходимость длительной катетеризации сосудов с высоким риском развития инфекции и ангиогенного сепсиса;

— высокий риск внутрибрюшного кровотечения и образования кишечных свищей;

— длительное пребывание в ОРИТ и в стационаре.

Эти же авторы формируют показания к программированным санационным релапаротомиям следующим образом:

1. Распространенный гнойный каловый перитонит. Признаки анаэробного инфицирования.

2. Не устраненный при первой операции источник перитонита.

3. Сомнительная жизнеспособность участка кишки.

4. SAPS — 20–25 баллов.

Показания к программированным санационным релапаротомиям должны быть основаны на объективной оценке тяжести состояния больного и тяжести эндотоксикоза, а не только по виду, характеру и запаху содержимого брюшной полости. В связи с этим А.А. Гринберг с соавт. [2000] предлагают пути улучшения результатов программированных санационных релапаротомий при абдоминальном сепсисе у больных перитонитом:

— оптимизация показаний на основе оценки тяжести состояния и прогноза с помощью балльных систем (APACHE II, SAPS, MPI);

— оптимальный выбор интервала между повторными санациями;

— динамическая объективизированная оценка состояния органов брюшной полости и распространенности перитонита;

— сочетание оперативного лечения с рациональной антибактериальной терапией (системной и селективной деконтаминацией желудочно-кишечного тракта);

— оптимизация транспорта кислорода и метаболическая поддержка.

Принимая решение о закрытии брюшной полости, авторы рекомендуют руководствоваться следующими показаниями:

— купирование явлений полиорганной недостаточности;

— коррекция электролитов и КЩС;

— восстановление моторики кишечника;

— нормализация внешнего вида висцеральной и париетальной брюшины;

– изменение характера экссудата от мутного с запахом до прозрачного без запаха;

— снижение уровня интоксикации по клиническим и лабораторным данным;

— число микробных тел при последней санации не превышает 1000 КОЕ/мл.

7.4.5. Лапаростомия

Лапаростомия для лечения распространенного перитонита предложена более 100 лет назад Микуличем. Она стала возможной лишь во второй половине 70-х годов благодаря прогрессу анестезиологии и реаниматологии. Сущность метода заключается в том, что после выполнения основных этапов операции лапаротомная рана не ушивается. Таким образом, создаются условия для динамической ревизии и санации брюшной полости. Брюшная

7.5. Organ and extraorgan abdominal abscesses

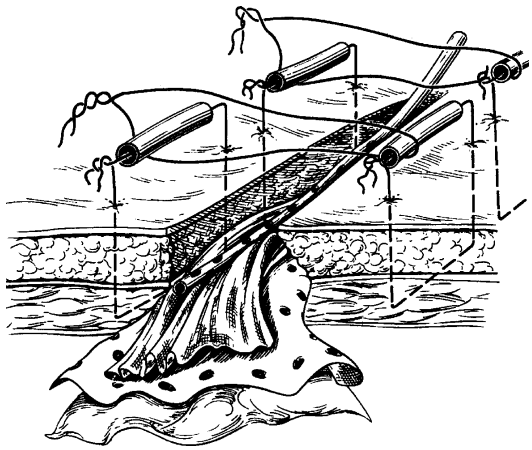


Рис. 7.4. Лапаростомия при прогрессирующем перитоните.

полость закрывается только после купирования перитонита. Показаниями для лапаростомии являются:

— поздние стадии распространенного перитонита с полиорганной недостаточностью;

— распространенный послеоперационный перитонит;

— анаэробный перитонит;

— эвентрация петель кишок в гнойную рану.

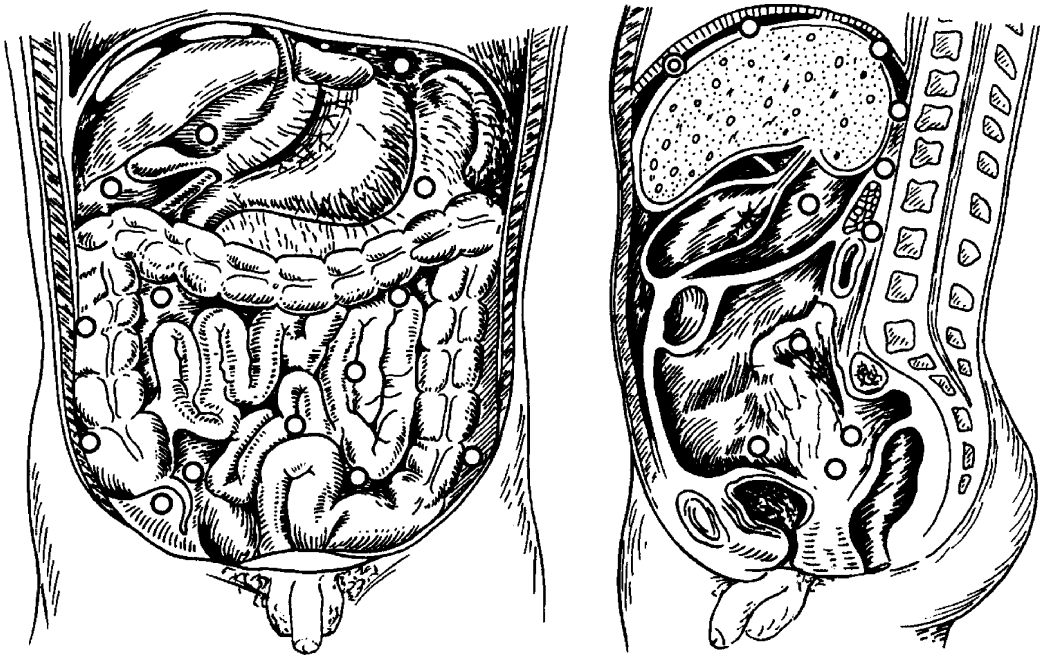
Техника лапаростомии сводится к следующему (рис. 7.4). После выполнения всех этапов операции (ликвидации источника перитонита, санация и дренирование брюшной полости, назоинтестинальная интубация) поверх петель кишечника и сальника укладывается стерильная перфорированная полиэтиленовая пленка, которая должна заходить за края раны на 2–3 см. Поверх пленки укладывают тонкую полихлорвиниловую трубку с множественными отверстиями по всей длине раны для ее послеоперационного орошения и рыхло — салфетки с антисептиками. Швами через все слои, кроме брюшины, сближают лишь углы раны, через сутки меняются лишь верхние слои салфеток. Через 48 ч проводятся полная ревизия, вскрытие межкишечных затеков, абсцессов, санация брюшной полости. Санации выполняются через каждые 48 ч до купирования воспалительного процесса в брюшной полости.

Купирование распространенного перитонита, очищение лапаротомной раны с появлением свежих грануляций служит показанием к ушиванию лапаротомной раны.

7.5. Органные и внеорганные абсцессы брюшной полости

Отграниченные перитониты — абсцессы брюшной полости — могут возникнуть: 1) вследствие локализации инфекции вокруг воспаленного органа, если защитные механизмы брюшины достаточно сильны; 2) вследствие ограниченного скопления экссудата в процессе регрессии диффузного перитонита, в каком-либо кармане брюшной полости (под диафрагмой, под печенью, в боковых каналах, в дугласовом пространстве); 3) вследствие скопления отделяемого (кровь, желчь) в зоне оперативного вмешательства после операций на желчных путях: желудке и др., при несостоятельности кишечных анастомозов (рис. 7.5).

Клиническая картина отграниченного перитонита не столь тяжелая, как клиника диффузного перитонита. Больные жалуются на слабость, повышение температуры тела, рвоту, потерю аппетита. Лейкоцитоз возрастает, появляется сдвиг в лейкоцитарной формуле влево. Местные симптомы зависят от локализации абсцесса. Если абсцесс предлежит к передней брюшной стенке, то могут определяться болезненный инфильтрат, перкуторная болезненность. С помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии можно более четко определить скопление гноя.



7.5. Органные и внеорганные абсцессы брюшной полости

Рис. 7.5. *Локализация внутрибрюшных гнойников при повреждении живота.*

7.5.1. Поддиафрагмальные абсцессы

Поддиафрагмальные абсцессы не имеют четких границ, которые формируются в процессе развития воспаления и образования спаек, сращений, но учитывать локализацию абсцесса необходимо при определении выбора хирургического доступа, метода дренирования и т.д.

Поддиафрагмальные гнойники могут быть первичными, когда они образуются по ходу раневого канала при проникающих повреждениях живота, и вторичными, когда гнойник образуется в результате затека инфицированного содержимого из других областей брюшной полости. Такие абсцессы редко вскрываются в брюшную полость, чаще они прорываются в плевральную полость, бронхи или находят выход гнойному содержимому по раневым каналам в послеоперационную рану [Ревской А.К. и др., 2000].

В связи с особенностями топографии поддиафрагмального пространства абсцессы имеют определенную локализацию с характерной клинической и рентгенологической картиной (рис. 7.6). Учитывая положение гнойника по отношению к своду диафрагмы, по анатомическому принципу абсцессы можно классифицировать следующим образом:

— правосторонние поддиафрагмальные;
— левосторонние поддиафрагмальные;
— срединные, центральные, поддиафрагмальные;
— внебрюшинные правосторонние нижние.

Клиника абсцессов поддиафрагмального пространства очень разнообразна и проявляется общими и местными симптомами на фоне течения послеоперационного периода у пострадавших с повреждениями живота. К тому же проводимая в послеоперационном периоде интенсивная терапия затушевывает клиническую картину возникшего осложнения. Для абсцессов

7.5. Organ and extraorgan abdominal abscesses

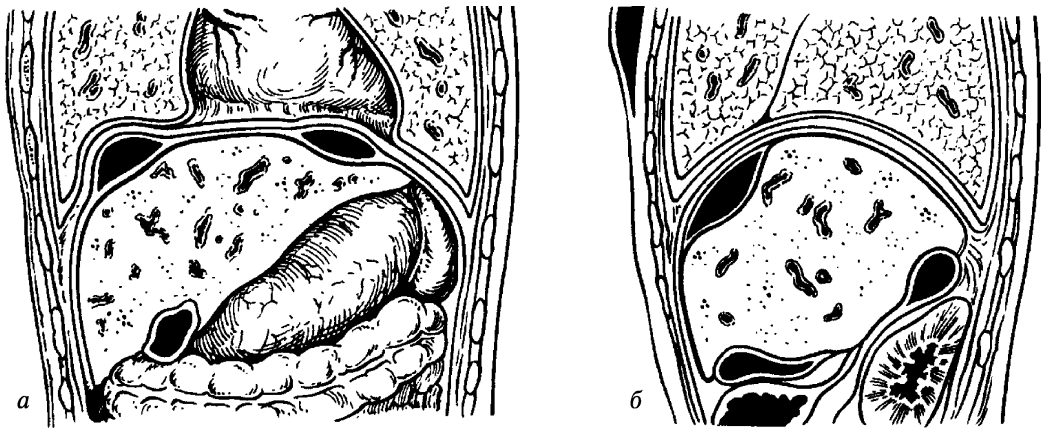


Рис. 7.6. *Наиболее частая локализация поддиафрагмальных абсцессов при повреждении живота.*

Разрез: а — фронтальный; б — парасагиттальный через правый отдел поддиафрагмального пространства.

поддиафрагмального пространства характерны тяжелое состояние пострадавшего, гипертермия, наличие чувства тяжести в подреберье, вздутие живота и умеренный парез кишечника, выраженная тахикардия, нередко тахипное. Одним из ранних симптомов поддиафрагмальных абсцессов является рвота. При пальпации определяются болезненность и напряжение мышц брюшной стенки в эпигастральной области и в подреберье на стороне абсцесса. При больших размерах гнойника кожа в проекции абсцесса тестообразная, мягкая. Межреберные промежутки сглажены. Грудная клетка на стороне абсцесса отстает в акте дыхания. В анализах крови отмечаются лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево, вплоть до появления миелоцитов, лимфопения, увеличение СОЭ.

При рентгенографическом исследовании определяются характерные признаки поддиафрагмального гнойника: высокое положение диафрагмы и ограничение ее движения на стороне абсцесса, при наличии газов в абсцессе — водно-воздушня тень, в плевральном синусе — признаки реактивного экссудата. При получении неубедительных рентгенографических данных проводятся УЗИ и КТ.

Объективным подтверждением диагноза поддиафрагмального абсцесса является получение гноя при пункции абсцесса, производимой под рентгенологическим или ультразвуковым контролем.

Лечение поддиафрагмальных абсцессов — оперативное, так как помимо опасности развития сепсиса больному угрожает прорыв абсцесса в брюшную полость. Вначале целесообразно дренировать гнойник пункционным способом под рентгенологическим или ультразвуковым контролем с использованием двухпросветной трубки и с последующим активным промыванием полости гнойника. Удаление гноя и постоянное промывание гнойной полости с активной аспирацией ее содержимого обеспечивают благоприятные условия для ликвидации гнойника без оперативного вмешательства.

При невозможности или высоком риске дренирования поддиафрагмального гнойника малоинвазивными способами проводят оперативное вмешательство со вскрытием и дренированием полости абсцесса, используя три основных оперативных доступа: абдоминальный (чрезбрюшинный или внебрюшинный), чресплевральный и задний, ретроперитонеальный (рис. 7.7).

7.5. Органные и внеорганные абсцессы брюшной полости

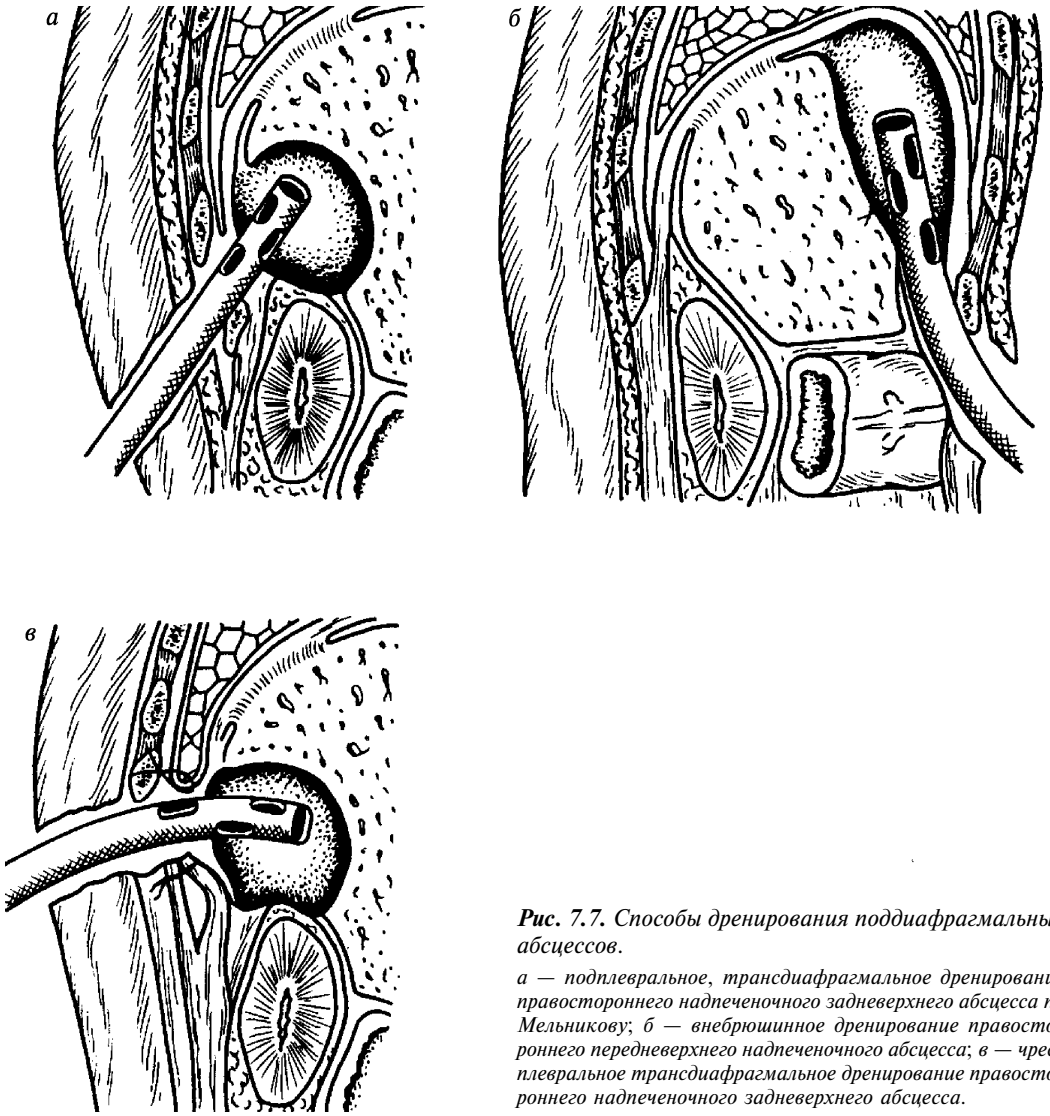


Рис. 7.7. *Способы дренирования поддиафрагмальных абсцессов.*

а — подплевральное, трансдиафрагмальное дренирование правостороннего надпеченочного задневерхнего абсцесса по Мельникову; б — внебрюшинное дренирование правостороннего передневерхнего надпеченочного абсцесса; в — чресплевральное трансдиафрагмальное дренирование правостороннего надпеченочного задневерхнего абсцесса.

Оперативный доступ к гнойникам, расположенным близко к передней брюшной стенке, осуществляется через косой разрез в правом или левом подреберье, по возможности внебрюшинно, путем отслойки брюшины от передней брюшной стенки, вплоть до абсцесса (рис. 7.8). К гнойникам, расположенным в задней части поддиафрагмального пространства, используется внеплевральный доступ по Мельникову (рис. 7.9). Разрез кожи до 15 см проводят по ходу X ребра в промежутке между передней и задней подмышечными линиями. Поднадкостнично резецируют IX и X ребра на протяжении 8–10 см и у нижнего края разреза вскрывают преддиафрагмальное пространство. Плевральный синус после рассечения соединительнотканных перетяжек мобилизуют тупо кверху на 2–3 см вместе с фасцией. Диафрагму рассекают по ходу волокон на всю длину разреза и края ее подшивают к мышцам грудной стенки. Отслаивают внутрибрюшную фас-

7.5. Organ and extraorgan abdominal abscesses

цию с париетальной брюшиной; обнаружив абсцесс, его вскрывают, осушают и дренируют одно- или двухпросветным силиконовым или полихлорвиниловым дренажом диаметром 1,0–1,2 см для оттока и фракционного промывания полости гнойника растворами антисептиков.

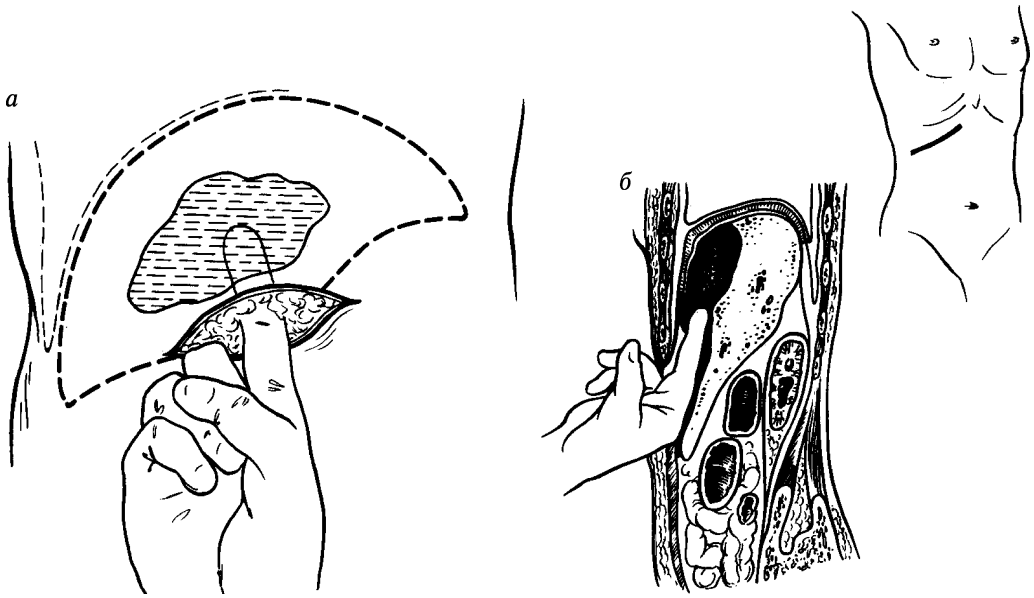


Рис. 7.8. *Внебрюшинный доступ к правостороннему передневерхнему поддиафрагмальному абсцессу. Вид спереди (а) и сбоку (б).*

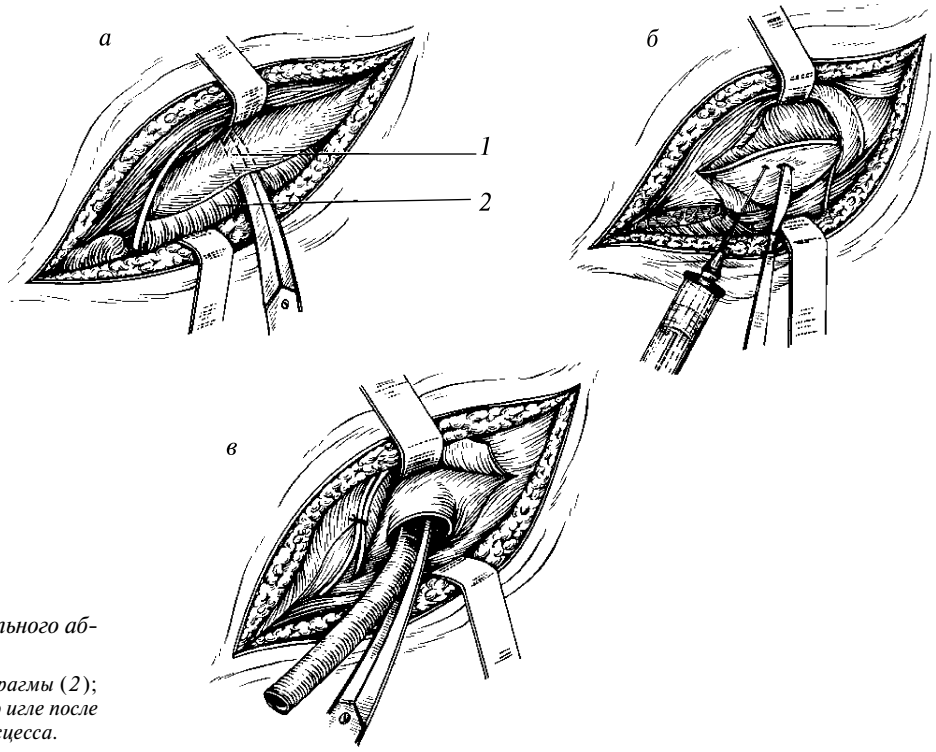


Рис. 7.9. *Этапы вскрытия поддиафрагмального абсцесса по Мельникову.*

а — отслаивание синуса плевры (1) от диафрагмы (2); б — вскрытие поддиафрагмального абсцесса по игле после рассечения диафрагмы; в — дренирование абсцесса.

7.5.2. Абсцессы печени

7.5. Органные и внеорганные абсцессы брюшной полости

Источником инфекции при абсцессе печени являются гнойно-воспалительные заболевания органов брюшной полости, чаще всего аппендицит, реже деструктивный холецистит, холедохолитиаз, посттравматические нагноившиеся гематомы и другие заболевания.

Среди пострадавших с огнестрельными ранениями печени частота послеоперационных осложнений достигает 84,8 % [Гринев М.В. и др., 1998]. Развитие осложнений обусловлено несовершенностью гемостаза, секвестрацией ткани печени в окружности раны, желчеистечением [Fritsch A. et al., 1985]. При тяжелой травме печени часто повреждаются внутрипеченочные желчные протоки, что может привести к развитию желчного перитонита, внутрипеченочного и поддиафрагмального абсцесса, желчного свища. Развитию этих осложнений способствует гипертензия в желчных протоках, неизбежно возникающая после травмы, вследствие чего пассаж желчи осуществляется по пути наименьшего сопротивления, а именно ретроградно в рану печени, ухудшая условия ее заживления. Отсюда большинство хирургов считают показанной при тяжелых повреждениях печени декомпрессию желчевыводящих путей [Гринев М.В. и др., 1998].

Абсцессы локализуются в основном в правой доле печени. Они содержат густой гной, порой со зловонным запахом, участки секвестрированной печеночной ткани. В начальном периоде формирование абсцессов печени происходит без выраженных клинических проявлений на фоне таких тяжелых осложнений, как прогрессирующий перитонит, сепсис, кишечные и желчные свищи, раневое истощение и др. По мере развития абсцесса и увеличения их числа клиническая картина становится более выраженной. Однако появление других осложнений (плевральный выпот, желтуха) в ответ на возникновение абсцесса затрудняет своевременное распознавание абсцессов печени.

Клиническая картина абсцесса печени характеризуется наличием боли в правом подреберье, распространяющейся на правую половину живота и грудной клетки. Увеличиваясь в размерах, гнойник растягивает капсулу печени, что приводит к усилению боли с иррадиацией в правую лопатку и руку (при абсцессах правой доли печени).

Абсцессы больших размеров ведут к асимметрии нижних отделов грудной клетки и верхних квадрантов живота. Пальпация правого подреберья при правосторонних абсцессах печени дает выраженную болезненность и напряжение мышц брюшной стенки. Даже легкое поколачивание нижних отделов правой половины грудной клетки вызывает резкую боль. Пострадавшие, щадя больную сторону, принимают вынужденное положение в постели. Поверхностно расположенные абсцессы сопровождаются симптомами раздражения брюшины.

Для множественных холангиогенных абсцессов характерна желтуха. У большинства пострадавших определяется стойкая и выраженная гипертермия с периодическими ознобами и профузным потом как в дневное, так и в ночное время. Введение жаропонижающих препаратов снижает температуру тела только на 30—40 мин. В анализах крови — выраженный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

7.5. Organ and extraorgan abdominal abscesses

На обзорных рентгенограммах отмечаются высокое положение диафрагмы и ограничение ее подвижности, при этом в плевральной полости на стороне абсцесса определяется жидкость. При анаэробных абсцессах прослеживается воздушно-водный уровень. Особую диагностическую ценность представляют результаты КТ и УЗИ, при которых устанавливают размеры полости, характер содержимого и локализацию абсцессов.

Абсцессы печени вскрывают внеплеврально и внебрюшинно. Доступ к гнойнику определяется его расположением в печени. При локализации абсцесса в переднем, передневерхнем отделах используют передний доступ, если он находится в боковом отделе, в области купола печени применяют внеплевральный доступ по Мельникову, рекомендуемый для вскрытия поддиафрагмального абсцесса. Чресплевральный доступ с диафрагмотомией применяют при локализации абсцесса в области купола печени. Если абсцесс локализован на нижней поверхности печени, используют лапаротомный доступ (рис. 7.10).

Если точная локализация внутрипеченочного абсцесса неизвестна, оперативное вмешательство начинают с лапаротомного разреза в правом подреберье. После обнажения поверхности печени пальпаторно определяют место

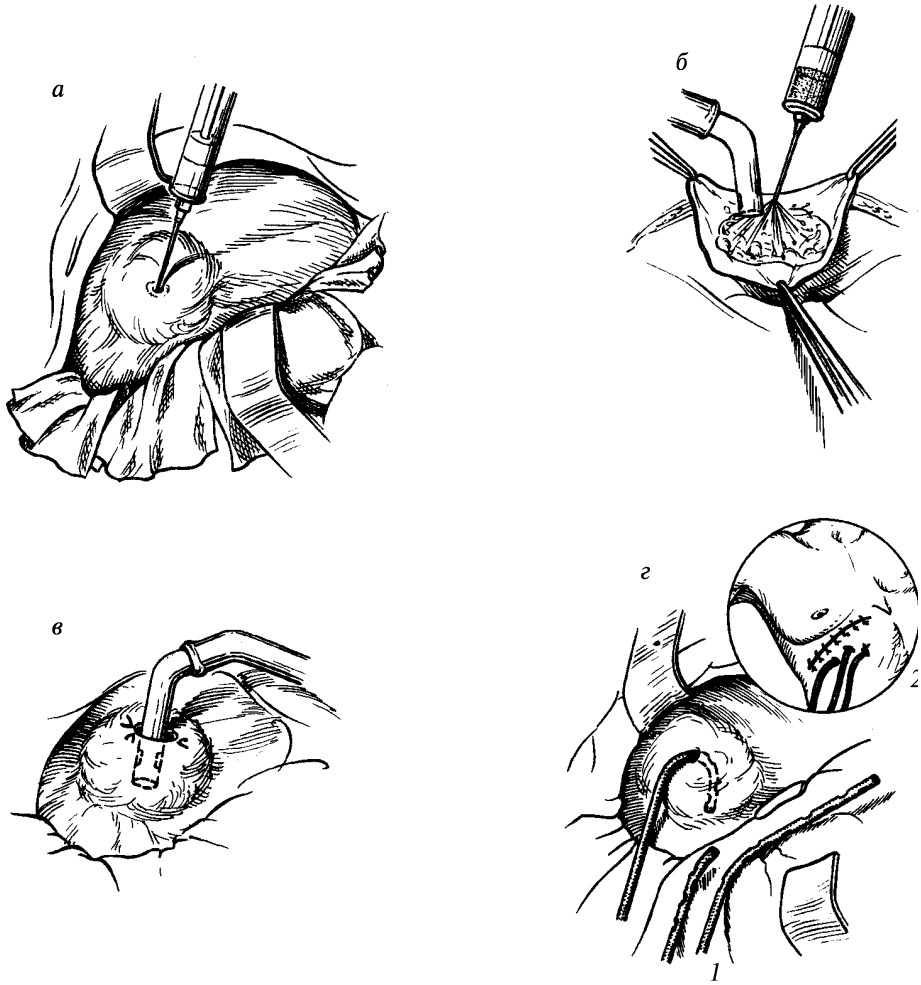


Рис. 7.10. *Вскрытие абсцесса печени (лапаротомный доступ).*

а — отграничение подпеченочного пространства от брюшной полости марлевыми салфетками и пункция абсцесса; б — аспирация гноя электроотсосом; в — промывание полости абсцесса после широкого вскрытия струей жидкости; г — расположение дренажей в полости абсцесса и в подпеченочном пространстве (1), дренажи выведены через контрапертуры на переднюю брюшную стенку (2).

наибольшего уплотнения печеночной ткани или флюктуации. Этот участок изолируют марлевыми салфетками от свободной брюшной полости и пунктируют гнойник толстой иглой. Если получен гной, то иглу не удаляют и полость абсцесса вскрывают по игле. Чтобы уменьшить опасность растекания гноя, делается небольшой разрез и сразу же электроотсосом аспирируется содержимое гнойника, в последующем в его полость вводят наконечник отсоса и продолжают аспирацию. Затем рассекают серозную оболочку печени на нужном для дренирования протяжении, а печеночную ткань разделяют тупым путем пальцем или инструментом, расширяя разрез. Полость гнойника обследуют, удаляют свободно лежащие секвестры, осторожно разделяют перемычки. Полость абсцесса обрабатывают салфетками, смоченными 3 % раствором перекиси водорода, осушают и дренируют силиконовым дренажом. Края раны ушивают до места выхода дренажей.

Осложнениями при вскрытии абсцесса печени могут быть кровотечение и образование желчных свищей. Избежать этих осложнений можно, если оперативное вмешательство проводить с учетом локализации внутрипеченочных кровеносных сосудов и желчных протоков. Наиболее опасной зоной в отношении возможного повреждения кровеносных сосудов являются ворота и задняя часть печени. Разрез печени должен быть небольшим, по ходу крупных сосудов, после рассечения капсулы и вскрытия гнойника расширение разреза проводят тупым путем.

7.5.3. Абсцесс дугласова пространства

Абсцесс дугласова пространства — заболевание вторичное, является следствием перехода воспалительного процесса с органов брюшной полости. При обратном развитии перитонита абсцесс является одним из остаточных явлений. Наиболее частыми причинами абсцесса являются острый аппендицит, воспалительные заболевания женских половых органов. Абсцессы чаще развиваются как осложнение раннего послеоперационного периода на 4—11-й день после операции.

Клиническая картина абсцесса дугласова пространства начинается с появления боли внизу живота, повышения температуры тела и лейкоцитоза. Увеличение давления в полости гнойника ведет к раздражению прилегающих к нему органов, вызывая учащенное мочеиспускание и тенезмы с появлением слизи в кале.

Диагноз абсцесса дугласова пространства в большинстве случаев установить значительно легче, чем диагноз внутрибрюшного гнойника другой локализации. С помощью пальцевого исследования прямой кишки или влагалища можно обнаружить главный признак абсцесса — болезненный инфильтрат, прощупываемый через переднюю стенку прямой кишки или задний свод влагалища. В центре инфильтрата нередко определяется участок размягчения.

Вскрытие абсцесса дугласова пространства проводится под наркозом через переднюю стенку прямой кишки (рис. 7.11). После девульсии ануса в просвет кишки вводят ректальное зеркало. После раскрытия зеркала спиртом обрабатывается участок наибольшего выпячивания и размягчения нависающей передней стенки кишки. Пунктируют гнойник толстой иглой. Пос-

7.6. Surgical treatment of pyogenic pancreonecrotic processes

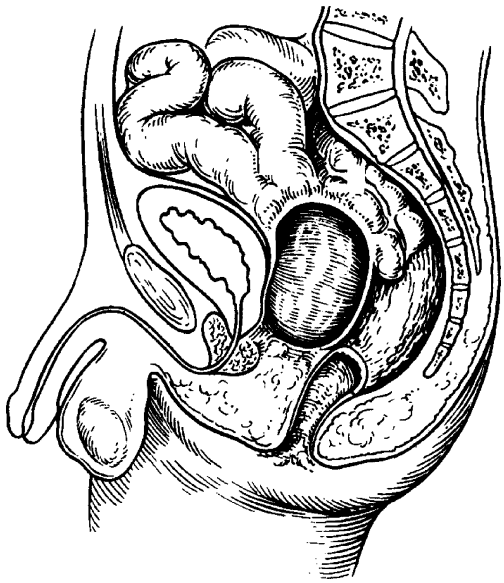


Рис. 7.11. *Абсцесс дугласова пространства и возможные пути распространения гнойного процесса.*

1 — в свободную брюшную полость; 2 — в просвет тонкой кишки; 3 — в мочевой пузырь; 4 — в прямую кишку; 5 — в сигмовидную ободочную кишку.

ле получения гноя полость гнойника вскрывается по игле на протяжении 1 см. Разрез делается скальпелем по средней линии по длиннику кишки. Через разрез в полость гнойника вводится дренажная трубка, фиксируется швом к коже промежности. Дренаж отходит самостоятельно через 3–4 дня. К тому времени надобность в повторном дренировании, как правило, отпадает.

Одним из возможных осложнений во время операции может быть кровотечение вследствие повреждения сосудов. Для предупреждения его проводят разрез стенки кишки строго по средней линии. Чтобы предупредить повреждение петель кишки или стенки мочевого пузыря, вскрывают гнойник по игле, разрез проводят по вершине нависающей стенки кишки и в зоне размягчения стенки.

Абсцесс дугласова пространства у женщин вскрывают через задний свод влагалища. Влагалищным зеркалом обнажают шейку матки, которую фиксируют пулевыми щипцами и подтягивают книзу и кпереди, тем самым приближается и натягивается задний влагалищный свод. Толстой иглой пунктируют дугласово пространство в центре заднего влагалищного свода. Получив гной, вскрывают и дренируют гнойник по описанной ранее методике.

В тех случаях, когда абсцесс дугласова пространства развивается как осложнение острого аппендицита, гнойного сальпингоофорита или других воспалительных заболеваний органов брюшной полости, когда воспалительный экссудат стекает вниз, скапливается в дугласовом пространстве и нагнаивается, то тактика хирургического лечения меняется. Лапаротомным доступом вскрывается брюшная полость, санируется очаг инфицирования, затем удаляется гной из дугласова пространства. Полость малого таза и дугласово пространство дренируется дренажной трубкой, которая выводится через отдельный разрез в подвздошной области.

7.6. Хирургия гнойных процессов панкреонекроза

Среди висцеральных гнойных процессов особое место в связи с тяжестью заболевания и высокой летальностью занимают панкреонекрозы, относимые по классификации панкреатитов (1992 г.), принятой в Атланте (США), к IIIб группе (панкреонекроз инфицированный). В 80-х годах частота деструктивных форм острого панкреатита была 30 % [Рудаков А.А., Дуберман Б.Л., 1998]. Это весьма существенный показатель, который, к сожалению, имеет тенденцию к росту.

Доминирующими этиологическими факторами являются желчнокаменная болезнь, травма поджелудочной железы, послеоперационные панкреатиты, и хронический панкреатит.

7.6. Хирургия гнойных процессов панкреонекроза

На долю повреждений поджелудочной железы приходится 4,3–10,7 % травм органов брюшной полости [Козлов В.А. и др., 1995]. Послеоперационные осложнения возникают у 32–75 % пострадавших [Ерамишанцев А.К. и др., 1994; Афендулов С.А. и др., 1995]. Осложнения травм поджелудочной железы — панкреатит, забрюшинная флегмона, абсцесс сальниковой сумки, аррозивное кровотечение, сепсис, панкреатический свищ, псевдокиста. Летальность при развитии осложнений чрезвычайно велика — 22–80 % [Альперович Б.И. и др., 1995; Васютков В.Я., Мурашева З.М., 1995].

Наиболее частым осложнением травм поджелудочной железы является острый панкреатит. Отличительной особенностью острого панкреатита травматического генеза является высокий удельный вес некротических (76 %) и гнойно-некротических (30 %) форм вследствие посттравматической иммунодепрессии. Быстрое прогрессирование панкреонекроза при травме железы объясняют одновременным повреждением ацинарной ткани и микроциркуляторного русла.

Летальность от сепсиса и полиорганной недостаточности достигает 80 % [Шалимов С.А. и др., 1990; D'Egidio A., Schein M., 1991; Widdison A.L., Karanjia N.B., 1993; Foitzic T. et al., 1994] и обусловлена не только гнойно-некротическим поражением поджелудочной железы, но и различной распространенностью в окружающих ее клетчаточных и сосудистых структурах. Сочетанное развитие органного и внеорганного гнойно-некротического процесса при панкреонекрозе существенно отличает его, например, от органных гнойников печени, для которых не характерна пенетрация процесса в окружающие анатомические структуры.

Ретроперитонеальная деструкция при панкреонекрозе является следствием уклонения активированных панкреатических энзимов. При этом фасциальные барьеры предопределяют направление их забрюшинного распространения, а следовательно, локализацию и концентрацию в соответствующих клетчаточных отделах. Некротические изменения в забрюшинной клетчатке определенно зависят от того, какой сегмент поджелудочной железы и в какой степени подвергся некрозу.

К гнойным осложнениям панкреатита, по данным Е.Г. Григорьева и А.С. Когана [2000], относятся все случаи местных проявлений гнойно-воспалительного процесса, имевшего прямую патогенетическую связь с острым панкреатитом, включая нагноившиеся ложные кисты поджелудочной железы, а также нагноительный процесс в парапанкреальной зоне у пациентов, перенесших операцию по поводу острого панкреатита.

Диагностика

Главным признаком острого воспаления поджелудочной железы является увеличение ее размеров, которое чаще всего носит диффузный характер и вызвано отеком паренхимы железы со снижением денситометрических показателей до 25–30 ЕД Н. Контуры железы становятся нечеткими, неровными, размытыми. Зоны некроза паренхимы во время исследования на КТ проявляются очагами пониженной плотности с нечеткими контурами, содержащими жидкость (5–22 ЕД Н).

Признаки гнойно-воспалительных процессов в паренхиме поджелудочной железы дифференцируются в зависимости от локализации процесса.

7.6. Surgical treatment of pyogenic pancreonecrotic processes

Абсцессы и инфицированные ложные кисты головки определяются как гиподенсивные округлые образования с относительно ровными, отчетливыми контурами, оттесняющие и сдавливающие желудок и двенадцатиперстную кишку.

Гнойное поражение ткани поджелудочной железы сопровождается выраженной инфильтрацией парапанкреальной клетчатки, которая становится более плотной и неоднородной, денситометрические показатели ее повышаются до 20–30 ЕД Н. Плохо дифференцируются магистральные сосуды ретропанкреального пространства, увеличивается аортогастральное пространство (до 7 см и более).

Клетчатка забрюшинного пространства при забрюшинной флегмоне становится неоднородной, «пятнистой», с различными по денситометрическим показателям включениями. Секвестры пораженной ферментативным и инфекционным процессом жировой ткани на КТ-сканах представлены образованиями мягкотканной плотности неправильной формы, иногда содержащими газ. При гнойно-некротическом поражении собственно забрюшинного клетчаточного слоя обнаруживаются гиподенсивные образования неправильной формы со множественными затеками, располагающимися книзу от поджелудочной железы, вплоть до малого таза.

При распространении воспалительного процесса на клетчатку ворот селезенки развивается инфильтрация желудочно-селезеночной связки и жировой ткани непосредственно в воротах селезенки с повышением денситометрических показателей и появлением тяжистых жидкостных включений. Поражение брыжейки поперечно-ободочной кишки характеризуется ее утолщением, уплотнением, неоднородностью структуры.

Лечение

Точные топические представления о панкреатических гнойниках определяют последующее лечение на основе малоинвазивных технологий и заключаются в проведении следующих приемов:

— выбор оптимального доступа для чрескожной пункции;

— пункция гнойника с аспирационной биопсией, содержимого для бактериологического исследования;

— пункционная элиминация жидких продуктов воспаления или дренирование гнойника;

— введение в полость гнойника лекарственных препаратов;

– КТ-контроль.

Непременным условием выполнения чрескожного дренирования под контролем УЗИ или КТ является отчетливая визуализация гнойника и обеспечение безопасного доступа к нему.

После эвакуации содержимого в гнойную полость вводится рентгенконтрастное вещество для проведения фистулографии. Уточняется расположение дренажной конструкции, адекватность дренирования, наличие секвестров в полости гнойника, поступление контрастного вещества за пределы полости.

Эффективность дренирования и его длительность определяется по данным клинического обследования, УЗ- и КТ-мониторинга, результатам динамической фистулографии.

7.6. Хирургия гнойных процессов панкреонекроза

Ключевой задачей хирургического лечения гнойных осложнений панкреонекроза является радикальное удаление девитализированных и инфицированных тканей железы, эффективное дренирование регионов их локализации [Савельев В.С. и др., 1996, 1998, 1999].

Дренирование панкреатических гнойников — исключительно важный элемент хирургического лечения. Вместе с тем, очевидно, нет другой патологии, при которой эта процедура отличалась бы такой вариабельностью, разнообразием предложенных и до сих пор разрабатываемых дренажных конструкций. Обусловливается это несомненной спецификой панкреатогенных нагноений: секвестрированием инфицированных некротизированных тканей, полифокальностью и объемом поражаемых структур, анатомической сложностью зоны нагноения.

По данным Е.Г. Григорьева, А.С. Когана и др. [2000], пункционное лечение парапанкреальных гнойников применяется по следующим показаниям:

— абсцессы до 4 см в диаметре;

— гнойники, не содержащие секвестров, с возможностью полноценного опорожнения через иглу;

— абсцессы, не имеющие сообщения с просветом полого органа.

Показаниями для санации гнойника посредством трубчатого дренажа являются:

— невозможность полноценной эвакуации содержимого гнойной полости через иглу;

— абсцессы, диаметр которых превышает 4 см;

— предоперационная подготовка пациентов с распространенным гнойно-некротическим процессом.

При панкреонекрозе наиболее часто используются следующие виды хирургических вмешательств:

Оментопанкреатопексия — способствует отграничению процесса, улучшает кровоснабжение поджелудочной железы, ускоряет организацию и инкапсулирование некротизированных участков, показана при мелко- и единичных крупноочаговых формах жирового панкреонекроза (рис. 7.12).

При панкреонекрозе, осложненном панкреатогенным перитонитом, оментопанкреатопексию дополняют введением микроирригаторов и дренажей в брюшную полость для проведения в послеоперационном периоде внутрибрюшинной инфузии изотонических растворов с антиферментными препаратами, антибиотиками и одновременной активной эвакуации перитонеального экссудата и избытка инфузируемого раствора.

При панкреонекрозах, особенно геморрагическом, экссудат, содержащий ферменты и продукты распада,

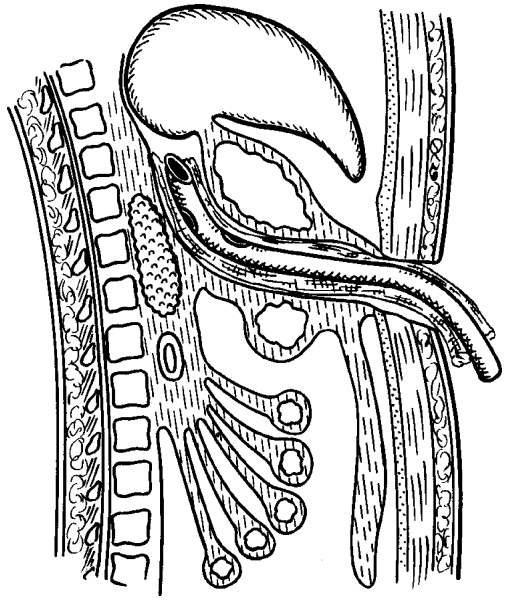


Рис. 7.12. *Дренирование абсцесса поджелудочной железы через оментобурсостому.*

7.6. Surgical treatment of pyogenic pancreonecrotic processes

легко проникает в клетчатку забрюшинного пространства, брыжеек толстой и тонкой кишки, иногда достигая малого таза. Дренирование брюшной полости, оментопанкреатопексия, направленные на предупреждение развития перитонита, не обеспечивают в этих условиях отграничения процесса инфильтрации и расплавления забрюшинного пространства. В таких случаях показана операция *абдоминизация поджелудочной железы*. Принцип операции заключается в том, что после мобилизации железы позади нее проводится сальник на ножке, что предотвращает поступление экссудата в забрюшинное пространство.

Операция показана при жировом панкреонекрозе и смешанных формах, когда нет секвестрации и расплавления ткани железы.

Для профилактики развития гнойно-септических осложнений при обширных и тотальных некрозах наиболее перспективными являются ранние радикальные операции: секвестрэктомия, некрэктомия, резекция железы, панкреатэктомия.

Секвестрэктомия — удаление некротизированной части железы в пределах нежизнеспособных тканей — может быть выполнена тупым путем, чаще дигитоклазией с последующим дренированием области некроза.

Некрэктомия — удаление некротизированной части железы в пределах кровоснабжаемых тканей. Некротизированный участок отделяют острым путем: ткань железы рассекают по границе некроза, кровоточащие сосуды тщательно лигируют. Область железы адекватно дренируют.

Резекция поджелудочной железы — удаление части органа с его поперечным пересечением в пределах неизмененных тканей. Корпокаудальную резекцию поджелудочной железы обычно сочетают с удалением селезенки, поскольку при панкреонекрозе часто возникает тромбоз селезеночной вены.

Некротизированная железа обычно легко мобилизуется тупым путем. Операция проходит бескровно, так как все мелкие сосуды, снабжающие железу, тромбированы. Канюлизацию и наружное дренирование протока поджелудочной железы применяют лишь при непроходимости дистального отдела протока, подтверждаемой интраоперационной панкреатографией.

После радикальных операций особое значение придается дренированию ложа поджелудочной железы и отделов брюшной полости, так как исходы операций во многом зависят от надежной эвакуации экссудата и возможности постоянного промывания зоны оперативного вмешательства.

При развитии гнойных осложнений со стороны поджелудочной железы парапанкреатической зоны и забрюшинного пространства — лечение хирургическое. Операция заключается во вскрытии гнойников, санации и адекватном дренировании гнойной полости дренажами, которые в послеоперационном периоде обеспечивали бы адекватный отток экссудата и возможность промывания гнойной полости растворами антисептиков.

Лечение воспалительных осложнений травмы поджелудочной железы

Тяжелая травма поджелудочной железы и развившийся деструктивный панкреатит приводят к разгерметизации протоковой системы органа, что обязывает адекватно дренировать зону повреждения и перипанкреатичес-

кое пространство [Нестеренко Ю.А., 1996]. Этому требованию отвечает «абдоминизация» тела и хвоста поджелудочной железы по методу В.А. Козлова с проведением сквозного трубчатого дренажа, обеспечивающего возможность проточного круглосуточного промывания, что является профилактикой прежде всего аррозивного кровотечения. Большинство хирургов предпочитают «закрытый метод дренирования сальниковой сумки» ее тампонированию, т.е. «открытому» методу [Брюсов П.Г. и др., 1995; Куликов Л.К. и др., 1994].

7.7. Осложнения перитонитов

В то же время при инфицированном панкреонекрозе, особенно в сочетании с поражением забрюшинной клетчатки, больше сторонников «открытого» дренирования сальниковой сумки. С этой целью подшиванием рассеченной желудочно-ободочной связки к париетальной брюшине по всему периметру в верхней трети лапаротомной раны формируется оментопанкреатобурсостома, через которую выводятся подведенные под поджелудочную железу резиново-марлевые дренажи Пензора [Гальперин Э.И. и др., 2001; Савельев В.С. и др., 2000] или только марлевые салфетки [Репин В.Н. и др., 1995], что способствует отграничению очага деструкции и обеспечивает возможность выполнения этапных санаций сальниковой сумки. Заслуживает внимания комбинированная оментопанкреатобурсостомия, при которой помимо дренирования сальниковой сумки дренажами Пензора проводится еще и сквозной трубчатый дренаж — «полуоткрытый» метод дренирования [Филимонов М.И. и др., 1997; Савельев В.С. и др., 2000]. Смена дренажей Пензора при этапных ревизиях сальниковой сумки позволяет устранить их недостаток — кратковременную дренажную функцию. После очищения раны от некроза и детрита при появлении грануляционной ткани используют только «закрытый» метод дренирования.

Характер проводимой консервативной терапии при остром панкреатите травматического генеза не имеет существенных отличительных особенностей и предусматривает прежде всего воздействие на три основных патогенетических звена: подавление секреторной активности поджелудочной железы и синтеза пептидаз, ингибирование уже выделившихся в результате аутолиза пептидаз, купирование эффекта пептидаз на уровне биологической мембраны [Винник Ю.С. и др., 2000]. Несомненно, чрезвычайно важными звеньями являются профилактика вторичной инфекции и купирование уже развившегося воспалительного процесса, коррекция нарушений микроциркуляции, лечение панкреатогенной и тканевой токсемии, нарушений функций паренхиматозных органов при выявлении полиорганной недостаточности [Брюсов П.Г. и др., 2001].

7.7. Осложнения перитонитов

Распространенный гнойный перитонит, по существу, является запущенной стадией заболевания, и это обстоятельство уже само по себе служит достаточным основанием для возникновения в послеоперационном периоде различного рода вторичных осложнений. К наиболее часто встречающимся осложнениям при перитоните относятся эвентрация внутренних органов через лапаротомную рану, кишечная непроходимость, формирование кишечных свищей.

7.7. Complications of peritonitis

7.7.1. Эвентрация

Одним из наиболее тяжелых послеоперационных осложнений при повреждениях живота является эвентрация (выпадение) внутренних органов брюшной полости через дефект брюшной стенки с разгерметизацией брюшной полости (рис. 7.13). Различают подкожную, частичную, полную и истинную эвентрацию.

Основной причиной возникновения эвентрации у пострадавших с травмой живота является прогрессирование перитонита, обусловленного в первую очередь развитием постагрессивных патологических процессов: РДСВ и ДВС-синдрома на фоне выраженного нарушения иммунного статуса и других показателей гомеостаза [Ревской А.К. и др., 2000]. Способствует наступлению эвентрации и ранняя послеоперационная кишечная непроходимость. Большое значение имеют и местные изменения в ране, выражающиеся в ее нагноении. Кашель, вздутие живота, рвота, при которых происходит сильное сокращение мышц передней брюшной стенки с внезапным повышением внутрибрюшного давления, способствуют расхождению краев раны. Определенное значение имеют особенности морфологического строения и функциональной специфичности белой линии живота, через которую в основном и происходит оперативный доступ при повреждении органов брюшной полости.

Клиническая картина эвентрации определяется степенью ее выраженности. Обычно эвентрация возникает на 7—10-е сутки, когда швы уже начинают прорезаться или ослабевать. В тех случаях, когда кишечные петли и большой сальник выходят за пределы брюшной полости на поверхность передней брюшной стенки, диагноз не вызывает сомнений. В то же время при подкожной или частичной эвентрации клиническая картина может вначале не иметь выраженных признаков возникшего осложнения.

Подкожная эвентрация обычно возникает на 8—10-е сутки после операции при хорошо заживших кожных швах. При возникновении эвентрации

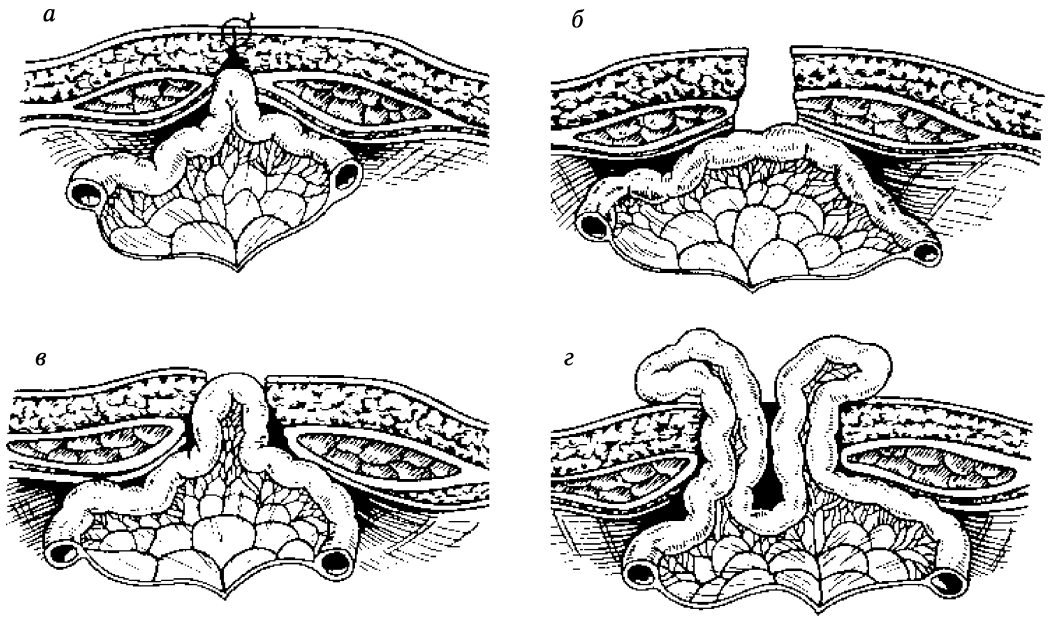


Рис. 7.13. *Различные виды эвентрации.*

а — подкожная; б — частичная; в — полная; г — истинная.

7.7. Осложнения перитонитов

больные отмечают усиление боли в области послеоперационной раны передней брюшной стенки, вздутие живота, затруднение отхождения газов. Иногда больные даже отмечают момент возникновения эвентрации, который проявляется ощущением «расхождения краев раны», «разрыва чего-то» или «прорыва чего-то» в животе. Иногда подкожная эвентрация оказывается незамеченной, особенно при незначительных размерах, или ее расценивают как подкожный инфильтрат до тех пор, пока кожные швы не прорежутся, и не образуется полная эвентрация.

Одним из наиболее ранних признаков начинающейся эвентрации, расхождения швов раны брюшной стенки является появление на сухой марлевой повязке двухконтурного розового пятна с небольшим геморрагическим окрашиванием за счет поступления тканевого экссудата. При возникновении эвентрации обращает на себя внимание выбухание в области послеоперационной раны. При пальпации под кожей определяется опухолевидное образование тестоватой консистенции, которым являются кишечные петли. Возможно и появление подкожной эмфиземы.

Частичная эвентрация нередко выявляется при вскрытии гнойника в области послеоперационных швов. Возникновению частичной эвентрации предшествует ухудшение состояния больного, обычно на 3–4-й день после операции, с резким подъемом температуры тела до 38–39°, ознобом, появлением боли в области лапаротомной раны. При осмотре в глубине раны определяется инфильтрат. При отсутствии гноя в подкожной жировой клетчатке или под апоневрозом необходимо исключить наличие инфильтрата в брюшной полости. Для уточнения диагноза в этих случаях может быть использована пункция подапоневротического пространства, проведенная под местной анестезией. При наличии гноя вскрывают гнойник и пальцем исследуют его полость, дном которой обычно являются петли кишок. После опорожнения гнойника состояние больного улучшается, снижается температура тела, уменьшается боль в ране, улучшается самочувствие.

Клиническая картина при полной и истинной эвентрации характеризуется тяжелым состоянием больного, нарастанием явлений токсикоза, перитонита и непроходимости кишечника. Полная, или истинная, эвентрация обычно возникает на 5–9-е сутки после операции. Признаком возникновения эвентрации является обильное пропитывание повязки серозно-геморрагическим экссудатом, который вскоре приобретает гнойный характер. Появляется сильная схваткообразная боль в животе, постепенно усиливающаяся, особенно при обширных эвентрациях. В целом клиническая картина характерна для токсической или терминальной стадии перитонита. Живот вздут, не участвует в акте дыхания, болезнен во всех отделах, симптомы раздражения брюшины положительные. Под кожей определяются раздутые петли кишечника, покрытые фибрином, которые могут находиться и на поверхности живота.

Устранение эвентрации — операция экстренная, и надежное ушивание брюшной стенки в значительной мере зависит от технических условий ее выполнения. Подход к операции различен в зависимости от того, произошла ли эвентрация в асептическую или гнойную рану. Требования, предъявляемые к ушиванию раны — это хорошее сопоставление и надежное, достаточно длительное удержание стенок раны в соприкосновении, предупреждение преждевременного прорезывания швов и нагноения раны.

7.7. Complications of peritonitis

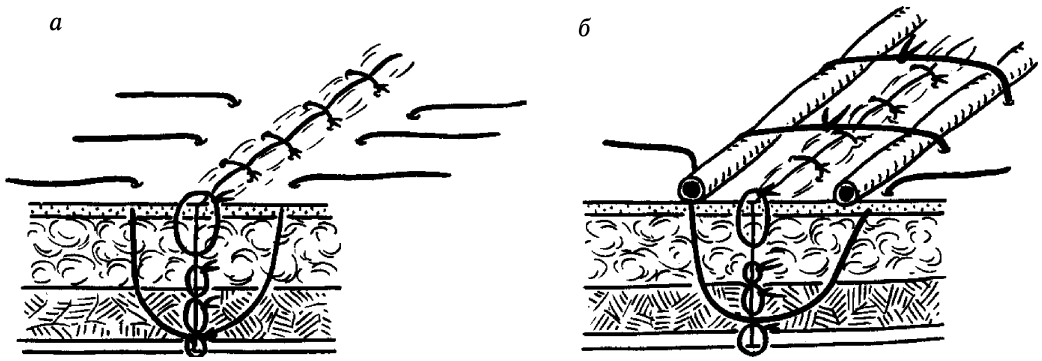


Рис. 7.14. *Вариант техники ушивания раны брюшной стенки при эвентрации.*

а — швы наложены; б — страхующие швы завязывают на хлорвиниловых трубках.

Ушиванию гнойной раны предшествует ее хирургическая обработка: тщательное иссечение некротизированных тканей. Асептическая рана может быть ушита без хирургической обработки, рану ушивают послойно, сопоставляя однородные ткани — брюшину, апоневроз, кожу. Гнойную рану после хирургической обработки целесообразно ушивать через все слои брюшной стенки. Воспаленные края раны могут прорезываться при плотном затягивании швов, в связи с чем необходимо обеспечить условия, ограничивающие давление швов на ткани. Это достигается использованием различных вариантов швов.

Один из видов такого шва заключается в наложении страхующих швов, которые накладывают через все слои брюшной стенки, нити проводят через 3–4 см друг от друга, отступив от краев раны 2–2,5 см; швы не завязывают. Рану ушивают по общей методике послойно или через все слои, края и стенки раны сопоставляют и швы затягивают. Для хорошей адаптации краев раны можно использовать шов Донати. После ушивания раны затягивают страхующие швы, которые уменьшают нагрузку на основные швы. Эти швы затягивают на двух толстых хлорвиниловых трубках, уложенных параллельно по длине раны (рис. 7.14).

Страхующие швы могут быть наложены в виде провизорных. Для этого страхующие швы накладывают через все слои на расстоянии 1,5–2 см друг от друга. Затем рану ушивают послойно или через все слои и швы затягивают, адаптировав края раны. Страхующие швы затягивают через один, оставляя свободными другие нити. По мере ослабления, вследствие стихания воспаления или прорезывания завязанных страхующих швов, затягивают

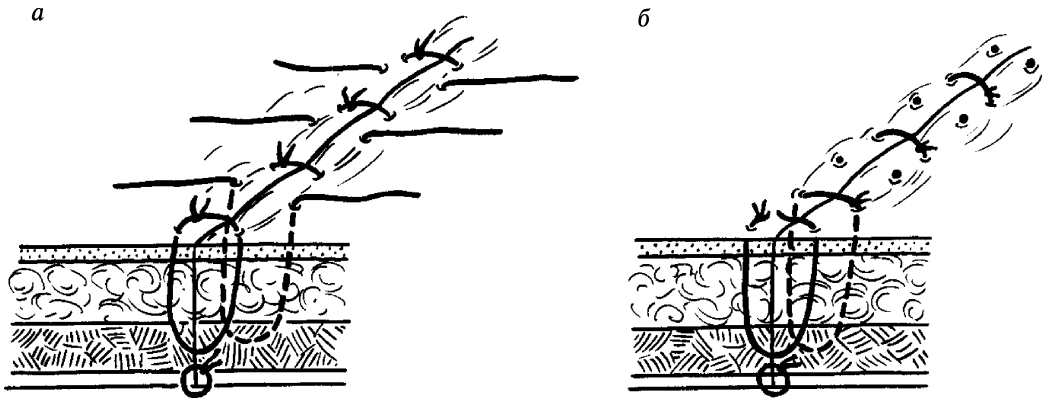


Рис. 7.15. *Вариант техники ушивания раны брюшной стенки при эвентрации.*

а — наложены швы, которые завязывают «через один»; б — при признаках прорезывания швов вначале завязывают провизорные швы, а затем ранее завязанные швы снимают.

провизорные швы, а наложенные ранее снимают (рис. 7.15). Этим достигается хорошая адаптация и плотное соприкосновение краев и стенок раны брюшной стенки.

7.7. Осложнения перитонитов

Страхующие швы во избежание их прорезывания, уменьшения давления на ткани затягивают на плотных толстых хлорвиниловых резиновых трубках (рис. 7.16). Накладывают П-образные швы перпендикулярно к длиннику раны через все слои ее на расстоянии 3–4 см друг от друга. Используют длинную нить и большую с некоторой кривизной иглу. Иглу вкалывают через 2–2,5 см от края раны, проходят через все слои брюшной стенки,

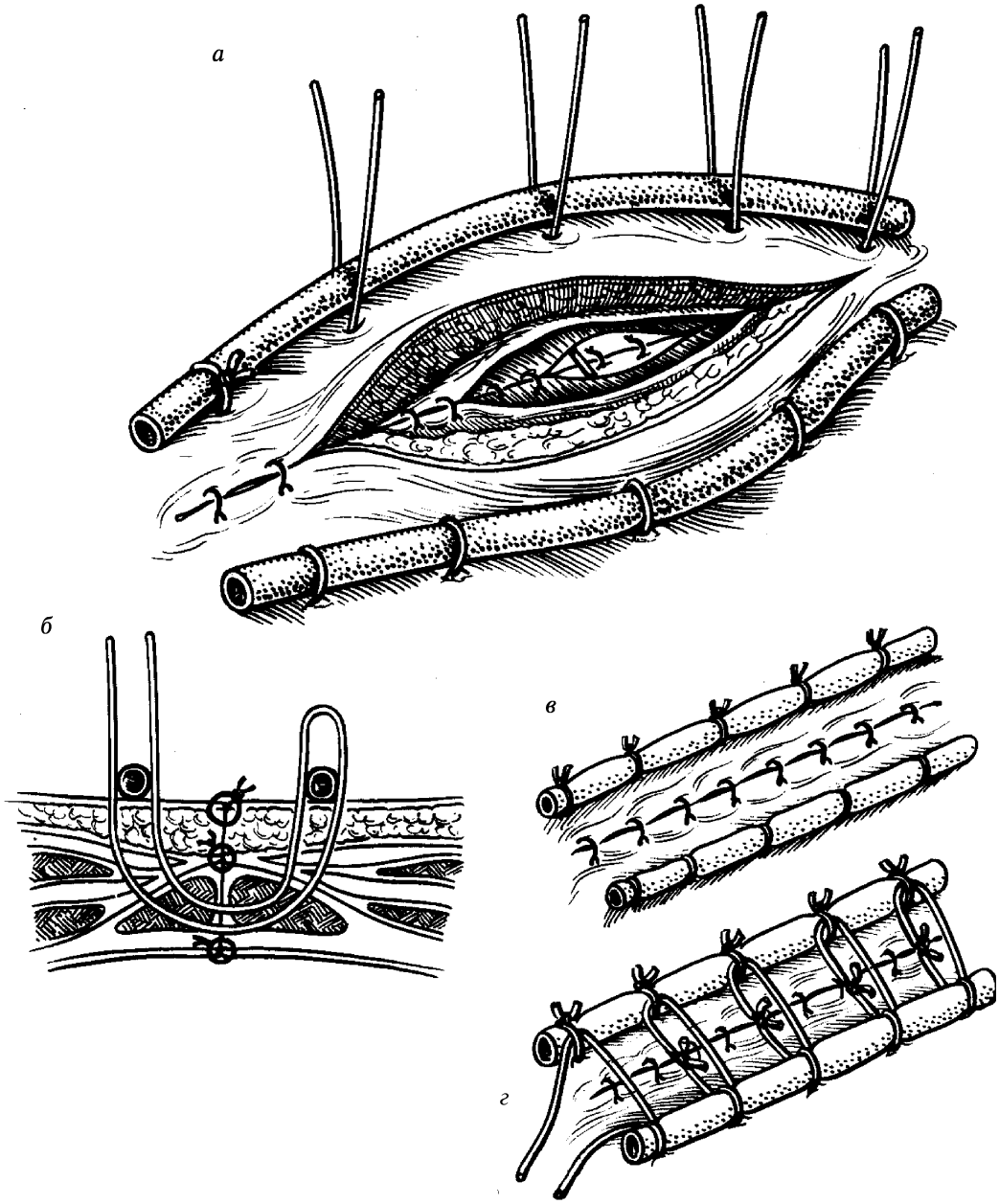


Рис. 7.16. *Вариант техники ушивания раны брюшной стенки при эвентрации.*

а — послойное ушивание раны; б — поперечный срез раны: под страхующие швы подведены хлорвиниловые трубки; в — швы затянуты; г — дополнительное сведение страхующих швов.

затем выводят иглу изнутри кнаружи на противоположной стороне на расстоянии 2–2,5 см от края раны. Иглу надевают на другой конец нити и проводят ее таким же образом на расстоянии 3–3,5 см в той же плоскости, оставляя петлю. Нить не затягивают. Затем рану ушивают послойно или через все слои. Под петлю страхующего шва и под свободные концы нитей укладывают параллельно ране плотные резиновые или хлорвиниловые трубки диаметром 1,5–2 см с каждой стороны и швы затягивают на этих трубках. Затем под нити страхующего шва над трубкой проводят иглой нить и, завязывая ее, сближают трубки между собой и тем самым уменьшают нагрузку как на основные, так и на страхующие швы.

7.7.2. Кишечная непроходимость

Острая кишечная непроходимость, развивающаяся в первые 2 сут после операции, чаще всего бывает следствием образующихся спаек, либо формирующихся межпетельных абсцессов. Кишечная непроходимость при повреждении тонкой кишки наблюдается в 3 раза чаще, чем при повреждениях ободочной кишки [Ревской А.К. и др., 2000].

Паралитическая кишечная непроходимость обычно наблюдается в течение первых 5–7 сут послеоперационного периода. Основными ее причинами являются прогрессирующий перитонит, повреждения органов брюшной полости и забрюшинная гематома. В этих условиях происходит дисфункция вегетативной нервной системы с повышением потока импульсов к мышечной оболочке кишки по симпатическим нервам и со снижением парасимпатической импульсации за счет патологической афферентации из брюшной полости. Кроме того, торможение моторно-эвакуаторной функции кишечника может быть обусловлено поражением центральной нервной системы под влиянием интоксикации, в той или иной мере сопутствующей повреждению живота. Определенную роль в торможении моторики кишечника играют гуморальный фактор и токсичные вещества, воздействующие непосредственно на нервно-мышечный аппарат кишечника.

Клиника

Клиническая картина ранней послеоперационной кишечной непроходимости не имеет специфических признаков, и ее своевременная диагностика довольно трудна. Клиника разнообразна и зависит от общего состояния больного, характера сопутствующих осложнений и причин, вызвавших непроходимость. В этом отношении, прежде всего, необходимо обратить внимание на жалобы. Появление боли, рвоты, задержка стула и газов, вздутие живота подтверждают предположение о возможности развития непроходимости кишечника, причем эти симптомы в большинстве случаев появляются уже в 1-е сутки с момента возникновения кишечной непроходимости. Боль является наиболее ранним и постоянным симптомом ранней послеоперационной кишечной непроходимости. Если в первые 4–5 сут послеоперационного периода боль носит интенсивный, постоянный, распирающий характер по всему животу, то в более поздние сроки она приобретает схваткообразный характер. Для паралитической кишечной непроходимости в кли-

нической картине характерны преобладание распирающей боли в животе, а также задержка стула и газов, отсутствие перистальтики.

7.7. Осложнения перитонитов

Важным диагностическим признаком ранней послеоперационной кишечной непроходимости является отсутствие клинического эффекта от консервативных мероприятий, направленных на разрешение кишечной непроходимости.

При послеоперационной механической кишечной непроходимости клиническая картина характеризуется увеличением живота за счет равномерного вздутия при низкой непроходимости и его асимметрии при высокой непроходимости. При пальпации определяется положительный симптом Шеткина — Блюмберга. Одним из убедительных симптомов ранней послеоперационной непроходимости является скопление жидкости в брюшной полости.

Большую помощь в диагностике ранней послеоперационной механической кишечной непроходимости оказывают бесконтрастное и контрастное рентгенологические исследования желудочно-кишечного тракта. Для паралитической кишечной непроходимости характерны такие рентгенологические признаки, как наличие большого количества газов в раздутых петлях тонкой и толстой кишки, высокое стояние куполов диафрагмы и ограничение ее подвижности, значительное скопление газов и жидкости в желудке, наличие в небольшом количестве чаш Клойберга. В то же время при механической послеоперационной кишечной непроходимости чаш Клойберга больше видны растянутые петли тонкой кишки в виде арок, растяжение круговых складок в виде пружин (симптом растянутой пружины), отсутствие газа в толстой кишке, переливание жидкости из одной кишечной петли в другую.

При латероскопии на левом и правом боку при паралитической непроходимости происходит медленное, а при механической — быстрое перемещение раздутых газом петель кишок в верхнюю половину брюшной полости. При спаечной кишечной непроходимости наблюдается симптом фиксации кишечных петель, который выражается в постоянном месторасположении чаш Клойберга и арок в нижней половине брюшной полости.

Наибольшую диагностическую информативность при ранней послеоперационной механической кишечной непроходимости и пострадавших с травмой живота имеют контрастные методы исследования. Для ускорения продвижения контрастного вещества по желудочно-кишечному тракту целесообразно вводить бариевую взвесь через зонд в тощую кишку, минуя желудок и двенадцатиперстную кишку. Признаками нарушения проходимости тонкой кишки при зондовой энтерографии являются расширение проксимальных петель тонкой кишки, нарушение моторной функции кишки, длительная задержка контрастного вещества над препятствием, отсутствие газа и контрастного вещества в толстой кишке. При паралитической кишечной непроходимости после активной декомпрессии может восстановиться ширина просвета тонкой кишки, возобновиться эвакуация контраста, появиться газ в толстой кишке.

Лечение

Лечение острой послеоперационной кишечной непроходимости у пострадавших с травмой живота начинается с применения гипертонических, очистительных или сифонных клизм, промывания желудка с оставлением

зонда для декомпрессии. Если в результате консервативной терапии вместе с промывными водами во время клизмы или вскоре после нее выделилось большое количество газов или кала, полностью исчезли как схваткообразные, так и постоянные боли в животе, уменьшилось вздутие живота, прекратилась рвота, то консервативная терапия оказалась эффективной. Вместе с тем, если постоянное назогастроинтестинальное дренирование кишечника, стимуляция моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, очистительная или сифонная клизма, эпидуральная блокада, проводимые в течение 4–5 ч, не эффективны и нарастают явления интоксикации, то необходимо экстренное оперативное вмешательство. В этих условиях консервативная терапия рассматривается как предоперационная подготовка.

При установлении механической ранней послеоперационной непроходимости кишечника показано оперативное вмешательство под общей анестезией с предварительным проведением предоперационной интенсивной терапии. Основными этапами операции являются ревизия брюшной полости, установление причины кишечной непроходимости и ее ликвидация. Важнейшим мероприятием в послеоперационном периоде, позволяющим предотвратить возникновение рецидива непроходимости кишечника, является раннее восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и назогастроинтестинальная интубация тонкой кишки.

7.7.3. Кишечные свищи

Тяжелым осложнением гнойного перитонита является формирование свищей. Они образуются между просветом кишечника и брюшной стенкой, либо между поджелудочной железой, желчевыводящей системой и поверхностью кожи (рис. 7.17). Основными причинами образования свищей желудочно-кишечного тракта являются:

— несостоятельность энтеростомы и колостомы;
— эвентрация кишечных петель;
— несостоятельность кишечных швов, анастомозов;
— недиагностированные повреждения желудка и кишечника.

Общая летальность при наружных кишечных свищах составляет от 16,5 до 57,5 %, послеоперационная летальность — от 10,1 до 21,4 %, а летальность при несформированных свищах — от 36 до 71,7 % [Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., 1997].

В диагностике кишечных свищей большое значение имеют определение вида и локализации свища, характера и длины свищевого хода, проходимо-

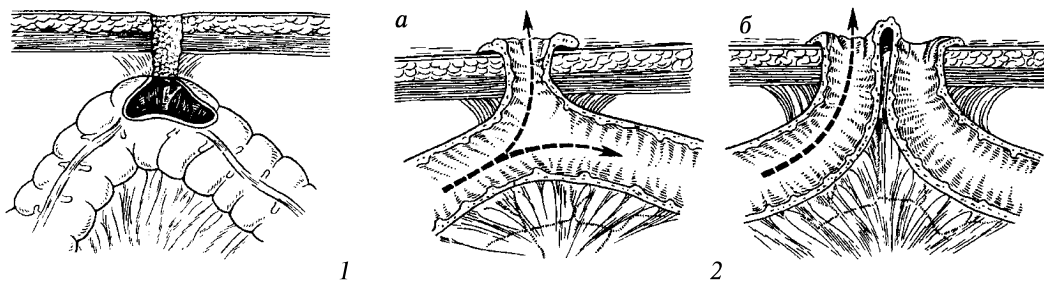


Рис. 7.17. *Виды наружных кишечных свищей.*

Свищ: 1 — наружный трубчатый кишечный; 2 — наружный губовидный кишечный: неполный (а) и полный (б).

7.7. Осложнения перитонитов

сти кишечной петли, имеющей свищ, и его взаимоотношения с окружающими тканями и органами. Диагностика наружных кишечных свищей основывается на характере выделений из свищевого хода, локализации свища или раны, через которую открывается свищ, состояния кожи брюшной стенки в области раны, пальцевом исследовании свища, эндоскопическом осмотре петли, несущей свищ, рентгенологическом исследовании в сочетании с фистулографией.

Определение проходимости кишечной петли дистальнее свища является решающим в выборе метода обтурации свища. Для определения проходимости кишечной петли дистальнее свища в конгломерате спаянных между собою кишечных петель некоторые авторы предлагают проведение зондовой энтерографии [Ревской А.К. и др., 2000]. Для этого используется двухпросветный зонд длиной до 2 м и просветом 0,8 см с надувной манжетой, расположенной в 5 см проксимальнее конца зонда, которая при раздувании обтурирует просвет кишки. С помощью эндоскопа зонд проводится в горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки для предотвращения ретроградного проникновения контрастного вещества в желудок. Обтурируется наружное отверстие свища и одномоментно вводится в зонд взвесь сульфата бария в количестве 2000 мл при помощи шприца большой емкости под рентгенологическим контролем. С помощью данной методики удается в течение 10–15 мин быстро заполнить все отделы тонкой кишки и тем самым локализовать свищ. Кроме того, при этом уточняется характер проходимости кишки и анатомо-топографическое взаимоотношение петель тонкой кишки дистальнее свища.

Основным принципом лечения ранних форм кишечных свищей являются интенсивное лечение перитонита и предотвращение потерь кишечного содержимого.

К консервативным методам лечения свищей относятся постоянная активная аспирация и усиление парентерального питания (гипералиментация). Существенный момент лечебной помощи состоит в защите кожи от раздражающего и переваривающего действия активных ферментов, выделяющихся из просвета тонкой кишки или по панкреатическому свищу. Чтобы не допустить образования значительной зоны повреждения тканей в области наружного отверстия свищевого хода, в ранние сроки налаживают санирующую аспирацию, применяют обтураторы специальной конструкции (рис. 7.18), защитные мази и пасты.

Хирургические способы лечения кишечных свищей подразделяются на две группы: ликвидация свища без вскрытия брюшной полости — внебрюшинные методы и со вскрытием брюшной полости — внутрибрюшинные методы, которые могут быть радикальными и паллиативными.

Пристеночная резекция тонкой кишки вместе со свищом показана при неполных, губовидных, пристеночных, неосложненных кишечных свищах. Свищ должен быть располо-

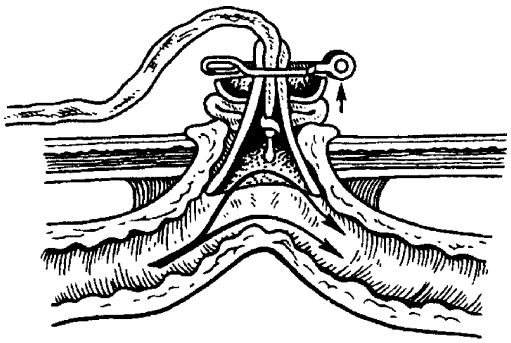


Рис. 7.18. *Обтурация кишечного свища с помощью метода Колченогова.*

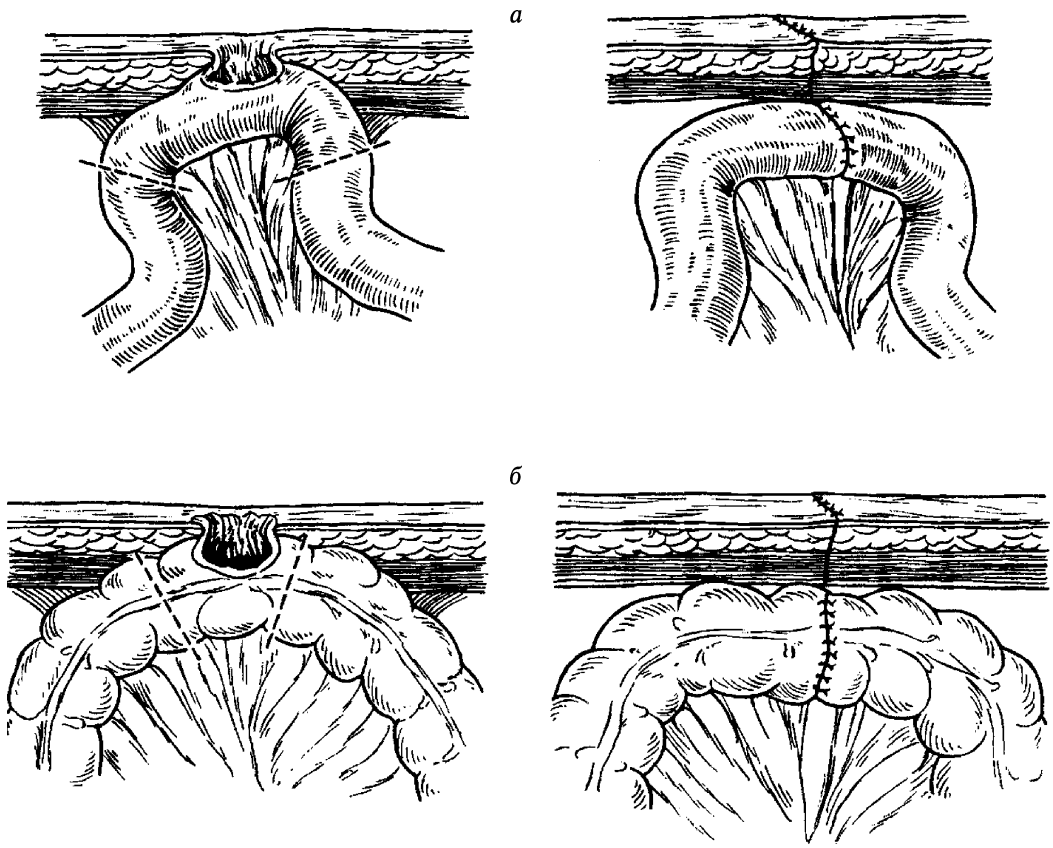


Рис. 7.19. *Циркулярная резекция тонкой (а) и толстой (б) кишок вместе со свищом.*

жен на свободном от брыжейки крае и диаметр его не должен превышать половины диаметра кишки при отсутствии рубцового перерождения ее стенки и сужения просвета.

Одномоментная циркулярная резекция кишки вместе со свищом — самая радикальная операция, позволяющая устранить свищ. Операция показана при локализации свища на подвижных отделах тонкой или толстой кишки (рис. 7.19). У ослабленных и истощенных больных после предварительной предоперационной подготовки операцию проводят в два этапа. Первым этапом выполняется двустороннее выключение свища. Операция заключается в наложении анастомоза бок в бок между приводящей и отводящей петлями кишки, отступая на 10–15 см от свищевого отверстия (рис. 7.20). На расстоянии 4–5 см от анастомоза по направлению к свищу проводится пересечение или ушивание приводящей и отводящей петель кишки. Выключенная петля кишки со слизистым свищом удаляется спустя 2–3 мес.

Несформировавшиеся свищи толстой кишки сопровождаются обширными гнойными затеками в ране, флегмонами подкожной и забрюшинной жировой клетчатки. Хирургическое лечение в таких случаях заключается в наложении проксимальной колостомы или раздельной илеостомы. При кишечных свищах, открывающихся в гнойную полость, вначале проводятся вскрытие, санация и дренирование гнойной полости, а после стихания воспалительного процесса — ликвидация свища.

7.7. Осложнения перитонитов

При формировавшихся губовидных свищах толстой кишки показаны краевая резекция кишки и ее ушивание (рис. 7.21), или резекция участка кишки на $^3/_4$ окружности с наложением анастомоза по Мельникову с погружением анастомоза в брюшную полость (рис. 7.22). При множественных сформировавшихся губовидных свищах толстой кишки хирургическое лечение включает операцию по типу гемиколэктомии.

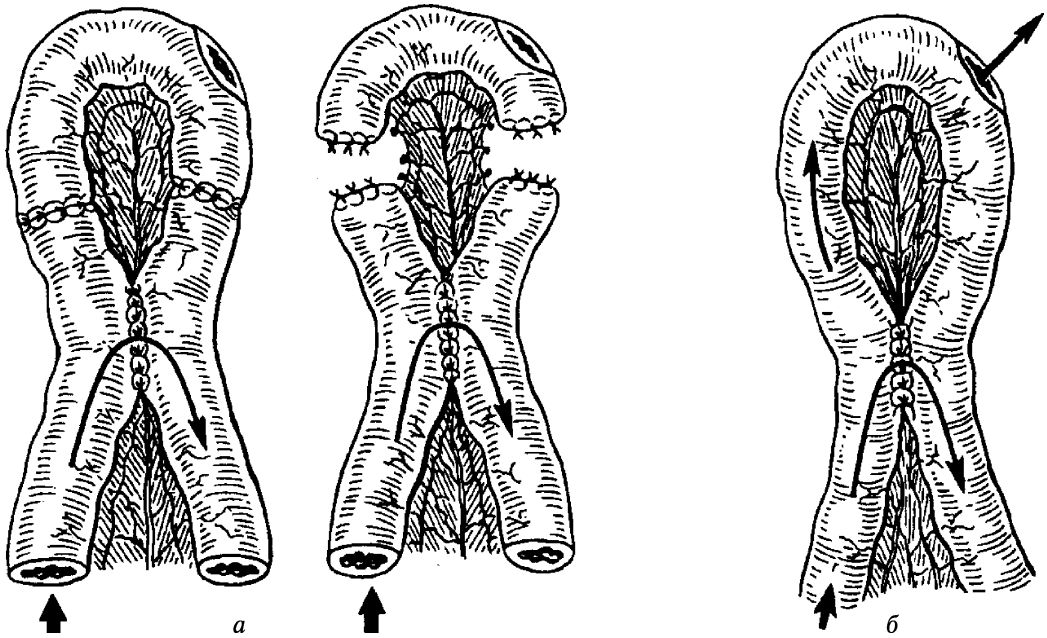


Рис. 7.20. *Виды операций при кишечных свищах.*

а — полное двустороннее выключение кишечного свища с наложением анастомоза между приводящей и отводящей петлями тонкой кишки по типу бок в бок; б — наложение анастомоза между приводящей и отводящей петлями тонкой кишки без отключения кишечного свища (операция Мезоннева).

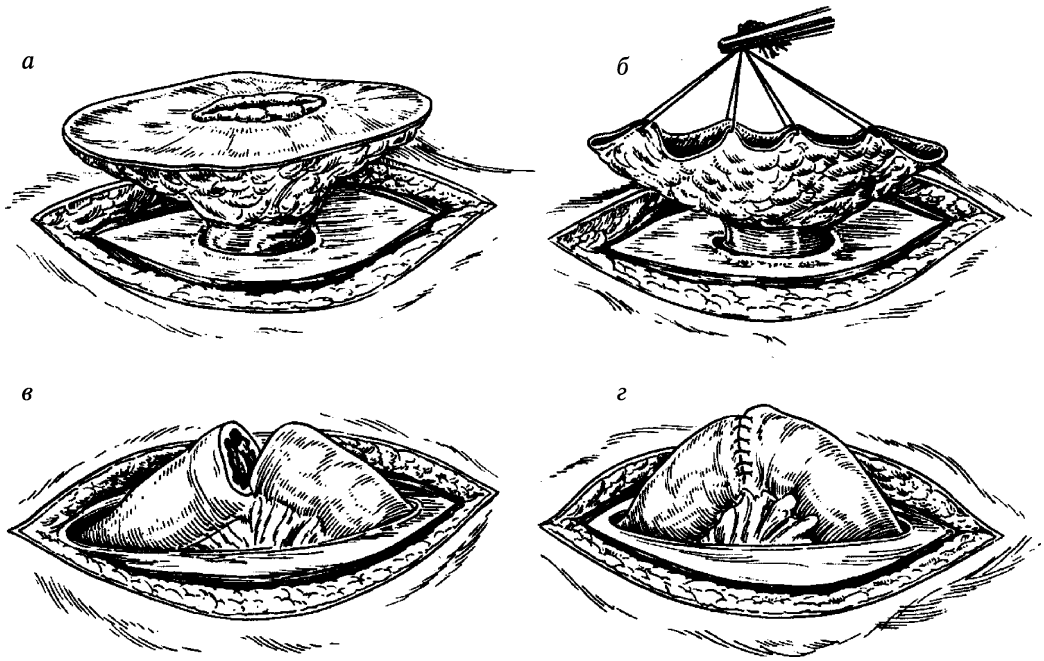


Рис. 7.21. *Пристеночная резекция кишки вместе со свищом.*

а — г — этапы операции.

7.7. Complications of peritonitis

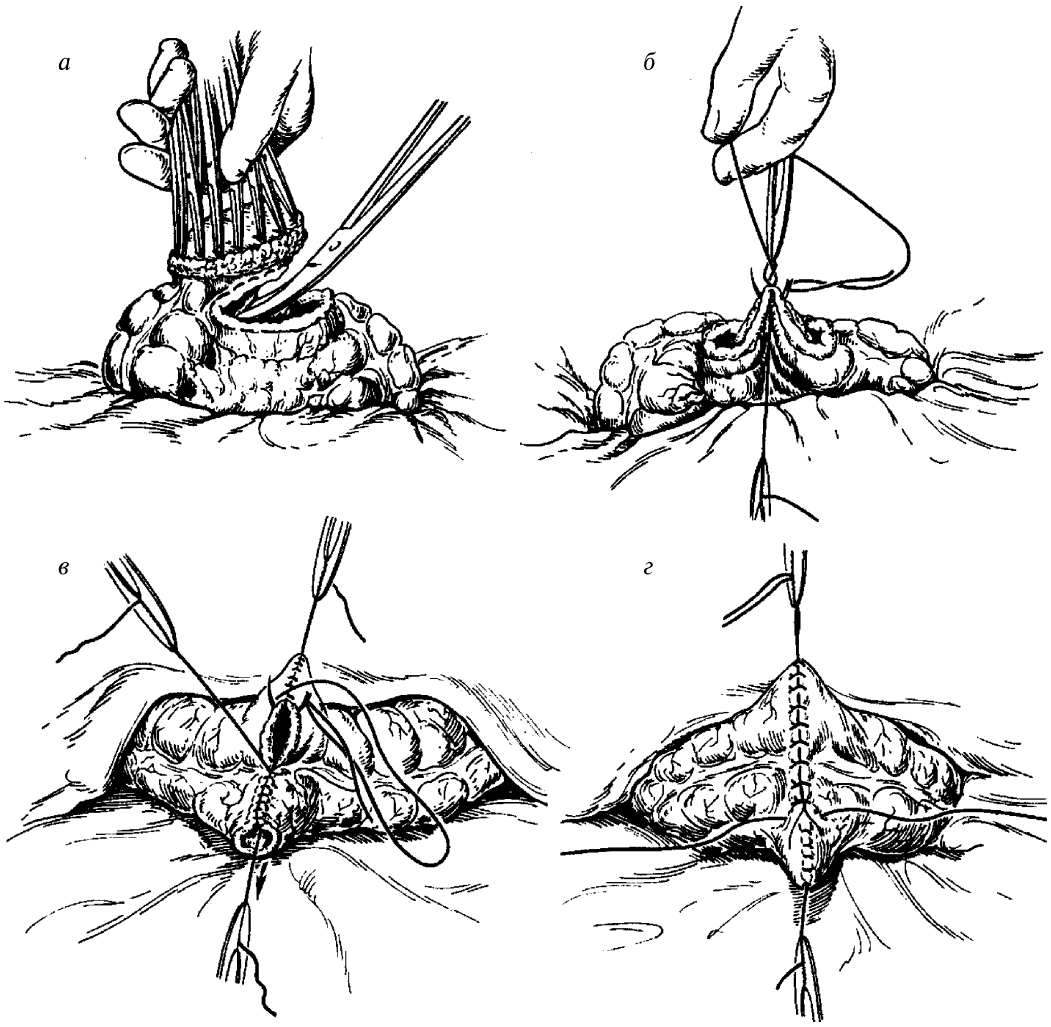


Рис. 7.22. *Закрытие свища толстой кишки с краевой резекцией по Мельникову.*
а — г — этапы операции.

Современные методы хирургического лечения заболеваний и повреждений органов брюшной полости не исключают развития грозных осложнений в послеоперационном периоде, приводящих к увеличению сроков стационарного лечения, стойкой утрате трудоспособности и летальному исходу. Одной из основных причин летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде являются гнойно-инфекционные осложнения — перитонит, с самого начала приобретающие септический характер.

При условии применения новейших антибиотиков показатель смертности от абдоминальной инфекции составляет в общем 2–3 %. Однако у больных, находящихся в тяжелом состоянии в палатах интенсивной терапии, он достигает 20–30 %.

Более существенным фактором антибактериальной терапии является весьма мобильный процесс возрастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам и антисептикам.

Все вышеизложенное дает основание еще раз подчеркнуть, что хирургический аспект комплексного лечения висцеральных гнойных процессов во всех его составляющих до сих пор остается важнейшим лечебным фактором.

7.7. Осложнения перитонитов

Modern methods of surgical treatment of peritoneal diseases and injuries do not exclude the development of pyogenic complications in the postoperative period that result in prolonged hospital stay, chronic disability and fatal outcome. One of the leading causes of mortality in the early postoperative period is pyoinfectious complications, particularly, peritonitis which possesses septic character from the very beginning.

Application of the most modern antimicrobial agents allows to decrease mortality in abdominal infection to the level of 2–3 %. However, the mortality rate in critically ill patients in intensive care units reaches up to 20–30 %.

A more significant factor of antimicrobial therapy is the rapid development of microbial resistance both to antibiotics and to antiseptics.

Based on the above mentioned, facts we may conclude that the surgical treatment remains a most important component in the complex management of visceral pyogenic processes, including all the elements of the latter.

23 Заказ № 518

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

К введению

Ерюхин И.А. Экстремальное состояние организма в хирургии повреждений. Теоретическая концепция и практические вопросы проблемы // Мед. акад. журн. — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 25–41.

Миронов С.П. Состояние и перспективы развития научных исследований в области травматологии и ортопедии // Рос. мед. вестн. — 2002. — № 1. — С. 55–58.

Перхов В., Лившиц А. // Охрана труда и социальное страхование. — 2001. — № 5. — С. 62–65.

Политравма / В.В. Агаджанян, А.А. Пронских, И.М. Устьянцева и др. — Новосибирск: Наука, 2003. — 492 с.

Сингаевский А.Б. и др. Причины летальных исходов при тяжелой сочетанной травме // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 2002. — № 2. — С. 62–66.

Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1644-55.

Deitch E.A., Vincent J.-L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction / Eds E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor . — WB SAUNDERS, 2002. — 497 p.

Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS Intern. Sepsis Definitions Conf. // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, N 4. — P. 1250–1256.

Marshall J.C. Infection and the host septic response contribute independently to adverse outcome in critical illness: Implications for clinical trials of mediator antagonism // 1995 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine / Ed. J.-L. Vincent. — Berlin: Springer-Verlag, 1994. — P. 1–13.

Marshall J.C., Taneja R. Terminology and conceptual challenges // Sepsis and multiple organ dysfunction / Eds E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor. — WB SAUNDERS, 2002. — P. 12–18.

Meakins J.L., Wicklund B., Forse R.A. et al. The surgical intensive care unit: Current concepts in infection // Surg. Clin. North Am. — 1980. — Vol. 60. — P. 117–132.

К главе 1

Акимкин В.Г. Система профилактики внутрибольничных инфекций в России. Служба госпитальных эпидемиологов: Итоги и перспективы развития // Эпидемиол. и инфекционные болезни. — 2005. — № 1. — С. 1–8.

Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение // Int. J. Immunorehabilitation. — 1997. — № 6. — С. 20–26.

Внутрибольничные инфекции: Пер. с англ. / Под ред. Р.П. Венцеля. — 2-е изд., перераб. — М.: Медицина, 2004. — 840 с.

Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. реаним. — 2000. — № 3. — С. 29–33.

Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Под общей ред. Л.В. Усенко. — Донецк: АРТ-ПРЕСС, 2004. — С. 10–14.

Политравма / В.В. Агаджанян, А.А. Пронских, И.М. Устьянцева и др. — Новосибирск: Наука, 2003. — 492 с.

Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченок. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.

Руднов В.А. Сепсис: терминология, патогенез, оценка тяжести и интенсивная терапия // Вестн. инт. терапии. — 1997. — № 3. — С. 33–36.

Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.

Angus D.C., Wax R.S. Epidemiology of sepsis: an update // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 109–116.

Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al. Acute respiratory distress in adults // Lancet. — 1967. — Vol. 2. — P. 319–323.

Balk R.A. Sepsis and septic shock // Crit. Care Clinics. — 2000. — Vol. 16, N 2. — P. 179–192.

Baue A.E. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s // Arch. Surg. — 1975. — Vol. 110. — P. 779–781.

Baue A.E., Durham R., Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? // Shock. — 1998. — Vol. 10. — P. 79–89.

Bell R.C., Coalson J.J., Smith J.D. et al. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome // Ann. Intern. Med. — 1983. — Vol. 99. — P. 293–298.

Berg R.D. Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tracts of mice by oral treatment with penicillin, clindamycin, or metronidazole // Infect. Immun. — 1981. — Vol. 33. — P. 854–861.

Bernard G. The Brussels score // Sepsis. — 1997. — Vol. 1. — P. 43–44.

Bone R.C. Let's agree on terminology: definitions of sepsis // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19. — P. 973–976.

Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644–1655.

Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P. et al. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group: Sepsis syndrome: a valid clinical entity // Crit. Care Med. — 1989. — Vol. 17. — P. 389–393.

Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J. The French Bacteremia-Sepsis Study Group: Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in nlCUs and wards of 24 hospitals // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 154. — P. 617–624.

Bunt T.J. Non-directed relaparotomy for intra-abdominal sepsis. A futile procedure // Amer. Surg. — 1986. — Vol. 52. — P. 294–298.

Bywaters E.G.L. Anatomical changes in the liver after trauma // Clin. Sci. — 1946. — Vol. 6. — P. 19.

Bywaters E.G.L., Beall O. Crush injuries with impairment of renal function // Brit. Med. J. — 1941. — Vol. 1. — P. 427–432.

Caprilli R., Latella G., Vernia P. et al. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis // Amer. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 1258–1262.

Darling G.E., Duff J.H., Mustard R.A. et al. Multiorgan failure in critically ill patients // Can. J. Surg. — 1988. — Vol. 31. — P. 172–176.

Dellinger R.Ph., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32. — P. 858–873.

Denoix P.X. Enquete permanent dans les centers anticancereaux // Bull. Inst. Natl. Hyg. — 1946. — Vol. 1. — P. 70–75.

Eiseman B., Beart R., Norton L. Multiple organ failure // Surg. Gynecol. Obstet. — 1977. — Vol. 144. — P. 323–326.

Fink M.P. Infection, sepsis, and septic shock // Sepsis and multiple organ dysfunction / Eds. E.A. Deitch, J.-L. Vincetnt, A. Windsor. — W.B. SAUNDERS, 2002. — P. 49–62.

Fry D.E., Pearlstein L., Fulton R.L. et al. Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection // Arch. Surg. — 1980. — Vol. 115. — P. 136–140.

Goris R.J., te Boekhorst T.P., Nuytinck J.K. et al. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? // Arch. Surg. — 1985. — Vol. 120. — P. 1109–1115.

Gruber A., Reinprecht A., Illievich U.M. et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurismal subarachnoid hemorrhage // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 505–514.

Haire W.D. The multiple organ dysfunction syndrome in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation // Semin. Thromb Hemost. — 1999. — Vol. 25. — P. 223–237.

Hunter J. Treatise on the blood, inflammation, and gunshot wounds. — 2nd ed. — Philadelphia: James Webster, 1823.

Hurley J.C. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates // Clin. Microbiol. Rev. — 1995. — Vol. 8. — P. 268–292.

Isenmann R., Rau B., Beger H.G. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis // Brit. J. Surg. — 1999. — Vol. 86. — P. 1020–1024.

Le Gall J.R., Klar J., Lemeshow S. et al. The logistic organ dysfunction system — a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit // J.A.M.A. — 1996. — Vol. 276. — P. 802–810.

Lee A. Neglected niches. The microbial ecology of the gastrointestinal tract // Adv. Microbial. Ecol. — 1985. — Vol. 8. — P. 115–162.

Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS Intern. Sepsis Definitions Conf. // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, N 4. — P. 1250–1256.

Majno G. The ancient riddle of (sepsis) // J. Inf. Dis. — 1991. — Vol. 163. — P. 937–945.

Marshall J.C. Infection and the host septic response contribute independently to adverse outcome in critical illness: Implications for clinical trials of mediator antagonism // 1995 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine / Ed. J.-L. Vincent. — Berlin: Springer-Verlag, 1994. — P. 1–13.

Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 1638–1652.

Marshall J.C., Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome // Arch. Surg. — 1990. — Vol. 125. — P. 17–23.

Meakins J.L., Marshall J.C. The gastrointestinal tract: the 'motor' of MOF (part of SIS panel discussion) // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121. — P. 197–201.

Meakins J.L., Wicklund B., Forse R.A. et al. The surgical intensive care unit: current concepts in infection // Surg. Clin. North Am. — 1980. — Vol. 60. — P. 117–132.

Menkin V. Inflammation defined // Dynamics of Inflammation. An Inquiry into the Mechanism of Infectious Processes / Ed. V. Menkin. — N.Y.: The MacMillan Co, 1940. — P. 1–8.

Michalek S.M., Moore R.N., McGhee J.R. et al. The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin // J. Infect. Dis. — 1980. — Vol. 141. — P. 55–63.

Miller P.R., Meredith J.W., Chang M.C. Randomized, prospective comparison of increased preload versus inotropes in the resuscitation of trauma patient: effects on cardiopulmonary function and visceral perfusion // J. Trauma. — 1998. — Vol. 44. — P. 107–113.

Moore F.A. The role of gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure // Amer. J. Surg. — 1999. — Vol. 178. — P. 449.

Moore F.A., Moore E.E., Saudis A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure // Arch. Surg. — 1997. — Vol. 132. — P. 620–625.

Moore F.A., Sauaia A., Moore E.E. et al. Postinjury multiple organ failure: A bimodal phenomenon // J. Trauma. — 1996. — Vol. 40. — P. 501.

Moore F.A., Moore E.E. MODS following trauma // Sepsis and multiple organ dysfunction/ Eds. E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor. — W.B. Suanders, 2002. — P. 26–33.

Moreno R., Vincent J.-L., Matos R. et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicenter study. Working

Group on Sepsis-Related Problems of the ESICM // Intensive Care Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 686–696.

Norton L.W. Does drainage of intraabdominal pus reverse multiple organ failure? // Amer. J. Surg. — 1985. — Vol. 149. — P. 347–350.

Pinner R.W., Teutsch S.M., Simonson L. et al. Trends in disease mortality in the United States // J.A.M.A. — 1996. — Vol. 275. — P. 189–193.

Polk Jr.H.C., Shields C.L. Remote organ failure: a valid sign of occult intra-abdominal infection // Surgery. — 1997. — Vol. 81. — P. 310–313.

Poole G.V. MODS in the septic/inflammatory patient // Sepsis and multiple organ dysfunction/ Eds. E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor. — W.B. Suanders, 2002. — P. 35–45.

Poole G.V., Muakkassa F.F., Griswold J.A. The role of infection in outcome of multiple organ failure // Amer. Surg. — 1993. — Vol. 59. — P. 727–732.

Ranson J.H.C., Rifkind K.M., Roses D.F. et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis // Surg. Gynecol. Obstet. — 1974. — Vol. 139. — P. 69–81.

Russell J.A., Singer J., Bernard G.R. et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 3405–3411.

Sands K.E., Bates D.W., Lanken P.N. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers // J.A.M.A. — 1997. — Vol. 278. — P. 234–240.

Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. et al. Early predictors of postinjury multiple organ failure // Arch. Surg. — 1994. — Vol. 129. — P. 39–45.

Schumer W. Steroids in the treatment of septic shock // Ann. Surg. — 1976. — Vol. 184. — P. 333–341.

Skillman J.J., Bushnell L.S., Goldman H. et al. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage and acute stress ulceration in the stomach // Amer. J. Surg. — 1969. — Vol. 117. — P. 523–530.

Tilney N.L., Bailey G.L., Morgan A.P. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care // Ann. Surg. — 1973. — Vol. 178. — P. 117–122.

Vincent J.-L., Ferreira F., Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival // Critical Care Clinics. — 2000. — Vol. 16. — P. 353–366.

Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure // Intensive Care Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 707–710.

Weinstein R.A. Controlling antimicrobial resistence in hospitals: infection control and use of antibiotics // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 17. — P. 188–192.

Zallen G., Offner P.J., Moore E.E. et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure // Amer. J. Surg. — 1999. — Vol. 178. — P. 570–572.

Ziegler E.J., McCutchan J.A., Fierer J. et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Eschericha coli* // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 1225–1230.

К главе 2

Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Медиаторы воспаления при язвенном колите и болезни Крона: Обзор // Междунар. мед. обзоры. — 1993. — Т. 1, № 5. — С. 378–386.

Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии: пер. с англ. — М.: Медицина, 1981. — 624 с.

Галанкин В.Н., Токмаков А.М. Проблемы воспаления с позиций теории и практики. — М.: УДН, 1991. — 120 с.

Дятловицкая Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэффекторы. Введение // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 1. — С. 3–5.

Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. — СПб., 1999. — 618 с.

Катанаев В.Л. Внутриклеточная передача сигнала при хемотаксисе нейтрофилов: Обзор // Биохимия. — 2001. — Т. 66, № 4. — С. 437–456.

Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30–44.

Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб., 1992. — 255 с.

Ковальчук Л.В., Соболев Б.Н., Ганковская Л.В., Юдин Л.В. Анализ молекулярного взаимодействия в системе: IL-1beta-IL-1Ra-IL-IR // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 6–10.

Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 48–53.

Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. — М.: Медицина, 1985. — 352 с.

Политравма / В.В. Агаджанян, А.А. Пронских, И.М. Устьянцева и др. — Новосибирск: Наука, 2003. — 492 с.

Программированная клеточная гибель / Под ред. В.С. Новикова. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.

Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченок. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.

Саркисов Д.С. Избранные лекции по курсу общей патологии. Вып. 2. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. — М., 1992. — 128 с.

Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот (биологические основы теории атерогенеза). — М., 2002. — 494 с.

Титов В.Н., Лисицын Д.М., Амелюшкина В.А. и др. Двойные связи жирных кислот, спирты, глицерин, холестерин и неполярные липиды сыворотки крови. Диагностическое значение гиперхолестеринемии // Клин. лаб. диагностика. — 2002. — № 5. — С. 3–8.

Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: Учеб. пособие. В 2 т. — СПб., 1999. — 225 с.

Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4–7.

Шубич М.Г., Авдеева И.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Арх. пат. — 1997. — № 2. — С. 3–8.

Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G. et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group [see comments] // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 929–933.

Abraham E., Glauser M.P., Butler T. et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock, a randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group // J.A.M.A. — 1997. — Vol. 277. — P. 1531–1538.

Abraham E., Wunderink R., Silverman H. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-α Mab Sepsis Study Group // J.A.M.A. — 1995. — Vol. 273. — P. 934–941.

Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival [review] // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1322–1326.

Alnemri E.S., Livingston D.J., Nicholson D.W. et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature [letter] // Cell. — 1996. — Vol. 87. — P. 171.

Amatruda T.T., Hurst M.M., D'Esopo N.D. Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome // Clin. Endocrinol. Metab. — 1965. — Vol. 5. — P. 207–1217.

Antonsson B., Conti F., Ciavatta A. et al. Inhibition of Bax channel-forming activity by Bcl-2 // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 370–372.

Arends M.J., Morris R.G., Wyllie A.H. Apoptosis. The role of the endonuclease // Amer. J. Pathol. — 1990. — Vol. 136. — P. 593–608.

Arons M.M., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in sepsis study group [see comments] // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 699–707.

Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: Signaling and modulation // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1305–1308.

Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 515–518.

Ayad O., Stark J.M., Fiedler M.M. et al. The heat shock response inhibits RANTES gene expression in cultured human lung epithelium // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161. — P. 2594–2599.

Baldwin As.Jr. The NF-kB and IkB proteins: new discoveries and insights // Ann. Rev. Immunol. — 1996. — Vol. 14. — P. 649–681.

Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: Efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20. — P. 4115–4139.

Beck S.C., Paidas C.N., Mooney M.L. et al. Presence of the stress-inducible form of hsp-70 (hsp-72) in normal rat colon // Shock. — 1995a. — Vol. 3. — P. 398–402.

Beck S.C., Paidas C.N., Tan H. et al. Depressed expression of the inducible form of HSP 70 (HSP 72) in brain and heart after in vivo heat shock // Amer. J. Physiol. — 1995б. — Vol. 269. — P. R608–R613.

Bell A.L., Magill M.K., McKane R. et al. Human blood and synovial neutrophils cultured in vitro undergo programmed cell death which is promoted by the addition of synovial fluid // Ann. Rheum. Dis. — 1995. — Vol. 54. — P. 910–915.

Bengmark S. Gut and the immune system: enteral nutrition and immunonutrients // Multiple Organ Failure Pathophysiology, Prevention and Therapy / Eds. A.E. Baue, E. Faist, D.E. Frey. — N.Y.: Springer-Verlag, 2000. — P. 420–437.

Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. For the recombinant human activated protein C world wide in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // New Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 69.

Betz M., Fox B.S. Prostaglandin E2 inhibits production of T 1 lymphokines but not T 2 lymphokines // J. Immunol. — 1991. — Vol. 146. — P. 108.

Beutler B., van Huffel C. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families // Science. — 1994. — Vol. 264, N 5159. — P. 667–668.

Bingisser R., Stey C., Weller M. et al. Apoptosis in human alveolar macrophages is induced by endotoxin and is modulated by cytokines // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1996. — Vol. 15. — P. 64–70.

Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina // Circulation. — 2002. — Vol. 106, N 1. — P. 24–30.

Boelen A., Ptetvoet T., Schiphorst M.C., Wiersinga W.M. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1695–1699.

Bohler T., Waiser J., Hepburn H. et al. TNF-alpha and Il-1 alpha induce apoptosis in subconfluent rat mesangial cells. Evidence for the involvement of hydrogen peroxide and lipid peroxidation as second messengers // Cytokine. — 2000. — Vol. 12. — P. 986–991.

Bohlinger I., Leist M., Gantner F. et al. DNA fragmentation in mouse organs during endotoxic shock // Amer. J. Pathol. — 1996. — Vol. 149. — P. 1381–1393.

Böhrer H., Qiu F., Zimmermann T. et al. Role of NFkB in the mortality of sepsis // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 972–985.

Boldin M.P., Goncharov T.M., Goltsev Y.V., Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORTl/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death // Cell. — 1996. — Vol. 85. — P. 803–815.

Bonay M., Soler P., Riquet M. et al. Expression of heat shock proteins in human lung and lung cancers // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1994. — Vol. 10. — P. 453–461.

Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 1125–1129.

Bone R.C., Balk R.A., Fein A.M. et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group [see comments] [published erratum appears in Crit Care Med 1995; 23(9):1616] // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 994–1006.

Bossy W.E., Newmeyer D.D., Green D.R. Mitochondrial cytochrome C release in apoptosis occurs upstream of DEVD-specific caspase activation and independently of mitochondrial transmembrane depolarization // EMBO J. — 1998. — Vol. 17. — P. 37–49.

Both P.U., Lodie T., Reiner M. et al. 1 and nuclear factor-kappa B mediate lipopolysaccharide-induced HIV 1 long terminal repeat transcription in macrophages // J. Immunol. — 1998. — Vo1. 161, N 1. — P. 268–276.

Buchman T.G., Abello P.A., Smith E.H. et al. Induction of heat shock response leads to apoptosis in endothelial cells previously exposed to endotoxin // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 265. — P. H165–H170.

Buchman T.G. Molecular mechanisms — an overview // Sepsis and multiple organ dysfunction / Eds. E.A. Deitch, J.-L. Vincent, A. Windsor. — W.B. Saunders, 2002. — P. 139–142.

Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1975. — Vol. 72. — P. 3666–3670.

Carter D.B., Deibel M.R.Jr., Dunn C.J. et al. Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1receptor antagonist protein [see comments] // Nature. — 1990. — Vol. 344. — P. 633–638.

Cavaillon J.M., Munoz C., Fitting C. et al. Circulating cytokines: the tip of the iceberg? // Circ. Shock. — 1992. — Vol. 38. — P. 145–152.

Chertin B., Rolle U., Farkas, Puri P. The role of nitric oxide in reflux nephropathy // Pediatr. Surg. Int. — 2002. — Vol. 18. — P. 630–634.

Chilvers E.R., Rossi A.G., Murray J. et al. Regulation of granulocyte apoptosis and implications for anti-inflammatory therapy // Thorax. — 1998. — Vol. 53. — P. 533–534.

Chu E.K., Riberio S.P., Slutsky A.S. Heat stress increases survival rates in lipopolysaccharide-stimulated rats // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25. — P. 1727–1732.

Cleary M.L., Smith S.D., Sklar J. Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14; 18) translocation // Cell. — 1986. — Vol. 47. — P. 19–28.

Conde A.G., Lau S.S., Dillmann W.H. et al. Induction of heat shock proteins by tyrosine kinase inhibitors in rat cardiomyocytes and myogenic cells confers protection against simulated ischemia // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — P. 1927–1938.

Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death // J. Physiol. — 2000. — Vol. 529, Pt 1. — P. 11–21.

Dale D.C. Potential role of colony-stimulating factors in the prevention and treatment of infectious diseases // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18 (Suppl. 2). — P. S180–S188.

Deitch E.A., Beck S.C., Cruz N.C. et al. Induction of heat shock gene expression in colonic epithelial cells after incubation with *Escherichia coli* or endotoxin // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 1371–1376.

Deitch E.A., Vincent J.-L., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction. — W.B. Saunders, 2002. — 497 p.

Delogu G., Lo Bosco L., Marandola M. et al. Heat shock protein (HSP70) expression in septic patients // J. Crit. Care. — 1997. — Vol. 12. — P. 188–192.

DeMeester S.L., Buchman T.G., Qiu Y. et al. Heat shock induces IkB-α and prevents stress-induced endothelial cell apoptosis // Arch. Surg. — 1997. — Vol. 132. — P. 1283–1287.

de Vera M.E., Kim Y.M., Wong H.R. et al. Heat shock response inhibits cytokine-inducible nitric oxide synthetase expression in rat hepatocytes // Hepatology. — 1996a. — Vol. 24. — P. 1238–1245.

de Vera M.E., Wong J.M., Zhou J.Y. et al. Cytokine-induced nitric oxide synthase gene transcription is blocked by the heat shock response in human liver cells // Surgery. — 1996б. — Vol. 120. — P. 144–149.

de Waal Malefyt R., Abrams J., Bennett B. et al. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes // J. Exp. Med. — 1991. — Vol. 174. — P. 1209–1220.

Dhainaut J.F., Tenaillon A., Hemmer M. et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group [see comments] // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26. — P. 1963–1971.

Dhainaut J.F., Tenaillon A., Le Tulzo Y. et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled,

multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 1720–1728.

Di Leonardo A., Linke S.P., Clarkin K., Wahl G.M. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent Gl arrest and long-term induction of Cipl in normal human fibroblasts // Genes Dev. — 1994. — Vol. 8. — P. 2540–2551.

Dimmler S., Zeiher A.M. Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and pro-atherosclerotic factors // Regul. Pept. — 2000. — Vol. 90. — P. 19–25.

Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism // Blood. — 1991. — Vol. 8. — P. 1627–1652.

Dinarello C.A., Dempsey R.A., Allegretta M. et al. Inhibitory effects of elevated temperature on human cytokine production and natural killer activity // Cancer Res. — 1986. — Vol. 46. — P. 6236–6241.

Drappa J., Vaishnaw A.K., Sullivan K.E. et al. Fas gene mutations in the Canale — Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1643–1649.

Echtenacher B., Falk W., Mannel D.N. et al. Requirement of endogenous tumour necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis // J. Immunol. — 1990. — Vol. 145. — P. 3762–3766.

Eidelman L.A., Sprung C.L. Why have new effective therapies for sepsis not been developed? // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 1330–1334.

Eisenberg S.P., Evans R.J., Arend W.P. et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist // Nature. — 1990. — Vol. 343. — P. 341–346.

Elenkov I.J., Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Chrousos P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1996. — Vo1. 108, N 5. — P. 374–381.

Elliot G., Meet D., Dijk J. // Mediators Inflammation. — 1992. — Vo1. 6. — P. 385–390.

Ellis R.E., Jacobson D.M., Horvitz H.R. Genes required for the engulfment of cell corpses during programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* // Genetics. — 1991. — Vol. 129. — P. 79–94.

Endres S., Schacky C. n-3 Polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis // Curr. Opin. Lipidol. — 1996. — Vo1. 7, N 1. — P. 48–52.

Ershler W.B., Sun W.H., Binkley N. et al. // Lymphokine Cytokine Res. — 1993. — Vo1. 12. — P. 225–230.

Esposito K., Nappo F., Marfeela R. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // Circulation. — 2002. — Vo1. 106, N 16. — P. 2067–2072.

Ettinger W.H., Sun W.H., Binkley N. et al. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys // J. Gerontol. — 1995. — Vo1. 50, N 3. — P. 137–140.

Evan G., Littlewood T. A matter of life and cell death // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1317–1322.

Faist E., Ertl W., Cohnert T. et al. Immune protective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma // Surg. Forum. — 1988. — Vol. 34. — P. 114.

Fehsel K., Kronke K.D., Meyer K.L. et al. Nitric oxide induces apoptosis in mouse thymocytes // J. Immunol. — 1995. — Vol. 155. — P. 2858–2865.

Fein A.M., Bernard G.R., Criner G.J. et al. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 277. — P. 482–487.

Feinstein D.L., Galea E., Aquino D.A. et al. Heat shock protein 70 suppresses astroglial-inducible nitric-oxide synthase expression by decreasing NFkB activation // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 17724–17732.

Feinstein D.L., Galea E., Reis D.J. Suppression of glial nitric oxide synthase induction by heat shock: effects on proteolytic degradation of IkB-α. Nitric Oxide // Biology and Chemistry. — 1997. — Vol. 1. — P. 167–176.

Feister H.A., Auerbach B.J., Cole L.A. et al. Identification of an IL-6 response element in the human LCAT promoter // J. Lipid. Res. — 2002. — Vo1. 42, N 6. — P. 960–970.

Fincato G., Polentarutti N., Sica A. et al. Expression of a heat-inducible gene of the HSP70 family in human myelomonocytic cells: regulation by bacterial products and cytokines // Blood. — 1991. — Vol. 77. — P. 579–586.

Findly R.C., Gillies R.J., Shulman R.G. In vivo phosphorus-31 nuclear magnetic resonance reveals lowered ATD during heat shock of tetrahymena // Science. — 1983. — Vol. 219. — P. 1225–1233.

Fisher C.J.Jr., Agosti J.M., Opal S.M. et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1697–1702.

Fisher T.C., Milner A.E., Gregory C.D. et al. Bcl-2 modulation of apoptosis induced by anticancer drugs: Resistance to thymidylate stress is independent of classical resistance pathways // Cancer Res. — 1993a. — Vol. 53. — P. 3321–3326.

Fisher C.J.Jr., Opal S.M., Dhainaut J.F. et al. Influence of an antitumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group [see comments] // Crit. Care Med. — 1993б. — Vol. 21. — P. 318–327.

Flemming W. Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Sa'ugethier-eiern beim Untergang Graaf'scher Follikel [German] // Arch. Anat. Physiol. — 1885. — P. 221–244.

Fouqueray B., Philippe C., Amrani A. et al. Heat shock prevents lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-α-synthesis by rat mononuclear phagocytes // Eur. J. Immunol. — 1992. — Vol. 22. — P. 2983–2987.

Fourrier F., Jourdain M., Tournoys A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. S38–S43.

Fraser A., Evan G. A license to kill // Cell. — 1996. — Vol. 85. — P. 781–784.

Gabai V.L., Meriin A.B., Mosser D.D. et al. Hsp70 prevents activation of stress kinases. A novel pathway of cellular thermotolerance // J. Biol. Chem. — 1997. — Vo1. 272, N 29. — P. 18033–18037.

Gabay C., Roux-Lombard P., de Moerloose P. et al. Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 1993. — Vo1. 20, N 5. — P. 815–821.

Gajewski T.F., Thompson C.B. Apoptosis meets signal transduction: Elimination of a BAD influence [comment] // Cell. — 1996. — Vol. 87. — P. 589–592.

Gauldie J., Richards C., Baumann H. IL 6 and the acute phase reaction // Res. Innunol. — 1992. — Vol. 143, N 7. — P. 755–759.

Goldie A.S., Fearon K.G., Ross J.A. et al. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group // J.A.M.A. — 1995. — Vol. 274. — P. 172–177.

Gordon S., Clarke S., Greaves D., Diole A. Molecular immunobiology of macrophages: recent progress // Curd. Opin. Immunol. — 1995. — Vo1. 7, N 1. — P. 24–33.

Green D., Kroemer G. The central executioners of apoptosis: Caspases or mitochondria? // Trends Cell Biol. — 1998. — Vol. 8. — P. 267–271.

Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1309–1312.

Greenberg A.H. Activation of apoptosis pathways by granzyme B // Cell Death Differ. — 1996. — Vol. 3. — P. 269–274.

Hager K., Machein U., Krieger S. et al. Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages // Neurobiol. Aging. — 1994. — Vo1. 15, N 6. — P. 771–772.

Hague A., Moorghen M., Hicks D. et al. BCL-2 expression in human colorectal adenomas and carcinomas // Oncogene. — 1994. — Vol. 9. — P. 3367–3370.

Han J., Lee J.D., Bibbs R. et al. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells // Science. — 1994. — Vol. 265. — P. 808–811.

Hansen R., Oren M. p53; from inductive signal to cellular effect // Curr. Opin. Genet. Dev. — 1997. — Vol. 7. — P. 46–51.

Hartung T. Immunomodulation by colony-stimulating factors // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. — 1999. — Vol. 136. — P. 1–164.

Haupt M.T., Jastremski M.S., Clemmer T.P. et al. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group [see comments] // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19. — P. 1339–1347.

Hauser G.J., Dayao E.K., Wasserloos K. et al. HSP induction inhibits iNOS mRNA expression and attenuates hypotension in endotoxin-challenged rats // Amer. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. H2529–H2535.

Heimbrook D.C., Oliff A. Therapeutic intervention and signaling // Curr. Opin. Cell Biol. — 1998. — Vol. 10. — P. 284–288.

Heinrich P.S., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response // Biochem. J. — 1990. — Vo1. 265, N 3. — P. 621–636.

Hiramatsu M., Hotchkiss R.S., Karl I.E. et al. Cecal ligation and puncture (CLP) induces apoptosis in thymus, spleen, lung, and gut by an endotoxin and TNF-independent pathway // Shock. — 1997. — Vol. 7. — P. 247–253.

Hirvonen M.R., Brune B., Lapetina E.G. Heat shock proteins and macrophage resistance to the toxic effects of nitric oxide // Biochem. J. — 1996. — Vol. 315. — P. 845–849.

Horejsi V., Bartunková J. Základy imunologie. — Triton, 1998.

Hortelano S., Alvarez A.M., Bosca L. Nitric oxide induces tyrosine nitration and release of cytochrome C preceding an increase of mitochondrial transmembrane potential in macrophages // FASEB J. — 1999. — Vol. 13. — P. 2311–2317.

Hotchkiss R., Nunnally I., Lindquist S. et al. Hyperthermia protects mice against the lethal effects of endotoxin // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 265. — P. R1447–R1457.

Hotchkiss R.S., Schmeig R.E.Jr., Swanson P.E. et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 3207–3217.

Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 1230–1248.

Howard M., O'Garra A. Biological properties of interleukin 10 // Immunol. Today. — 1992. — Vol. 13. — P. 198–200.

Hsu H., Shu H.B., Pan M.G., Goeddel D.V. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways // Cell. — 1996. — Vol. 84. — P. 299–308.

Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation // Cell. — 1995. — Vol. 81. — P. 495–504.

Humke E.W., Ni J., Dixit V.M. ERICE, a novel FLICE-activatable caspase // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 15702–15707.

Hurlock E.C. Interferons: potential roles in affect // Med. Hypothes. — 2001. — Vol. 56, N 5. — P. 558–566.

Hwang D. Fatty acids and immune responses — a new perspective in searching for clues to mechanism // Ann. Rev. Nutr. — 2000. — Vol. 20. — P. 431–456.

Ibelgaufts H. Lexikon der Zytokine. — München: Medikon Verlag, 1992.

Israels L., Israels E. Apoptosis // The Oncologist. — Aug. 1999. — Vol. 4 (4). — P. 332–339.

Jaattela M., Wissing D., Bauer P.A. et al. Major heat shock protein hsp70 protects tumor cells from tumor necrosis factor cytotoxicity // EMBO J. — 1992. — Vol. 11. — P. 3507–3512.

Jones B.A., Gores S.L. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine // Amer. J. Physiol. — 1997. — Vo1. 273, N 6. Pt.1. — P. 1174–1188.

Jurgensmeier J.M., Xie Z., Deveraux Q. et al. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 4997–5002.

Kanno S., Ishikawa M., Takayanagi M. et al. Exposure to hydrogen peroxide induces cell death via apoptosis in primary cultured mouse hepatocytes // Biol. Pharm. Bull. — 1999. — Vol. 22. — P. 1296–1300.

Kassiotis G., Kollias G. TNF and receptors in organ-specific autoimmune disease: multilayered functioning mirrored in animal models // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107, N 12. — P. 1507–1508.

Katshinski D.M., Boos K., Schindler S.G. et al. Pivotal role of reactive oxygen species as intracellular mediators of hyperthermia-induced apoptosis // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 21094–21098.

Kawasaki M., Kuwano K., Hagimoto N. et al. Protection from lethal apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by acaspase inhibitor // Amer. J. Pathol. — 2000. — Vol. 157. — P. 597–603.

Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Brit. J. Cancer. — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.

Kim Y.M., de Vera M.E., Watkins S.C. et al. Nitric oxide protects cultured rat hepatocytes from tumor necrosis factor-α-induced apoptosis by inducing heat shock protein 70 expression // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 1402–1411.

Kindas-Mügge I., Hammerle A.H., Frohlich I. et al. Granulocytes of critically ill patients spontaneously express the 72 kD heat shock protein // Circ. Shock. — 1993. — Vol. 39. — P. 247–252.

Kindas-Mügge I., Pohl W.R., Zavadova E. et al. Alveolar macrophages of patients with adult respiratory distress syndrome express high levels of heat shock protein 72 mRNA // Shock. — 1996. — Vol. 5. — P. 184–189.

Klosterhalfen B., Hauptmann S., Offner F.A. et al. Induction of heat shock protein 70 by zinc-bis- (DL-hydrogenaspartate) reduces cytokine liberation, apoptosis, and mortality rate in a rat model of LD100 endotoxemia // Shock. — 1997a. — Vol. 7. — P. 254–262.

Klosterhalfen B., Hauptmann S., Tietze L. et al. The influence of heat shock protein 70 induction on hemodynamic variables in a porcine model of recurrent endotoxemia // Shock. — 1997б. — Vol. 7. — P. 358–363.

Klosterhalfen B., Töns C., Hauptmann S. et al. Influence of heat shock protein 70 and metallothionein induction by zinc-bis- (DL-hydrogenaspartate) on the release of inflammatory mediators in a porcine model of recurrent endotoxemia // Biochem. Pharmacol. — 1996. — Vol. 52. — P. 1201–1210.

Kluck R.M., Bossy-Wetzel E., Green D.R., Newmeyer D.D. The release of cytochrome C from mitochondria: A primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 1132–1136.

Kluger M.J., Rudolph K., Soszynski D. et al. Effect of heat stress on LPS-induced fever and tumor necrosis factor // Amer. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. R858–R863.

Ko Y.C., Mukaida N., Ishiyama S. et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections // Infect. Immun. — 1993. — Vol. 61. — P. 1307–1314.

Kol A., Lichtman A.H., Finberg R.W. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 103, N 4. — P. 571–577.

Kopf M., Ramsay A., Brombacher F. et al. Pleiotropic defects of IL-6-deficient mice including early hematopoiesis, T and B cell function, and acute phase responses // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vo1. 762. — P. 308–318.

Kornelisse R.F., Savelkoul H.F., Mulder P.H. et al. Interleukin-10 and soluble tumor necrosis factor receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 173. — P. 1498–1502.

Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vo1. 11, N 1. — P. 88–95.

Kraatz J., Clair L., Bellingham J. et al. Lipopolysaccharide pretreatment produces macrophage endotoxin tolerance via a serum-independent pathway // J. Trauma. — 1998. — Vol. 45(4). — P. 684–691.

Kroemer G. The protooncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis // Nat. Med. — 1997. — Vol. 3. — P. 614–620.

Langub M.C., Koszewski N.J., Turner H.V. et al. Bone resorption and mRNA expression of IL-6 and IL-6 receptor in patients with renal osteodystrophy // Kidney Int. — 1996. — Vol. 50, N 2. — P. 515–520.

Lanks K.W. Modulators of the eukaryotic heat shock response // Exp. Cell Res. — 1986. — Vol. 165. — P. 1–10.

Lappas G.D., Karl I.E., Hotchkiss R.S. Effect of ethanol and sodium arsenite on HSP-72 formation and on survival in a murine endotoxin model // Shock. — 1994. — Vol. 2. — P. 34–39.

Larrick J.W., Wright S.C. Cytotoxic mechanism of tumour necrosis factor-α // FASEB J. — 1990. — Vol. 4. — P. 3215–3223.

Lau S., Patnaik N., Sayen M.R. et al. Simultaneous overexpression of two stress proteins in rat cardiomyocytes and myogenic cells confers protection against ischemia-induced injury // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2287–2294.

Li J., Billiar T.R. The role of nitric oxide in apoptosis // Semin. Perinatol. — 2000. — Vol. 24. — P. 46–50.

Li P.F., Maasch C., Haller H. et al. Requirement for protein kinase C in reactive oxygen species induced apoptosis of vascular smooth muscle cells // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 967–973.

Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al. Cytochrome C and dATP-dependent formation of Apaf-l/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade // Cell. — 1997. — Vol. 91. — P. 479–489.

Liao J.K. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110, N 3. — P. 285–288.

Liaudet L., Soriano F.G., Szabo C. Biology of nitric oxide signaling // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28 (Suppl.). — P. N37–N52.

Liles W.C., Dale D.C., Klebanoff S.J. Glucocorticoids inhibit apoptosis of human neutrophils // Blood. — 1995. — Vol. 86. — P. 3181–3188.

Lin T., Hu J., Wang D. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 2217–2222.

Lindquist S. The heat shock response // Ann. Rev. Biochem. — 1986. — Vol. 55. — P. 1151–1191.

Lindquist S., Craig E.A. The heat-shock proteins // Ann. Rev. Genet. — 1988. — Vol. 22. — P. 316–377.

Lowe S.W., Schmitt E.M., Smith S.W. et al. p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes // Nature. — 1993. — Vol. 362. — P. 847–849.

Mallat Z., Silvestre J.S., Ricousse-Roussanne S.L. et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates ischemia-induced neovascularization in mice hindlimb // Circulation. — 2002. — Vo1. 91, N 5. — P. 441–449.

Mannick J.A. Trauma, sepsis and immune defects // Host Defense Dysfunction in Trauma, Shock and Sepsis: Mechanisms and Therapeutic Approaches / Eds. E. Faist, J.L. Meakins, F.W. Schildberg. — N.Y.: Springer-Verlag, 1993. — P. 15–21.

Mannick J.B., Hausladen A., Liu L. et al. Fas-induced caspase denitrosylation // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 651–654.

Margulis L. Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: Phylogenetic classification of life // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 1071–1076.

Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 1638–1652.

Mastorakos G., Chrousos G.P., Weber J.S. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1690–1694.

McDonnell T.J., Troncoso P., Brisbay S.M. et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6940–6944.

McGittis J.P., Humphreys S., Reid S. Characterization of functional calcitonin gene-related peptide receptors on rat lymphocytes // J. Immunol. — 1991. — Vo1. 147, N 10. — P. 3482–3489.

Medzhitov R., Preston-Hulburrt P., Janeway J.C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. — 1997. — Vo1. 388, N 6640. — P. 394–397.

Mehlen P., Preville X., Chareyron P. et al. Constitutive expression of human hsp27, *Drosophila* hsp27, or human α B-crystallin confers resistance to TNF- and oxidative stress-

induced cytotoxicity in stably transfected murine L929 fibroblasts // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 363–374.

Mestril R., Giordano F.J., Conde A.G. et al. Adenovirus-mediated gene transfer of a heat shock protein 70 (hsp 70i) protects against simulated ischemia // J. Mol. Cell Cardiol. — 1996. — Vol. 28. — P. 2351–2358.

Miller-Graziano C.L., Fink M., Wu J.Y. et al. Mechanisms of altered monocyte prostaglandin E2 production in severely injured patients // Arch. Surg. — 1988. — Vol. 123. — P. 293.

Ming W.J., Bersani L., Mantovani A. Tumour necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes // J. Immunol. — 1987. — Vol. 138. — P. 1468–1474.

Morikawa A., Kato Y., Sugiyama T. et al. Altered expression of constitutive type and inducible type heat shock proteins in response of D-galactosamine-sensitized mice to lipopolysaccharide as an experimental endotoxic shock model // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1998. — Vol. 21. — P. 37–45.

Mosmann T.R., Cherwinsk H., Bjond M.W. et al. Two types of murine helper T-cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // J. Immunol. — 1986. — Vol. 136. — P. 2384.

Muller B., Becker K.L., Schachinger H. et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit [see comments] // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 977–983.

Muzio M., Stockwell B.R., Stennicke H.R. et al. An induced proximity model for caspase-8 activation // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 2926–2930.

Nagata S. Apoptosis by death factor // Cell. — 1997. — Vol. 88. — P. 355–365.

Nagata S., Golstein P. The Fas death factor // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 1449–1456.

Naitoh Y., Fukata J., Tominaga T. et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotropic hormone in conscious, freely-moving rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vo1. 155, N 3. — P. 1459–1463.

Naitoh Y., Fukata J., Tominaga T. et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotropic hormone in conscious, frrely-moving rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 155, N 3. — P. 1459–1463.

Nakano M., Knowlton A.A., Yokoyama T. et al. Tumor necrosis factor-α-induced expression of heat shock protein 72 in adult feline cardiac myocytes // Amer. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. H1231–H1239.

Nakano M., Mann D.L., Knowlton A.A. Blocking the endogenous increase in HSP 72 increases susceptibility to hypoxia and reoxygenation in isolated adult feline cardiocytes // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1523–1531.

Nash P.B., Purner M.B., Leon R.P. et al. Toxoplasma gondii-infected cells are resistant to multiple inducers of apoptosis // J. Immunol. — 1998. — Feb 160. — P. 1824–1830.

Necas E. Obecná patologická fyziologie. — Praha: Karolinum, 2000.

Nicholson D.W., Thornberry N.A. Caspases: Killer proteases // Trends Biochem. Sci. — 1997. — Vol. 22. — P. 299–306.

Nicholson D.W., Thornberry N.A. Apoptosis. Life and death decisions // Science. — 2003. — Jan. 10. — Vol. 299 (5604). — P. 214–215.

Nishimura H., Emoto M., Kimura K. et al. Hsp70 protects macrophages infected with *Salmonella choleraesuis* against TNF-α-induced cell death // Cell Stress Chaperones. — 1997. — Vol. 2. — P. 50–59.

Nishioka K., Hasunuma T., Kato T. et al. Apoptosis in rheumatoid arthritis: a novel pathway in the regulation of synovial tissue // Arthritis Rheum. — 1998. — Vol. 41. — P. 1–9.

Nitsch D.D., Ghilardi N., Muhl H. et al. Apoptosis and expression of inducible nitric oxide synthase are mutually exclusive in renal mesangial cells // Amer. J. Pathol. — 1997. — Vol. 150. — P. 889–900.

Nover L. Heat Shock Response. 1st edn. — Boston: CRC Press, 1991. — 509 p.

Ochoa J.B., Udekwu A.O., Billiar T.R. et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 214. — P. 621–626.

Österreicher J., Skopek J., Navrátil L. et al. Enteral administration of proteinase mixture inhibits development of radiation pneumonitis and lung fibrosis in rats // Int. J. Immunother. — 2000. — Vo1. 16, N 3–4. — P. 45–51.

Otterbein L., Chin B.Y., Otterbein S.L. et al. Mechanism of hemoglobin-induced protection against endotoxemia in rats: a ferritin-independent pathway // Amer. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272. — P. L268–L275.

Otterbein L., Sylvester S.L., Choi A.M. Hemoglobin provides protection against lethal endotoxemia in rats: the role of heme oxygenase-1 // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1995. — Vol. 13. — P. 595–601.

Papthanassoglou E.D.E., Moynihan J.A., Ackerman M.H. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 537–549.

Pasceri V., Chang J., Wiierson J.T., Yeh E.T.H. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs // Circulation. — 2001. — Vo1. 103, N 21. — P. 2531–2537.

Perfettini J.L., Gissot M., Souque P., Ojcius D.M. Modulation of apoptosis during infection with Chlamydia // Methods Enzymol. — 2002. — Vol. 358. — P. 334–344.

Perrin-Wolff M., Bertoglio J., Bressac B. et al. Structure-activity relationships in glucocorticoid-induced apoptosis in T-lymphocytes // Biochem. Pharmacol. — 1994. — Vol. 50. — P. 1103–1110.

Petit P.X., Susin S.A., Zamzami N. et al. Mitochondria and programmed cell death: Back to the future // FEES Lett. — 1996. — Vol. 396. — P. 7–13.

Pfohl M., Schreiber J., Lebich H.M. et al. Upregulation of cholesterol synthesis after acute myocardial infarction — is cholesterol a positive acute phase reactant? // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 142, N 2. — P. 389–393.

Polla B.S., Kantengwa S., Gleich G.J. et al. Spontaneous heat shock protein synthesis by alveolar macrophages in interstitial lung disease associated with phagocytosis of eosinophils // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6. — P. 483–488.

Pomerantz J., Schreiber A.N., Liegeois N.J. et al. The Ink4a tumor suppressor gene product, p19Arf, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53 // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 713–723.

Pruitt J.H., Copeland E.M.I., Moldawer L.L. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome and septic shock // Shock. — 1995. — Vol. 3. — P. 235–251.

Reinhart K., Wiegand-Lohnert C., Grimminger F. et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study [see comments] [published erratum appears in Crit Care Med 1996; 24(9): 1608] // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 733–742.

Rennen H., Boerman O.C., Oyen W.J.G., Corstens F.H.M. Imaging infection/inflammation in the new millennium // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28, N 2. — P. 241–252.

Ribeiro S.P., Villar J., Downey G.P. et al. Effects of the stress response in septic rats and LPS-stimulated alveolar macrophages: evidence for TNF-α posttranslational regulation // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 154. — P. 1843–1850.

Ribeiro S.P., Villar J., Downey G.P. et al. Sodium arsenite induces heat shock protein-72 kilodalton expression in the lungs and protects rats against sepsis // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 922–929.

Ribeiro S.P., Villar J., Slutsky A.S. Induction of the stress response to prevent organ injury // New Horiz. — 1995. — Vol. 3(2). — P. 301–311.

Rittosa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila* // Experientia. — 1962. — Vol. 18. — P. 571–573.

Rock C.S., Coyle S.M., Keogh C.V. et al. // Surgery. — 1992. — Vo1. 112. — P. 467–474.

Roep B.O., Engel N.K., Halteren A.G.S. et al. Modulation of autoimmunity to beta-cell antigens by proteases // Diabetologia. — 2002. — Vo1. 45. — P. 686–692.

Rothwell N.J. // Int. J. Obesity. Met. Dis. — 1993. — Vo1. 17. Suppl. 1. — P. S98–S101.

Rothwell N.J. CNS regulation of thermogenesis // Crit. Rev. Neurobiol. — 1994. — Vo1. 8, N 1–2. — P. 1–10.

Rotonda J., Nicholson D.W., Fazil K.M. et al. The three-dimensional structure of apopain/CPP32, a key mediator of apoptosis // Nat. Struct. Biol. — 1996. — Vol. 3. — P. 619–625.

Ryan A.J., Flanagan S.W., Moseley P.L. et al. Acute heat stress protects rats against endotoxin shock // J. Appl. Physiol. — 1992. — Vol. 73. — P. 1517–1522.

Samali A., Cotter T.G. Heat shock proteins increase resistance to apoptosis // Exp. Cell Res. — 1996. — Vol. 223. — P. 163–170.

Sarih M., Souvannavong V., Adam A. Nitric oxide synthase induces macrophage death by apoptosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 191. — P. 503–508.

Savill J., Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 784–788.

Savill J., Fadok V., Henson P., Haslett C. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis [review] // Immunol. Today. 1993. — Vol. 14. — P. 131–136.

Schmidt J.A., Abdulla E. Down-regulation of IL-lβ biosynthesis by inducers of the heat-shock response // J. Immunol. — 1988. — Vol. 141. — P. 2027–2034.

Schwartzmann R.A., Cidlowski J.A. Glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1994. — Vol. 105. — P. 347–354.

Selleri C., Sato T., Anderson S. et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha suppress both early and late stages of haematopoiesis and induce programmed cell death // J. Cell Phys. — 1995. — Vol. 165. — P. 538–546.

Sharma H.S., Stahl J., Weisensee D. et al. Cytoprotective mechanisms in cultured cardiomyocytes // Mol. Cell Biochem. — 1996. — Vol. 160–161. — P. 217–224.

Sherr C.J. Cancer cell cycles // Science. — 1996. — Vol. 274. — P. 1672–1677.

Simard R., Bernhard W. A heat-sensitive cellular function localized in the nucleolus // J. Cell Biol. — 1967. — Vol. 34. — P. 76–77.

Simonian P.L., Grillot D.A., Nunez G. Bcl-2 and Bel-XL can differentially block chemotherapy-induced cell death // Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 1208–1216.

Singh V.K., Mehrotra S., Narayan P. et al. Modulation of autoimmune diseases by nitric oxide // Immunol. Res. — 2000. — Vol. 22. — P. 1–19.

Smith C.A., Farrah T., Goodwin R.G. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: Activation, costimulation, and death // Cell. — 1994a. — Vol. 76. — P. 959–962.

Smith C.A., Grimes E.A., McCarthy N.J. et al. Multiple gene regulation of apoptosis: significance in immunology and oncology // Curr. Commun. Cell Mol. Biol. — 1994б. — Vol. 8. — P. 43–48.

Snyder Y.M., Guthrie L., Evans G.F. et al. Transcriptional inhibition of endotoxin-induced monokine synthesis following heat shock in murine peritoneal macrophages // J. Leukoc. Biol. — 1992. — Vol. 51. — P. 181–187.

Sugarman B.J., Aggarwal B.B., Hass P.E. et al. Recombinant human tumour necrosis factor-α: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro // Science. — 1985. — Vol. 230. — P. 943–946.

Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 1445–1449.

Stoclet J.C., Fleming I., Gray G. et al. Nitric oxide and endotoxaemia // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. V77–V80.

Strasser A., Huang D.C., Vaux D.L. The role of the bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumourogenesis and resistance to chemotherapy // Biochim. Biophys. Acta. — 1997. — Vol. 1333. — P. F151–F178.

Suter P.M., Suter S., Girardin E. et al. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol. 145. — P. 1016–1022.

Takano M., Arai T., Mokuno Y. et al. Dibutyryl cyclic adenosine monophosphate protects mice against tumor necrosis factor-α-induced hepatocyte apoptosis accompanied by increased heat shock protein 70 expression // Cell Stress Chaperones. — 1998. — Vol. 3. — P. 109–117.

Tartaglia L.A., Goeddel D.V. Two TNF receptors // Immunol. Today. — 1992. — Vol. 13. — P. 151–153.

Thome M., Schneider P., Hofmann K. et al. Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors // Nature. — 1997. — Vol. 386. — P. 517–521.

Thornberry N.A., Lazebnik Y. Caspases: Enemies within // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1312–1316.

Thornberry N.A., Rano T.A., Peterson E.P. et al. A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. Functional relationships established for key mediators of apoptosis // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 17907–17911.

Tilney N.L., Bailey G.L., Morgan A.P. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care // Ann. Surg. — 1973. — Vol. 178. — P. 117–122.

Tissieres A., Mitchell H.K., Tracy V.M. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs // J. Mol. Biol. — 1974. — Vol. 84. — P. 389–398.

Tomasovic S.P., Klostergaard J. Bacterial endotoxin lipopolysaccharide modulates synthesis of the 70 kDa heat stress protein family // Int. J. Hyperthermia. — 1991. — Vol. 7. — P. 643–651.

Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F. et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin // Science. — 1986. — Vol. 234. — P. 470–474.

Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R. et al. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neurogen-doctrinology. — 1997. — Vol. 66, N 1. — P. 54–62.

Tsujimoto Y., Gorham J., Cossman J. et al. The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining // Science. — 1985. — Vol. 229. — P. 1390–1393.

Tsujimoto Y., Shimizu S. Bcl-2 family: Life-or-death switch // FEES Lett. — 2000. — Vol. 466. — P. 6–10.

Uren A.G., Coulson E.J., Vaux D.L. Conservation of baculovirus inhibitor of apoptosis repeat proteins (BIRPs) in viruses, nematodes, vertebrates and yeasts // Trends Biochem. Sci. — 1998. — Vol. 23. — P. 159–162.

Vignola A.M., Chanez P., Polla B.S. et al. Increased expression of heat shock protein 70 on airway cells in asthma and chronic bronchitis // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1995. — Vol. 13. — P. 683–691.

Villar J., Edelson J.D., Post M. et al. Induction of heat stress protein is associated with decreased mortality in an animal model of acute lung injury // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol. 146. — P. 177–181.

Villar J., Ribeiro S.P., Mullen J.B.M. et al. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 914–921.

Vincent J.L., Spapen H., Bakker J. et al. Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 638–642.

Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F. et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 598–605.

Wang J.H., Redmond H.P., Watson R.W. et al. Induction of heat shock protein 72 prevents neutrophil-mediated human endothelial cell necrosis // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130. — P. 1260–1265.

Wartofsky L., Burman K.D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the «euthyroid sick syndrome» // Endocr. Rev. — 1982. — Vo1. 3, N 2. — P. 164–217.

Welch W.J. The mammalian stress response: cell physiology structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease // Physiol. Rev. — 1992. — Vol. 72. — P. 1063–1081.

Welch W.J., Suhan J.P. Morphological study of the mammalian stress response: characterization of changes in cytoplasmic organelles, cytoskeleton, and nucleoli, and appearance of intranuclear actin filaments in rat fibroblasts after heat shock treatment // J. Cell Biol. — 1985. — Vol. 101. — P. 1198–1211.

Wendling D., Racadot E., Wijdlnes J. Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody // J. Rheumatol. — 1993. — Vo1. 20, N 2. — P. 259–262.

Wong H.R., Carcillo I.A., Burckart G. et al. Increased serum nitrite and nitrate concentrations in children with the sepsis syndrome // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 835–842.

Wong H.R., Carcillo J.A., Burckart G. et al. Nitric oxide production in critically ill patients // Arch. Dis. Child. — 1996a. — Vol. 74. — P. 482–489.

Wong H.R., Mannix R.J., Rusnak J.M. et al. The heat-shock response attenuates lipopolysaccharide-mediated apoptosis in cultured sheep pulmonary artery endothelial cells // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1996б. — Vol. 15. — P. 745–751.

Wong H.R., Ryan M., Menendez I.Y. et al. Heat shock protein induction protects human respiratory epithelium against nitric oxide-mediated cytotoxicity // Shock. — 1997. — Vol. 8. — P. 213–218.

Wong H.R., Ryan M., Wispe J.R. Stress response decreases NF-kB nuclear translocation and increases I-kBα expression in A549 cells // J. Clin. Invest. — 1997a. — Vol. 99. — P. 2423–2428.

Wong H.R., Ryan M., Wispe J.R. The heat shock response inhibits inducible nitric oxide synthase gene expression by blocking Ik-B degradation and NF-kB nuclear translocation // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997б. — Vol. 231. — P. 257–263.

Xu Y.X., Ayala A., Chaudry I.C.H. Prolonged immunodepression following trauma and hemorrhagic shock // J. Trauma. — 1998. — Vol. 44. — P. 335–341.

Yamada Y., Endo S., Kasai T. et al. Nuclear matrix protein, tumour necrosis factor-α and nitrite/nitrate levels in patients with multiple organ dysfunction syndrome // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 100. — P. 92–104.

Yang X., Khosravi F.R., Chang H.Y., Baltimore D. Daxx, a novel Fas-binding protein that activates INK and apoptosis // Cell. — 1997. — Vol. 89. — P. 1067–1076.

Yost H.J., Lindquist S. RNA splicing is interrupted by heat shock and is rescued by heat shock protein synthesis // Cell. — 1986. — Vol. 45. — P. 185–193.

Zamora R., Vodovotz Y., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases // Mol. Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 347–373.

Zamzami N., Susin S.A., Marchetti P. et al. Mitochondrial control of nuclear apoptosis // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 183. — P. 1533–1544.

Zeni F., Freeman B., Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25(7). — P. 1095–1100.

Ziegler E.J., Fisher C.J.Jr., Sprung C.L. et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group [see comments] // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 429–436.

Zhang Y.H., Takahashi K., Jiang G.Z. et al. In vivo production of heat shock protein in mouse peritoneal macrophages by administration of lipopolysaccharide // Infect. Immun. — 1994. — Vol. 62. — P. 4140–4144.

Zhon L.J., Zhu X.Z. Reactive oxygen species induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2000. — Vol. 293. — P. 982–988.

Zimmer S., Pollard V., Marshall G.D. et al. The 1996 Moyer Award. Effect of endotoxin on the Thl/Th2 response in humans // J. Burn. Rehabil. — 1996. — Vol. 17(6, Pt l). — P. 491–496.

К главе 3

Arregui L.M., Moyes D.G., Lipman J. et al. Comparison of disease severity scoring systems in septic shock // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19. — P. 1165–1171.

Bertleff M.J.O.E., Bruining H.A. How should multiple organ dysfunction syndrome be assessed? A review of the variations in current scoring systems // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 163. — P. 405–409.

Elebute E.A., Stoner H.B. The grading of sepsis // Brit. J. Surg. — 1983. — Vol. 70. — P. 29–31.

Goris R.J.A., Boekhorst T.P.A., Nuytinek J.K.S. et al. Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation? // Arch. Surg. — 1985. — Vol. 120. — P. 1109–1115.

Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 1638–1652.

Moore F.A., Sauaia A., Moore E.E. et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon // J. Trauma. — 1996. — Vol. 40. — P. 501–512.

Siegel J.H., Cerra F.B., Coleman B. et al. Physiological and metabolic correlations in human sepsis // Surgery. — 1979. — Vol. 86. — P. 163–193.

Stevens L.E. Gauging the severity of surgical sepsis // Arch. Surg. — 1983. — Vol. 118. — P. 1190–1192.

Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction / failure // Intens. Care Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 707–710.

К главе 4

Агаджанян В.В., Кожевников В.С. Иммунология и хирургия в лечении гнойных артритов. — Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1996. — 343 с.

Агаджанян В.В., Пронских А.А., Федоров Ю.С. Лечение больных с политравмой: задачи и проблемы // Актуальные проблемы здравоохранения Сибири. — Ленинск-Кузнецкий, 1998. — С. 4–5.

Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Макшанова Г.П. и др. Стресс-реактивность биологических систем организма у пострадавших с политравмой в зависимости от сроков оперативного лечения // VII съезд травматологов-ортопедов: Материалы конф. — Новосибирск, 2002а. — С. 83–87.

Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Макшанова Г.П. и др. Функциональная активность гранулоцитов периферической крови у пострадавших с политравмой // VII съезд травматологов-ортопедов: Материалы конф. — Новосибирск, 2002б. — С. 301.

Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Петухова О.И., Макшанова Г.П. Динамическая оценка липидного и белкового компонентов липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов при различной тактике хирургического лечения больных в остром периоде политравмы // Сиб. мед. журн. — 2001а. — Т. 16, № 2. — С. 22–24.

Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Федоров Ю.С. и др. Современные представления и перспективы исследований проблемы диагностики, лечения и реабилитации больных с политравмой в регионах Сибири // Современные проблемы травматологии и ортопедии: Материалы науч. конф., посвященной 80-летию ЦИТО им. Н.Н. Приорова. — М., 2001б. — С. 83–87.

Белобородов В.Б. Деэскалационная антибактериальная терапия — концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций // Человек и лекарство. — 2004. — Т. 12, № 5. — С. 297–302.

Белобородов В.Б. Резистентные грамположительные микроорганизмы: Современные возможности и перспективы терапии // Consilium med. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 18–22.

Белобородов В.Б., Митрохин С.Д. Стафилококковые инфекции // Инфекции и антимикроб. тер. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 12–18.

Ефименко Н.А., Базаров А. Антимикробная терапия интраабдоминальных инфекций // Новые мед. технологии. — 2004. — № 6. — С. 32–43.

Ефименко Н.А., Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций // Consilium med. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 23–26.

Зайцев А.А., Карпов О.И., Стрекачев А.Ю. Новые возможности антибактериальной терапии инфекций в хирургической практике // Антибиотики и химиотер. — 2003. — Т. 48. — № 5. — С. 20–24.

Костюченко А.Л., Канючевский А.В. Современные возможности парентерального питания // Вестн. интенсив. тер. — 1998. — № 2. — С. 13–16.

Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. — СПб., 1996. — 330 с.

Кравцов С.А. Интенсивная терапия в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 38 с.

Лейдерман И.Н. Современные аспекты периоперативной нутритивной поддержки // Анест. и реаниматол. — 2000. — № 3. — С. 56–59.

Основы клинического питания: Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания: Пер. с англ. — 2-е изд. — Петрозаводск: Интел Тек, 2004. — 416 с.

Руднов В.А. Особенности антибактериальной терапии госпитальных инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // Consilium med. — 2002. — Экстравыпуск. — С. 6–10.

Светухин А.М., Блатун Л.А. и др. Гликопептиды в лечении инфекций, вызываемых множественно-устойчивыми грамположительными микроорганизмами // Антибиотики и химиотер. — 2004. — Т. 49. — № 2. — С. 29–37.

Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов // Клин. фармакол. и тер. — 2004. — Т. 13, № 2. — С. 16–26.

Сидоренко С.В. Клиническое значение *Pseudomonas aeruginosa* // Клин. фармакол. и тер. — 2003. — Т. 12. — № 2. — С. 12–17.

Сидоренко С.В. Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*: Клиническое значение и этиотропная терапия // Consilium med. — 2004. — Т. 6. — № 1. — С. 46–50.

Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. и др. Рекомендации по оптимизации терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клин. микробиол. антимикроб. тер. — 2002. — № 4(4). — С. 379–390.

Травматическая болезнь / Под ред. И.И. Дерябина, О.С. Насонкина. — Л.: Медицина, 1987. — 303 с.

Хартиг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание: Пер. с нем. — 4-е изд., перераб. и расшир. — М.: Медицина, 1982. — 494 с.

Хачатрян Н.Н., Гарсия-Мартинес Х.С., Ионов С.А. и др. Антибактериальная терапия распространенных перитонитов // Consilium med. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 427–432.

Хорошилов И.Е., Майдан В.А. Состояние организма человека при голодании и критических состояниях // Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под. ред. И.Е. Хорошилова. — СПб.: Нордмедиздат, 2000. — 376 с.

Яковлев С.В. Антибактериальная терапия интраабдоминальных инфекций: логика выбора режима эмпирической терапии // Consilium med. — 2002. — Экстравыпуск. — С. 3–6.

Яковлев С.В. Рациональное применение антибиотиков при респираторных инфекциях в амбулаторной практике. Профилактика развития резистентности // Нов. мед. технологии. — 2004. — № 11. — С. 9–13.

Яковлев С.В., Сидоренко С.В. и др. Антимикробная терапия сепсиса // Инфекции и антимикроб. тер. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 55–60.

Яковлев В.П., Яковлев С.В. Клинико-лабораторное обоснование назначения цефоперазона/сульбактама больным с тяжелыми госпитальными инфекциями // Инфекции и антимикроб. тер. — 2002. — Т. 4, № 5. — С. 13–17.

Agadganian V.V., Pronskich A.A., Kravtsov S.A., Fiodorov J.F. The Treatment of Patients with Polytrauma in Codition of Cpecialised Clinic // Europ. J. Trauma and Emerg. Surg. — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 31.

Agajanian V.V., Kravtsov S.A., Pronskich A.A. et al. Intraoperative autogemotransfusion of critical patients with severe polytrauma // Europ. J. Trauma and Emerg. Surgery. — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 31.

Alexander J.W. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids // Nutrition. — 1998. — Vol. 14. — P. 627–633.

American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines for the use of enteral nutrition // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 1280–1301.

Anderson W.F. Human gene therapy. — Nature, 1998. — N 392. — P. 25–30.

ASPEN Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients // JPEN. — 1993. — Vol. 17 (Suppl.). — P. 5–11.

Badger A.M., Bradbeer J.N., Votta B., Lee J.C., Adams J.L., Griswold D.E. Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1996. — Vol. 279. — P. 1453–1461.

Baue A.E., Durham R., Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SYRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? // Shock. — 1998. — Vol. 10. — P. 79–89.

Bone R.C. Sepsis and its complications: the clinical problem // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 8–11.

Bonten M., Tiel F., Van Der Geest S. et al. Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 328. — P. 209–210.

Braga M., Gianotti L., Vignali A. et al. Artificial nutrition after abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26. — P. 24–30.

Brigham K.L., Canonico A.E., Meyrick B.O. et al. Gene therapy for inflammatory diseases // Prog. Clin. Biol. Res. — 1994. — Vol. 388. — P. 361–365.

Cahill G.F. Starvation in man // Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 5, N 2. — P. 397–415.

Cerra F.B. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support // Surgery. — 1987. — Vol. 101. — P. 1–9.

Chang H.R., Bistrian B. The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury // JPEN. — 1998. — Vol. 22. — P. 156–166.

Cheadle W.G., Pemberton R.M., Robinson D. et al. Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis // J. Trauma. — 1993. — Vol. 35. — P. 844–849.

Coopersmith C.M., O'Donnell D., Gordon J.I. Bcl-2 inhibits ischemia-reperfusion-induced apoptosis in the intestinal epithelium of transgenic mice // Amer. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276. — P. 677–686.

Crystal R.G. The gene as the drug // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 15–17.

Crystal R.G. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success // Science. — 1995. — Vol. 270. — P. 404–410.

Cunningham-Rundles S., Lin D.H. Nutrition and the immune system of the gut // Nutrition. — 1998. — Vol. 14. — P. 573–579.

Daly J.M. Specific nutrients and the immune response: from research to clinical practice // J. Crit. Care Nutr. — 1995. — Vol. 2. — P. 24–29.

Davis J.W., Kaups K. Base deficit in the elderly: a marker of severe injury and death // J. Trauma. — 1998. — Vol. 45. — P. 873–877.

Deitch E.A. Nutritional support of the burn patient // Crit. Care Clin. — 1995. — Vol. 11. — P. 735–750.

Doughty L.A., Patrene K.D., Evans C.H. et al. Constitutive systemic expression of IL-1 Ra or soluble TNF receptor by genetically modified hematopoietic cells suppresses LPS induction of IL-6 and IL-10 // Gene Ther. — 1997. — Vol. 4. — P. 252–257.

Dries D.J. Hypotensive resuscitation // Shock. — 1996. — Vol. 6. — P. 311–316.

Gerard C., Bruyns C., Marchant A. et al. Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia // J. Exp. Med. — 1993. — Vol. 177. — P. 547–550.

Gianotti L., Alexander J.W., Gennari R. et al. Effect of oral glutamine on gut barrier function following thermal injury and immunosuppression // JPEN. — 1995. — Vol. 19. — P. 69–74.

Gianotti L., Alexander J.W., Nelson J.L. et al. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: prospective randomized trials // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 265–672.

Griesenbach U., Scheid P., Hillery E. et al. Antiinflammatory gene therapy directed at the airway epithelium // Gene Ther. — 2000. — Vol. 7. — P. 306–313.

Hackl J.M., Germann R. Guide to parenteral nutrition. — Munchen etc., 1994. — 243 p.

Hedberg A.M., Lairson D.R., Adey L.A. et al. Economic implications of an early postoperative enteral feeding protocol // J. Amer. Diet. Assoc. — 1999. — Vol. 99. — P. 802–807.

Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Knudson C.M. et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162. — P. 4148–4156.

Ivatury R.R., Porter J.M., Havriliak R.D. et al. Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: a prospective, randomized study // J. Trauma. — 1995. — Vol. 39. — P. 128–136.

Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach // Intens. Care Med. — 1998. — Vol. 24. — P. 848–859.

Keel M., Ungethum U., Steckholzer U. et al. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis // Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 3356–3363.

Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K. et al. Nutrition support in clinical practice: review of the published data and recommendations for future research direction // JPEN. — 1997. — Vol. 21. — P. 133–156.

Knowles M.R., Noone P.G., Hohneker K. et al. A double-blind, placebo controlled, dose ranging study to evaluate the safety and biological efficacy of the lipid-DNA complex GR213487B in the nasal epithelium of adult patients with cystic fibrosis // Hum. Gene Ther. — 1998. — Vol. 9. — P. 249–269.

Kollef M.H., Silver P., Murphy D.H. et al. The effect of late onset ventilator associated pneumonia in determining patient mortality // Chest. — 1995. — Vol. 108. — P. 1655–1662.

Kolls J., Peppel K., Silva M., Beutler B. Prolonged and effective blockade of tumor necrosis factor activity through adenovirus-mediated gene transfer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 215–219.

Lin M-T., Saito H., Fukushima R. et al. Route of nutritional supply influences local, systemic, and remote organ responses to intraperitoneal bacterial challenge // Ann. Surg. — 1996. — Vol. 223. — P. 84–93.

MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function // Nutrition. — 2000. — Vol. 16. — P. 606–611.

Mattox K.L., Maningas P.A., Moore E.E. et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension: the USA multicenter trial // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 231. — P. 482–491.

Meakins J.L., Marshall J.C. // Arch Surg. — 1986. — Vol. 121. — P. 197–201.

Mendez G., Jurkovich G.J., Garcia I. et al. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients // J. Trauma. — 1997. — Vol. 42. — P. 933–941.

Moldawer L.L., Edwards P.D., Josephs M. et al. Application of gene therapy to acute inflammatory diseases // Shock. — 1999. — Vol. 12. — P. 83–101.

Montejo J.C. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 1447–1453.

Moore F.A., Feliciano D.V., Andrassy R.J. et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 216. — P. 172–173.

Mora R.J.F. Malnutrition: organ and functional consequences // World. J. Surg. — 1999. — Vol. 23. — P. 530–535.

Morlion B.J., Stehle P., Wachtler P. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double blind, controlled study // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 227. — P. 302–309.

Nardi G., Valentinis U., Proietti A. et al. Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheobronchial tree and antibiotic resistance. A three-year study // Intens. Care Med. — 1993. — Vol. 19. — P. 273–278.

Patini J.F., Escheverri de Pimiento S., Vergara A. et al. Hypocaloric support in critically ill // World. J. Surg. — 1999. — Vol. 23. — P. 553–559.

Raingeaud J., Whitmarsh A.J., Barrett T. et al. MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway // Mol. Cell. Biol. — 1996. — Vol. 16. — P. 1247–1255.

Rincon M., Enslen H., Raingeaud J. et al. Interferon-gamma expression by Th 1 effector T cells mediated by the p38 MAP kinase signaling pathway // Embo J. — 1998. — Vol. 17. — P. 2817–2829.

Rogy M.A., Auffenberg T., Espat N.J. et al. Human tumor necrosis factor receptor (p55) and interleukin-10 gene transfer in the mouse reduces mortality to lethal endotoxemia

and also attenuates local inflammatory responses // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181. — P. 2289–2293.

Shoemaker W.C., Appel P., Kram H.B. et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients // Chest. — 1988. — Vol. 94. — P. 1176–1186.

Skiest D.J., Khan N., Feld R. The role of enteral feeding in gastric colonization: a randomized controlled trial comparing continuous to intermittent enteral feeding in mechanically ventilated patients // Clin. Intens. Care. — 1996. — Vol. 7. — P. 138–143.

Spitz J., Gandgi S., Hecht G. et al. The effect of total parenteral nutrition on gastrointestinal function // Clin. Nutr. — 1993. — Vol. 12 (Suppl. 1). — P. 33–37.

Taylor B.S., Shao L., Gambotto A. et al. Inhibition of cytokine-induced nitric oxide synthase expression by gene transfer of adenoviral I-kappa B-alpha // Surgery. — 1999. — Vol. 126. — P. 142–147.

Unertl K., Ruckdeschel G., Selbmann H.K. et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis // Intens. Care Med. — 1987. — Vol. 13. — P. 106–113.

Van de Craen M.V., Declercq W., den Brande I.V. et al. The proteolytic procaspase activation network: an in vitro analysis // Cell Death. Differ. — 1999. — Vol. 6. — P. 1117–1124.

Varley A.W., Geiszler S.M., Gaynor R.B., Munford R.S. A two-component expression system that responds to inflammatory stimuli in vivo // Nat. Biotechnol. — 1997. — Vol. 15. — P. 1002–1006.

Wanner G.A., Mica L., Wanner-Schmid E. et al. Inhibition of caspase activity prevents CD95-mediated hepatic microvascular perfusion failure and restores Kupffer cell clearance capacity // Faseb. J. — 1999. — Vol. 13. — P. 1239–1248.

Weimann A., Bastian L., Grotz M. et al. The influence of an immune-enchanced enteral diet on systemic inflammatory response syndrome in patients with severe multiple injury // Nutrition. — 1998. — Vol. 14. — P. 165–172.

Zhang H.G., Zhou T., Yang P. et al. Inhibition of tumor necrosis factor alpha decreases inflammation and prolongs adenovirus gene expression in lung and liver // Hum. Gene Ther. — 1998. — Vol. 9. — P. 1875–1884.

К главе 5

Агаджанян В.В. Внутрикостное давление при посттравматических остеомиелитах нижних конечностей // Тяжелые травмы конечностей. — Л., 1976. — С. 116–119.

Агаджанян В.В. Динамика регионарного кровообращения при посттравматических остеомиелитах нижних конечностей в условиях различных методов лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — Прокопьевск, 1979.

Агаджанян В.В. Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительными процессами крупных суставов нижних конечностей: Дис. ... д-ра мед. наук. — Прокопьевск, 1988.

Агаджанян В.В. Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительными процессами крупных суставов нижних конечностей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Пермь, 1988. — 30 с.

Ангельский А.А. Лечение больных посттравматическим остеомиелитом бедренной кости: Дис. ... канд. мед. наук. — Прокопьевск, 1995.

Владыка А.С., Левицкий М.И., Поддубная Л.П., Габриэлян Н.И. Средние молекулы — проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях разной этиологии // Анест. и реаниматол. — 1987. — № 2. — С. 37–42.

Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. — Л., 1956. — 542 с.

Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. — М.: Медицина, 1986. — 235 с.

Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А. Гнойная хирургия: Атлас. — М.: Бином, 2004. — 556 с.

Горячев А.Н. Хирургическая тактика при тяжелых открытых повреждениях нижних конечностей и их инфекционных осложнений: Дис. ... д-ра биол. наук. — Прокопьевск, 1973.

Григоровский В.В. Изменение зон роста бедренной кости при остеомиелите: Экспериментальное исследование // Ортопед. травматол. — 1979. — № 8. — С. 12–14.

Житницкий Р.Е. Терминология и классификация травматического остеомиелита // Клиника, диагностика и лечение травматолого-ортопедических больных. — Иркутск, 1990. — С. 10–15.

Житницкий Р.Е., Виноградов В.Г., Шапурма К.И., Елизов Д.Н. Некоторые новые подходы к хирургическому лечению травматического хронического остеомиелита длинных трубчатых костей // Ортопед. травматол. — 1986. — № 9. — С. 24–27.

Иванов В.А., Кованов В.В. О введении растворов антибиотических веществ в артерию с терапевтическими целями // Хирургия. — 1939. — № 6. — С. 28–31.

Илизаров Г.А., Дегтярев В.Е., Ларионов Н.Е., Трохова В.Г. Оперативные и бескровные способы лечения ложных суставов длинных трубчатых костей при остеомиелите методом компрессионно-дистракционного остеосинтеза // Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии. — Курган, 1972. — С. 135–144.

Илизаров Г.А., Каплунов А.Г., Дегтярев В.Е., Ледяев В.П. Лечение ложных суставов и несросшихся переломов, осложненных гнойной инфекцией методом компрессионно-дистракционного остеосинтеза // Ортопед. травматол. — 1972. — № 11. — С. 10–14.

Каплан А.В., Кириллов Б.П. Лечение огнестрельных ранений тазобедренного сустава // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. — М., 1953. — Т. 17. — С. 303–324.

Каплан А.В., Маркова О.Н. Открытые переломы длинных трубчатых костей, осложненные и неосложненные инфекцией. — Ташкент, 1975. — 194 с.

Каплан А.В., Махсон Н.Е., Мельникова В.М. Гнойная травматология костей и суставов. — М.: Медицина, 1985. — 1985. — 384 с.

Корнилов Н.В., Кулик В.И., Эпштейн Г.Г., Грязнухин Э.Г. Организационные вопросы оказания помощи больным с политравмами // Диагностика и лечение политравм. — Ленинск-Кузнецкий, 1999. — С. 38–39.

Кривенко С.И., Родзин А.А. Наша тактика при гнойно-воспалительных осложнениях диафизарных переломов верхних и нижних конечностей // Диагностика и лечение политравм. — Ленинск-Кузнецкий, 1999. — С. 268–269.

Крюк А.С. Хирургическое лечение поздней стадии хронического остеомиелита. — Минск, 1965.

Кузин М.И., Костюченок Б.М. Раны и раневая инфекция. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.

Клинико-имунологическая диагностика гнойной хирургической инфекции / М.И. Кузин, Б.М. Костюченок, С.М. Белоцкий и др. — М., 1985.

Лезвинский Я.С., Стецула В.И. Влияние стабильной фиксации отломков на течение экспериментального травматического остеомиелита // Ортопед. травматол. — 1989. — № 12. — С. 49–51.

Лидский А.П., Чернавский В.А., Кампельмахер Я.А. // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945. — М., 1953. — Т. 17. — С. 323–328.

Пак В.П. Профилактика гнойных осложнений при открытых диафизарных переломах костей голени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Прокопьевск, 1989.

Привес М.Г. Кровоснабжение длинных трубчатых костей. — Л., 1938. — 246 с.

Пучиньян Д.М., Марков Б.И. Оценка состояния гомеостаза в выборе тактики оперативного лечения больных хроническим остеомиелитом // Ортопед. травматол. — 1989. — № 7. — С. 7–9.

Стецула В.И., Гунько В.И. Циркуляторная концепция патогенеза посттравматического остеомиелита // Ортопед. травматол. — 1990. — № 1. — С. 3–5.

Стецула В.И., Штин В.П. О роли нарушений внутрикостного кровообращения в патогенезе остемиелита // Ортопед. травматол. — 1984. — № 9. — С. 21–25.

Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Руководство по гнойной хирургии. — М.: Медицина, 1984. — 510 с.

Сытин Л.В. Длительные внутриартериальные инфузии антибиотиков в комплексном лечении гнойных осложнений травм нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1976.

Тимаков В.Д., Петровская В.Г. Актуальные проблемы медицинской микробиологии: достижения, задачи, перспективы // Микробиология. — 1977. — № 9. — С. 3–12.

Фадеев Д.И. Осложнения различных методов стабильного остеосинтеза длинных костей при политравме, их лечение и профилактика // Диагностика и лечение политравм. — Ленинск-Кузнецкий, 1999. — С. 279–280.

Хромов Б.М. Острые гнойные хирургические заболевания. — М., 1965. — 318 с.

Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // Вестн. хир. — 1980. — № 9. — С. 62–67.

Biert J., Goris R.J.A. Treatment of extremity injuries in polytraumatized patients: timing of osteosynthesis and other important factors // The integrated approach to trauma care the first 24 hours / Ed. R.J.A. Goris, Trentz). — Berlin: Springer-Verlag, 1995. — P. 219–232.

Giebel G., Muht G., Tscherne H. // Hefte Unfallheikun. — 1981. — Vol. 87. — P. 52–63.

Giebel G., Muht G., Tscherne H. // Hefte Unfallheikun. — 1984. — Vol. 153. — P. 446–452.

Klemm K. Die posttraumatische osteomyelitis. — Stuttgart: Schataner Verlag, 1980. — S. 137.

Knaus W.A., Draper E.A. et al. APACHE II: A severity of disease classification system // Crit. Care Med. — 1985. — Vol. 13. — P. 818–829.

Pessna R., Bottiglieri G., Perruccini G., Faggioli A. Treatment of open femoral fractures // Europ. J. Emergency Surgery and Intensive Care (Abstr. 2nd Europ. Congress of Trauma and Emergency Surg.). — 1997. — Vol. 20, N 3. — P. 62.

Wolff G., Dittman M., Frede K.E. Klinische versorgung des polytraumatisierten: indikationsprijritaten und therapieplan // Chirurg. — 1978. — Bd 49, N 12. — S. 737–744.

К главе 6

Арутюнов А.И. Руководство по нейротравматологии. — М., 1978. — Т. 1. — 584 с.

Бурденко Н.Н., Егоров Б.Г. К вопросу о хирургическом лечении инкапсулированных гнойников мозга // I сессия нейрохирургического совета. 1935 г. — М., 1937. — С. 332–337.

Военная нейрохирургия: Учебник / Под ред. Б.В. Гайдара — СПб., 1998. — 352 с.

Горбачев В.Н. Остемиелит: Метод. рекомендации. — Тюмень, 2000. — 12 с.

Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкина И.В. Иммунология травматической болезни головного мозга. — Ульяновск: Изд-во СВНЦ, 1996. — 258 с.

Гостищев В.К., Омельяновский В.В. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии // Хирургия. — 1997. — № 8. — С. 11–15.

Даценко Б.М., Белов С.Г., Тамм Т.И. Гнойная рана. — Киев: Здоровья, 1985. — 136 с.

Дралюк Н.С. Длительная интракаротидная инфузия в нейрохирургии // Вопр. нейрохир. — 1986. — № 4. — С. 54–57.

Ермеков Ж.М. Инфекционно-воспалительные осложнения черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.

Зильберштейн Х.Н. Механическая травма черепа и головного мозга // Патологическая анатомия нервной системы. — М.: Медгиз, 1962. — Т. 2. — С. 325–360.

Имшенецкая В.Ф. Влияние микробного агента, проницаемости антибиотиков в спинно-мозговую жидкость на эффективность антибиотикотерапии в нейрохирургии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1974.

Исаков Ю.В. Менингит как инфекционное осложнение острого периода при черепно-мозговой травме // Тр. Моск. НИИ скорой помощи. — М., 1977. — Т. 27. — С. 82–84.

Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 568 с.

Леонов В.Г. Посттравматические абсцессы головного мозга: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.

Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М., 1982.

Нуржиков С.Р., Имшенецкая В.Ф. Послеоперационные гнойные осложнения при интракраниальных вмешательствах // Вопр. нейрохирур. — 1996. — № 2. — С. 28–30.

Пашинян Г.А., Касумова С.Ю., Добровольский Г.Ф., Ромодановский П.О. Патоморфология и экспертная оценка повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. — Москва; Ижевск, 1994. — 134 с.

Попов В.Л. Черепно-мозговая травма. — Л.: Медицина, 1988. — 239 с.

Притула И.М. Диагностика и комплексное хирургическое лечение внутричерепных супратенториальных абсцессов с применением активного дренирования: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.

Притула И.М., Ахадов Т.А., Денисова Л.Б. Консервативное лечение абсцессов головного мозга под контролем компьютерной томографии // Вопр. нейрохир. — 1993. — № 1. — С. 39–40.

Сармиенто О. Абсцессы головного мозга у детей (этиопатогенез, дифференцированное лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1990.

Смирнов Л.И. Патологическая анатомия и патогенез травматических заболеваний нервной системы. — М.: Медгиз, 1949. — 203 с.

Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия: Практ. руководство. — М., 2000.

Ткачик И.П. Рациональная антибиотикотерапия госпитальных инфекций в нейрохирургии // Бюл. Укр. ассоциации нейрохир. — 2001.

Amberson J.B. Aspiration bronchopneumonia // Int. Clin. — 1937. — Vol. 3, N 47. — P. 126–138.

Armstrong C.W., Mahall C.G., Miller K.B. et al. Prospective study of catheter replacement and other risk factors for infection of hyperalimentation catheters // Infect. Dis. — 1986. — Vol. 154. — P. 808–816.

Anderson D., Strong A.J., Ingham H.R. et al. Fifteen year review of the mortality of brain abscess // Neurosurgery. — 1981. — Vol. 8. — P. 1–6.

Aoki N. Lumboperitoneal Shunt: Clinical applications, complications, and comparison with ventriculoperitoneal shunt // Neurosurgery. — 1990. — Vol. 26. — P. 998–1004.

Appelbaum E. Meningitis following trauma to the head and face // J.A.M.A. 173. — 1960. — Vol. 173. — P. 1818–1822.

Ariza J., Casanova A., Fernandez-Viladrich P. et al. Etiological agent and primary source of infection in 42 cases of focal intracranial suppuration // J. Clin. Microbiol. — 1986. — Vol. 24. — P. 899–902.

Baltas I., Tsoulfa S., Sakellariou P. et al. Posttraumatic Meningitis: Bacteriology, Hydrocephalus, and Outcome // Neurosurgery. — 1994. — Vol. 35. — P. 422–427.

Bannister G., Williams B., Smith S. Treatment of subdural empyema // J. Neurosurg. — 1981. — Vol. 55. — P. 82–88.

Bartlett J.G., Gorbach S.L. The triple threat of aspiration pneumonia // Chest. — 1975. — Vol. 68. — P. 560–566.

Benezra D., Kiehn T.E., Gold J.W.M. et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures // Amer. J. Med. — 1988. — Vol. 85. — P. 495–498.

Berkow R. Infections of bones and joints // The Merck manual of diagnosis and therapy / Ed. R. Berkow. — 16 ed. — Rahway. — 1992. — P. 1–277.

Bone R.C. The pathogenesis of sepsis // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 457–469.

Bone T.C., Fisher C.J., Clemmer T.P. et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 653–658.

Braakman R., Schouten H.J.A., Blaauw-van Dishoeck M. et al. Megadose steroid in severe head injury: results of a prospective double-blind clinical trial // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 58. — P. 326–330.

Braun S.R., Levin A.B., Clark K.L. Role of corticosteroid in the development of pneumonia in mechanically ventilated head-trauma victims // Crit. Care Med. — 1986. — Vol. 14. — P. 198–201.

Brydon H.L., Hardwidge C. The management of cerebellar abscess since the introduction of CT scanning // Brit. J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 8, N 4. — P. 447–455.

Bullitt E., Lehman R.A. Osteomyelitis of the scull // Surg. Neurol. — 1979. — Vol. 11. — P. 163–166.

Carey M.E., Young H., Mathis J.L. et al. A bacteriological study of craniocerebral missile wounds from Vietnam // J. Neurosurg. — 1971. — Vol. 34. — P. 145–154.

Chan K.H., Mann K.S. Prolonged therapeutic external ventricular drainage: A prospective study // Neurosurgery. — 1988. — Vol. 23. — P. 436–438.

Chastre J., Fagon J.-Y., Soler P. et al. Diagnosis of nosoco-mial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: Comparison of the usefulness of bron-choalveolar lavage and the protected specimen brush // Amer. J. Med. — 1988. — Vol. 85.

Clark W.C., Muhlbauer M.S., Lowrey R. et al. Complications of intracranial pressure monitoring in trauma patients // Neurosurgery. — 1989. — Vol. 25. — P. 20–24.

Clissold S.P., Todd P.A., Campoli-Richards D.M. Imipien/cilastin: areview of its antibacterial activity, pharmacokinetic, properties and therapevtic efficacy // Drugs. — 1987. — Vol. 33. — P. 183–241.

Cobb D.K., High K.P., Sawyer R.G. et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1062–1068.

Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V. et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1986. — Vol. 133. — P. 792–796.

Craven D.E., Steger K.A. Nosocomial pneumonia in the intubated patient // Infect. Dis. Clin. North. Amer. — 1989. — Vol. 3. — P. 843–866.

Culver G.A., Makel H.P., Beecher H.K. Frequency of aspiration of gastric contents by the lungs during anesthesia // Ann. Surg. — 1951. — Vol. 133. — P. 289–292.

Dagi T.F., Meyer F.B., Poletti C.A. The incidence and prevention of meningitis after basilar skull fracture // Amer. J. Emerg. Med. — 1983. — Vol. 1. — P. 295–298.

DeMaria E.J., Reichman W., Kenney P.R. et al. Septic complications of corticosteroid administration after central nervous system trauma // Ann. Surg. — 1985. — Vol. 202. — P. 248–252.

Deppe S.A., Kelly J.W., Thoi L.L. et al. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trach Care closed-suction versn open-suction system: Prospective, randomized study // Crit. Care Med. — 1990. — Vol. 18. — P. 1389–1390.

Driks M.R., Craven D.E., Celli B.R. et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: The role of gastric colonization // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1376–1382.

Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J. et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 21–28.

Eykyn S.J., Gransden W.R., Phillips I. The causative organisms of septicaemia and the epidemiology // J. Antimicrob Chemother. — 1990. — Vol. 25, suppl C. — P. 41–58.

Feely T.W., Du Moulin G.C., Hedley-Whyte J. et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients // New Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 293. — P. 471–475.

Flaherty J., Nathan C., Kabins S.A. et al. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit // J. Infect. Dis. — 1990. — Vol. 162. — P. 1393–1397.

Fukui M.B., Williams R.L., Mudigonda S. CT and MR-imaging features of pyogenic ventriculitis // Amer. J. Neuroradiol. — 2001. — Vol. 22(8). — P. 1510–1516.

Forward K.R., Fewer D., Stiver H.G. Cerebrospinal fluid shunt infections: A review of 35 infections in 32 patients // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 59. — P. 389–394.

Galpin J.E., Chow A.W., Bayer A.S. et al. Sepsis associated with decubitus ulcers // Amer. J. Med. — 1976. — Vol. 61. — P. 346–350.

Garibaldi R.A. Hospital-acquired urinary tract infections: Epidemiology and prevention // Prevention and Control of Nosocomial Infections / Ed. R.P. Wenzel. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. — P. 335–343.

Geraghty J., Feely M. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery // J. Neurosurg. — 1984. — Vol. 60. — P. 724–726.

George D.L. Epidemiology of nosocomial ventilator-associated pneumonia // Infect. Control Hasp. Epidemiol. — 1993. — Vol. 14. — P. 163–169.

Greenberg M.S. // Handbook neurosurg. — 1997. — Vol. 1. — 964 p.

Goldmann D.A., Pier G.B. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization // Clin. Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 6. — P. 176–192.

Goodman S.J., Cahar L., Chow A.W. Subgaleal abcess: A preventable complication of scalp trauma // West J. Med. — 1977. — Vol. 127. — P. 169–172.

Gorse G.J. Management of posttraumatic and postoperative meningitis // Infect. Surg. — 1985. — Vol. 4. — P. 740–746.

Greenfield S., Teres D., Bushness L.S. et al. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52. — P. 2934–2940.

Grusakiewicz J., Doron Y., Peyser E. Brain abscess and its surgical management // Surg. Neurol. — 1982. — Vol. 18, N 1. — P. 7–18.

Haines D.E., Harkey H.L., Al-Mefty O. The «subdural» space: A new look at an outdated concept // Neurosurgery. — 1993. — Vol. 32. — P. 111–120.

Haley R.W., Hooton T.M., Culver D.H. et al. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975–1976: Estimated frequency by selected characteristics of patients // Amer. J. Med. — 1981. — Vol. 70. — P. 947–959.

Hall B.B., Fitzgerald R.H., Rosenblatt J.E. Anaerobic osteomyelitis // J. Bone Joint. Surg. Amer. — 1983. — Vol. 65(1). — P. 30–35.

Hand W.L., Sanford J.P. Posttraumatic bacterial meningitis // Ann. Intern. Med. — 1970. — Vol. 72. — P. 869–874.

Hardman J. Cerebrospinal trauma // Textbook of Neuropathology / Ed. R. Davis. — Williams and Wilkins, 1991. — P. 962–1003.

Harris R.L., Musher D.M., Bloom K. et al. Manifestation of sepsis // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1895–1906.

Heiber J.P., Nelson J.D. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297. — P. 410–413.

Helling T.S., Evans L.L., Fowler D.L. et al. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury // Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 1547–1551.

Holmin S., Soderlund J., Biberfeld P., Mathiesen T. Intracerebral inflammation after humsn brain contusion // Neurosurgery. — 1998. — Vol. 42. — P. 291–299.

Hsieh A-H., Bishop M.J., Kubilis P.S. et al. Pneumonia following closed head injury // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol. 146. — P. 290–294.

Ingham J.R., Selkon J.B., Roxby C.M. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: Chemotherapeuteutic role of metronidazole // Brit. Med. J. — 1977. — Vol. 2. — P. 991–993.

James H.E., Walsh J.W., Wilson J.D. et al. Prospective randomized study of therapy in cerebrospinal fluid shunt infection // Neurosurgery. — 1980. — Vol. 7. — P. 459–463.

Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P. Changing laryn-geal bacterial flora of hospitalized patients: Emergence of Gram-negative bacilli // New Engl. J. Med. — 1969. — Vol. 281. — P. 1137–1140.

Kala M. Aspiration or extirpation in cerebral abscess surgery? // Neurosurg. Rev. — 1993. — Vol. 16(2). — P. 121–124.

Kaufman B.A., McLone D.G. Ifections of cerebrospinal fluid shunts // Infections of the Central Nervous System / Eds W.M. Scheld, R.J. Whitley, D.T. Durack. — N.Y.: Raven Press, 1991. — P. 561–585.

Kaufman B.A., Tunkel A.R., Prior J.C. et al. Meningitis in the neurosurgical patient // Infect. Dis. Clin. North. Amer. — 1990. — Vol. 4. — P. 677–701.

King R. Osteomyelitis // Med. J. — 2001. — Vol. 2, N 4. April.

Klastersky J., Carpentier-Meunier F., Kahan-Coppens L. et al. Endotracheally administered antibiotics for gram-negative bronchopneumonia // Chest. — 1979. — Vol. 75. — P. 586–591.

Klastersky J., Huysmans E., Weerts D. et al. Endotrache-ally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: A double-blind study // Chest. — 1974. — Vol. 65. — P. 650–654.

Levison M.E., Mangura C.T., Lorber B. et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess // Ann. Intern. Med. — 1983. — Vol. 98. — P. 466–471.

Maciver I.N., Frew I.J.C., Matheson J.G. The role of respiratory insufficiency in the mortality of severe head injuries // Lancet. — 1958. — Vol. 1. — P. 390–393.

Mahmood A., Abad R.M., Updegrove Sh. Brain abscess treated by continuous antibiotic perfusion: technical note // Neurol. Res. — 1993. — Vol. 15(l). — P. 63–67.

Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infections // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 296. — P. 1305–1309.

Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A. et al. Ventriculostomy-related infections: A prospective epidemiologic study // New Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 310. — P. 553–559.

Mendelow A.D., Crawford P.J. Meningitis // Head injury / Eds P. Reilly, R. Bullock. — Chapman & Holl Medical, 1997. — P. 84.

Mendelson C.L. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1946. — Vol. 52. — P. 191–205.

Mollman H.D., Haines S.J. Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection: A case-control study // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 64. — P. 902–906.

Narotam P.K., Van Dellen J.R., du Trevan M.D. et al. Operative sepsis in neurosurgery: a method of classifying surgical cases // Neurosurgery. — 1994. — Vol. 34(30). — P. 409–415.

Nielsen H., Gyldensted C., Harmsen A. Cerebral abscess: Aetiology and pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment-a review of 200 cases from 1935–1976 // Acta Neurol. Scand. — 1982. — Vol. 65. — P. 609–622.

Noetzel M.J., Baker R.P. Shunt fluid examination: Risks and benefits in the evaluation of shunt malfunction and infection // J. Neurosurg. — 1984. — Vol. 61. — P. 328–332.

Oldendorf W.H. Blood-brain barrier permeability to drugs // Ann. Rev. Pharmacol. — 1974. — Vol. 4. — P. 239–248.

Oldendorf W.H. Permeability of the blood-brain barrier // The Nervous System / Ed. D.B. Tower. — N.Y.: Raven Press, 1975. — Vol. 1. — P. 279–289.

Parrillo J.E., Parker M.M., Natanson C. et al. Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 113. — P. 227–242.

Patir R., Sood S., Bhatia R. Post-traumatic brain abscess: experience of 36 patients // Brit. J. Neurosurg. — 1995. — Vol. 9(l). — P. 29–35.

Pencek T.L., Burchiel K.J. Delayed brain absceess related to a retained foreiqn body with culture of Clostridium bifermentans // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 64. — P. 813–815.

Pennington J.E. Hospital-acquired pneumonia // Prevention and Control of Nosocomial Infections / Ed. R.P. Wenzel. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. — P. 321–334.

Raad I.I., Bodey G.P. Infections complications of indwelling vascular catheters // Clin Infect. Dis. — 1992. — Vol. 15. — P. 197–210.

Raaf J. Posttraumatic cerebrospinal fluid leaks // Arch. Surg. — 1967. — Vol. 95. — P. 648–651.

Rail D.P., Stabenau J.R., Zubrud C.G. Distribution of drugs between blood and CSF: General methodology and effects of pH gradients // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1959. — Vol. 125. — P. 185–195.

Razzouk A., Collins N., Zirkle T. Chronic extensive necrotizing abscess of the scalp // Ann. Plast. Surg. — 1988. — Vol. 20. — P. 124–127.

Reuler J.B., Cooney T.G. The pressure sore: Pathophysiology and principles of management // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 94. — P. 661–666.

Rish B.L., Caveness W.F., Dillon J.D. et al. Analysis of brain abscess after penetrating craniocerebral injuries in Vietnam // Neurosurgery. — 1981. — Vol. 9. — P. 535–541.

Rowland L.P. Brain abscess // Merritts textbook of neurology. — Baltimore; Tokyo: Williams and Wilkins, 1995. — P. 136–142.

Samson D.S., Clark K. A current review of brain abscess // Amer. J. Med. — 1973. — Vol. 54.

Sanford J.P., Gilbert D.N., Gelberding J.L. et al. Guide to antimicujdial therpy. — 26-edit. — N.Y.: Elsevier, 1996. — 112 p.

Savitz M.H., Katz S.S. Prevention of primary wound infection in neurosurgical patients: A 10-year study // Neurosurgery. — 1986. — Vol. 18. — P. 685–688.

Scheld W.M., Mandell G.L. Nosocomial pneumonia: Pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy // Rev. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 13, suppl. 9. — P. 743–751.

Schoenbaum S.C., Gardner P., Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: Epidemiology, clinical manifestations, and therapy // J. Infect. Dis. — 1975. — Vol. 131. — P. 543–552.

Selkow J.B., Barling R.W.A. The cerebrospinal fluid penetration of antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. — 1978. — Vol. 4. — P. 204–227.

Septimus E.J. Nosocomial bacterial pneumonias // Semin. Res. Infect. — 1989. — Vol. 4. — P. 245–252.

Shapiro M. Prophylaxis in otolaryngologic surgery and neurosyrgery: A critical review // Rev. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 13 (Suppl. 10). — P. 858–868.

Simberkoff M.S. Moldover N.H., Rahal J.J.Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids / Lab. Clin. Med. — 1980. — Vol. 96. — P. 362–372.

Smith R.W., Alksne J.F. Infections complicating the use of external ventriculostomy // J. Neurosurg. — 1976. — Vol. 44. — P. 567–570.

Stamm W.E., Martin S.M., Bennett J.V. Epidemiology of nosocomial infections due to gram-negative bacilli: Aspects relevant to the development and use of vaccines // J. Infect. Dis. — 1977. — Vol. 136 (Suppl.). — P. 151–160.

Stephanov S. Surgical treatment of brain abscess // Neurosurgery. — 1988. — Vol. 22. — P. 724–730.

Swartz M.N., Dodge P.R. Bacterial meningitis — a review of selected aspects // New Engl. J. Med. — 1965. — Vol. 272.

Takeshita M., Kagawa M., Izawa M., Takakura K. Current treatment strategies and factors influencing outcome in patients with bacterial brain abscess // Acta Neurochir. — 1998. — Vol. 140, N 12. — P. 1263–1270.

Teabeaut J.R.I.I. Aspiration of gastric contents: An experimental study // Amer. J. Pathol. — 1952. — Vol. 28. — P. 51–67.

Torres A., Aznar R., Gatell J.M. et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 142. — P. 523–528.

Valenti W.M., Hall C.B., Douglas R.G.Jr. et al. Nosocomial viral infections: I. Epidemiology and significance // Infect. Control. — 1979. — Vol. 1. — P. 33–37.

Van der Heever C., van de Merwe D. Management of depressed skull fractures: selective conservative management of non-missile injuries // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 71. — P. 186.

Venes J.L. Infections of CSF shunt and intracranial pressure monitoring devices // Infect. Dis. Clin. North. Amer. — 1989. — Vol. 3. — P. 289–299.

Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic N sepsis // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 659–665.

Villinger A. et al. Pathophysiological aspects of cerebral sinus venous thrombosis // J. Neuroradiol. — 1994. — Vol. 21(2). — P. 72–80.

Wada T., Kuroda K., Yoshida Y., Moriguchi T. et al. A case of posttraumatic severe ventriculitis treated intraventricular // No Shinkei Geka. — 2002. — Vol. 28(8). — P. 737–743.

Walters B.C., Hoffman H.J., Hendrick E.B. et al. Cerebrospinal fluid shunt infection: Influences on initial management and subsequent outcome // J. Neurosurg. — 1984. — Vol. 60. — P. 1014–1021.

Webster J.E., Schneider R.C., Lofstrom J.E. Observations on early type of brain abscess following penetrating wounds of the brain // J. Neurosurg. — 1946. — Vol. 3. — P. 7–14.

Wiley J.F. II, Sugarman J.M., Bell L.M. Subgaleal abscess: An unusual presentation // Ann. Emerg. Med. — 1989. — Vol. 18. — P. 785–787.

Wing E.J., Norden C.W., Shadduck R.K. et al. Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis // Arch. Intern. Med. — 1979. — Vol. 139. — P. 482–483.

Wong V.K., Wright H.T.Jr., Ross L.A. et al. Imipenem / cilastatin treatment of bacterial meningitis in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1991. — Vol. 10. — P. 122–125.

Working Party Report Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after bead injury: Infection in Neurosurger Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy // Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 1547–1551.

Wyler A.R., Kelly W.A. Use antibiotics with external ventriculostomies // J. Neurosurg. — 1972. — Vol. 37. — P. 185–187.

Wynne J.W., Modell J.H. Respiratory aspiration of stomach contents // Ann. Intern. Med. — 1977. — Vol. 87. — P. 466–474.

Yang S.Y., Zhao C.S. Review of 140 patients with brain abscess // Surg. Neurol. — 1993. — Vol. 39, N 4. — P. 290–296.

Yim C.W., Flynn N.M., Fitzgerald F.T. Penetration of oral doxycycline into the CSF of patients with latent or neurosyphilis // Antimicrob. Agents Chemother. — 1985. — Vol. 28. — P. 347–348.

Young R.F., Lawner P.M. Perioperative antibiotic prophylaxis the prevention of postoperative neurosurgical infections: A randomized clinical trial // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 66. — P. 701–705.

К главе 7

Альперович Б.И., Казанцев Н.И. Устройство для дренирования брюшной полости // Вестн. хир. — 1995. — № 3–4. — С. 94.

Афендулов С.А., Бегежанов Б.А. Ошибки в лечении травматического перитонита // Первый Московский международный конгресс хирургов. — М., 1995. — С. 103–104.

Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н. Хирургическое лечение инфекционных осложнений повреждений груди и живота. — СПб.: Logos, 1997. — 224 с.

Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., Трофимов В.М., Шалаев С.А., Ищенко Б.И. Неотложная хирургия груди и живота: Руководство для врачей / Под ред. Л.Н. Бисенкова, П.Н. Зубарева. — СПб.: Гиппократ, 2002. — 512 с.

Брюсов П.Г., Ревской А.К., Курицын А.Н. Огнестрельный перитонит // Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита: Сб. науч. тр. — СПб., 1995. — С. 19–20.

Брюсов П.Г., Ефименко Н.А., Розанов В.Е. Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической сочетанной травме // Вестн. хир. — 2001. № 1. — С. 43–47.

Бэлк Р. Патофизиология септического шока // Вестн. хир. — 1997. — № 4. — С. 140–145.

Васютков В.Я., Мурашева З.М. Панкреатит, обусловленный травмой поджелудочной железы // Первый Московский международный конгресс хирургов. — М., 1995. — С. 218–219.

Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Вахрунин А.А. и др. Современная хирургическая тактика ведения больных с тупой травмой живота с повреждением поджелудочной железы // Здоровье в Сибири: Четверть века науч., труд. и просветит. деятельности: Сб. ст. — Красноярск, 2000. — С. 35–36.

Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чевокин А.Ю. Лечение повреждений внепеченочных желчных протоков, полученных при лапароскопической холецистэктомии // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 51–53.

Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему // Вестн. интенсивной терапии. — 1997. — Прил. — С. 10–16.

Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 416 с.

Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.П. Перитонит. — М., Медицина, 1992. — 224 с.

Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. — Новосибирск: Наука, 2000. — 314 с.

Гринберг А.А. Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей). — М.: Триада-Х, 2000. — 496 с.

Гринев М.В., Негрей В.А., Громов М.И. Абдоминальный сепсис (по материалам «круглого стола») // Вестн. хир. — 1998. — № 3. — С. 98–102.

Ерамишанцев А.К., Молитвославов А.Б., Филин А.В. Травматические повреждения поджелудочной железы // Хирургия. — 1994. — № 4. — С. 13–17.

Козлов В.А., Иванов В.В., Овчинников В.И., Столин А.В. Принципы хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки, осложненных перитонитом // Первый Московский международный конгресс хирургов. — М., 1995. — С. 91–93.

Красильников А.П. Справочник по антисептике. — Минск, 1995. — 367 с.

Кузин М.И., Дадвани С.А., Сорокина М.И. Лечение распространенного гнойного перитонита с полиорганной недостаточностью // Первый Московский международный конгресс хирургов. — М., 1995 — С. 6–7.

Куликов Л.К., Зайчук И.П., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Результаты лечения послеоперационных несформированных кишечных свищей, осложненных перитонитом // Хирургия перитонита, панкреонекроза, несформированных кишечных свищей: Сб. науч. ст. — Иркутск, 1994. — С. 228–232.

Мариев А.И., Ревской А.К. Хирургия травм печени. — Томск, 1993. — 141 с.

Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.В., Щастный А.Т. Распространенный перитонит: Основы комплексного лечения. — М.: Триада-Х, 1998. — 144 с.

Нестеренко Ю.А., Михайлусов С.В., Аввакумов А.Г. Ультразвук в диагностике и лечении острого калькулезного холецистита // Острые заболевания и повреждения органов брюшной полости: Сб. науч. тр. — М., 1996. — С. 50–51.

Ревской А.К., Люфинг А.А., Войновский Е.А., Клипак В.М. Огнестрельные ранения живота и таза: Руководство. — М.: Медицина, 2000. — 320 с.

Репин В.Н., Калинина Е.Н., Купцова Н.М. Лапаростомия и изоляция неустраненного источника при разлитом перитоните // Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита: Сб. науч. тр. — СПб., 1995. — С. 136–137.

Родионов В.В., Ницэ А.Л. Перитонит как осложнение острого деструктивного холецистита // Вестн. хир. — 1994. — № 7–12. — С. 136–139.

Рудаков А.А., Дуберман Б.Л. Панкреатическая инфекция // Анн. хир. гепат. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 94–99.

Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Комплексное лечение больных панкреонекрозом // Анн. хир. — 1999. — № 1. — С. 18–22.

Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы // Рос. мед. вестн. — 2000. — № 3. — С. 4–8.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // Анн. хир. — 1996. — № 2. — С. 25–29.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. и др. Хирургическое лечение распространенного панкреонекроза // Анн. хир. — 1998. — № 1. — С. 34–39.

Фадеева Т.В. Закономерности микробиальной контаминации при гнойном перитоните и механизмы эффективности регионарного протеолиза иммобилизованными протеиназами: Дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 1998. — 118 с.

Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Каракин А.В. и др. Состояние барьерной функции брюшины и ЖКТ при распространенном перитоните // Анн. хир. — 1997. — № 5. — С. 29–32.

Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений: Руководство. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 432 с.

Шалимов С.А., Радзиховский М.Е., Нечитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. — Киев, 1990. — 285 с.

Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Горский В.А., Владимиров В.Г. Гнойный перитонит. — М., 1993. — 144 с.

Abrams G.D., Bauer H., Sprinz H. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum // Lab. Invest. — 1963. — Vol. 12. — P. 155–364.

Alexander J.W. Nutrition and translocation // JPEN. — 1990. — Vol. 14. — P. 170.

Alexander J.W., Boyce S.T., Babcock G.F. The process of microbial translocation // Ann. Surg. — 1990. — Vol. 211. — P. 496–512.

Ambrose N.S., Johnson M., Burdon D.W. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery // Brit. J. Surg. — 1984. — Vol. 71. — P. 623–625.

Antonelly M. Sepsis and septic shock: pro-inflammatory or anti-inflammatory state? // J. Chemotherapy. — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 536–541.

Barie P.S. Management of complicated intra-abdominal infections // J. Chemotherapy. — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 464–478.

Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // Infect. Immun. — 1979. — Vol. 23. — P. 403–411.

Bland P.W., Warren L.G. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine. 1. Kinetics, antigen specificity and blocking by anti-Ia antisera // Immunology. — 1987. — Vol. 58. — P. 1–7.

Bland P.W., Warren L.G. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine. 2. Selective induction of suppressor T-cells // Immunology. — 1987. — Vol. 58. — P. 9–14.

Carrico C.J., Meakins J.L., Marshall J.C. Multiple organ failure syndrome: the gastrointestinal tract: the motor of MOF? // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121. — P. 196–208.

Coffey J.A.Jr., Milchoan R.A., Abdullah A. Bombesin inhibits bacterial translocation from the gut in burned rats // Surg. Forum. — 1988. — Vol. 39. — P. 109–110.

Cook D., Guyatt G., Marshall J. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 791–797.

D'Amico D., Cillo U. Impact of sever infections on the outcome of major liver surgery: a pathophysiology and clinical analysis // J. Chemotherapy. — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 573–578.

D'Egidio A., Schein M. Surgical strategies in the treatment of pancreatic necrosis and infection // Brit. J. Surg. — 1991. — Vol. 78. — P. 133–137.

Deitch E.A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 216. — P. 117–134.

Deitch E.A. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man // Arch. Surg. — 1989. — Vol. 124. — P. 699–701.

Deitch E.A., Winterton J., Li M. The gut as a portal of entry for bacteraemia: the role of protein-malnutrition // Ann. Surg. — 1987. — Vol. 205. — P. 681–692.

Drisk M.R., Craven M.E., Celli B.R. Nosocomial pneumonia in intubated patient given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1376–1382.

Eddleston J.M., Vohra A., Scott P. A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate- or ranitidine-treated intensive care patients // Crit. Care Med. — 1993. — Vol. 21. — P. 1491–1496.

Elia M., Goren A., Berens R. Effect of total starvation and very-low-calorie diets on intestinal permeability in man // Clin. Sci. — 1987. — Vol. 73. — P. 205–210.

Fine J., Frank E.D., Ravin H.A. The bacterial factor in traumatic shock // New Engl. J. Med. — 1959. — Vol. 260. — P. 214–220.

Fine J., Frank H., Schweinburg F.B. The bacterial factor in traumatic shock // Ann. NY Acad. Sci. — 1952. — Vol. 55. — P. 429–445.

Foitzic T., Klar E., Buhr H. et al. Improved survival in acute necrotizing pancreatitis despite limiting the indications for surgical debridement // Europ. J. Surg. — 1994. — Vol. 161. — P. 187–192.

Fritsch A., Funovics J., Orthner E., Wagner M. Liver trauma // Chirurg. — 1985. — Vol. 56. — P. 198–202.

Janossy G., Tidman N., Selby W.S. Human T-lymphocytes of inducer and suppressor type occupy different microenvironments // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 81–84.

Gommersall C.D., Joint G.M., Freebairn R.C. Resurscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomised, controlled trial // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 607–614.

Koyoma S., Podolsky D.K. Differential expression of transforming growth factors α and β in rat intestinal epithelial cells // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 83. — P. 1768–1773.

Leigh R., Marsh M., Crowe P. Studies of intestinal lymphoid tissue IX. Dose-dependent, gluten-induced lymphoid infiltration of celiac jejunal epithelium // Scand. J. Gastro. — 1985. — Vol. 20. — P. 715–719.

Lingnau W., Berger J., Javorsky F. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial // J. Trauma. — 1997. — Vol. 42. — P. 687–694.

References

Liu L.M., MacPherson G.G. Antigen acquisition by dendritic cells: intestinal dendritic cells acquire antigen administered orally and can prime naпve T cells in vivo // J. Exp. Med. — 1993. — Vol. 177. — P. 1299–1307.

Mackowiak P.A. The normal microbial flora // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 83–93.

Mayer L., Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man // J. Exp. Med. — 1987. — Vol. 166. — P. 1471–1483.

Maxton D.G., Menzies I.S., Slavin B. Small intestinal function during enteral feeding and starvation in man // Clin. Sci. — 1989. — Vol. 77. — P. 401–406.

McCartney A.C., Banks J.G., Clements G.B. Endotoxaemia in sepsis chock: clinical and post-mortem correlations // Int. Care Med. — 1983. — Vol. 9. — P. 117–122.

McDonald W.S., Sharp C.W., Deitch E.A. Immediate enteral feeding in burn patients is safe and effective // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 213. — P. 177–183.

Messori A., Trippoli S., Vaiani M. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials // Brit. Med. J. — 2000. — Vol. 321. — P. 1103–1106.

Moore W.E.C., Holdeman L.V. Discussion of current bacteriological investigations of the relationships between intestinal flora, diet and colon cancer // Cancer. Res. — 1975. — Vol. 35. — P. 3418–3420.

Nathens A.B., Marshall J.C. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134. — P. 170–176.

Novelli A. Antimicrobial prophylaxis in surgery // J. Chemother. — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 565–573.

Radema S.A., Van Deventer S.J.H., Serami A. Interleukin-1 is expressed predominately by enterocytes in experimental colitis // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 1180–1186.

Ravin H.A., Rowley D., Jenkins C. On the absorption of bacterial endotoxin from the gastrointestinal tract of the normal and shocked animal // J. Exp. Med. — 1960. — P. 783–792.

Reynolds J.V., Murchan P., Redmond H.P. Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: association with bacterial translocation // Brit. J. Surg. — 1995. — Vol. 82. — P. 534–538.

Reynolds J.V., O'Farrelly C., Feighery C. Impaired gut barrier Function in protein malnourished patients // Brit. J. Surg. — 1996. — Vol. 83. — P. 1288–1291.

Sedman P.S., MacFie J., Sager P. The prevalence of gut translocation in humans // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 643–649.

Shirota K., LeDuy L., Yuan S. Interleukin-6 and its receptor are expressed in human intestinal epithelial cells // Virchow's Arch. B. Cell. Path. — 1990. — Vol. 58. — P. 303–308.

Slocum M.M., Sittig K.M., Specian R.D. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation // Amer. Surg. — 1992. — Vol. 58. — P. 305–310.

Wells C.W., Maddaus M.A., Simmons R.L. The role of the macrophage in the translocation of intestinal bacteria // Arch. Surg. — 1987. — Vol. 122. — P. 48–53.

Widdison A.L., Karanjia N.D. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis // Brit. J. Surg. — 1993. — Vol. 80. — P. 148–154.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ 7

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ 9

ВВЕДЕНИЕ 10

Глава 1
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ 13

1.1. Историческая перспектива 13
1.2. Терминология и концептуальные проблемы 15
1.3. Инфекция, сепсис и септический шок 17
1.4. Внутригоспитальная инфекция 28
1.5. Системная воспалительная реакция и синдром полиорганной дисфункции после политравмы 31

Глава 2
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ 43

2.1. Экзогенные и эндогенные факторы как причина воспаления . . . 43
2.2. Молекулярные механизмы 71
2.3. Иммунопатогенез 106

Глава 3
СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ СЕПСИСА И ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ 119

3.1. Оценка тяжести сепсиса 119
3.2. Оценка органной недостаточности 120
3.3. Классификация степени тяжести физиологических изменений . . . 121

Глава 4
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПОДХОДЫ 123

4.1. Профилактика органного повреждения и СПОД 123
4.2. Острое повреждение легких 134
4.3. Стратегии антимикробной терапии и антибиотикорезистентность 152
4.4. Нутритивная поддержка в критических состояниях 164
4.5. Новые концепции и средства иммунотерапии 172

Глава 5
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАВМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ 180

5.1. Этиологические факторы 180
5.2. Диагностика гнойно-септических осложнений 183

5.3. Лечение гнойных осложнений травм конечностей 195
5.4. Восстановительное лечение 209
5.5. Профилактика гнойных осложнений травм опорно-двигательной системы 216

Глава 6
СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ 231

6.1. Общая характеристика инфекционных осложнений при черепно-мозговой травме 231
6.2. Экстракраниальные и краниальные инфекции 233
6.3. Интракраниальные инфекции 243
6.4. Посттравматический внутричерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен 281
6.5. Нозокомиальные инфекции 287
6.6. Принципы антимикробной терапии 295
6.7. Иммунологически обусловленные воспалительные осложнения черепно-мозговой травмы 304

Глава 7
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ 306

7.1. Анатомо-патофизиологические аспекты перитонеального сепсиса . . 307
7.2. Классификация перитонитов 318
7.3. Этиология перитонитов 319
7.4. Хирургическое лечение перитонитов 321
7.5. Органные и внеорганные абсцессы брюшной полости 328
7.6. Хирургия гнойных процессов панкреонекроза 336
7.7. Осложнения перитонитов 341

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 354

CONTENTS

FOREWORD 7

LIST OF ABBREVIATIONS 9

INTRODUCTION 10

Chapter 1
EPIDEMIOLOGY AND GENERAL ASPECTS 13

1.1. Historical perspective 13
1.2. Terminology and conceptual challenges 15
1.3. Infection, sepsis and septic shock 17
1.4. Nosocomial infection 28
1.5. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome after trauma 31

Chapter 2
PATHOPHYSIOLOGY 43

2.1. Exogenous and endogenous factors as cause of inflammation 43
2.2. Molecular mechanisms 71
2.3. Immunopathogenesis 106

Chapter 3
SCORING SYSTEMS FOR SEPSIS AND ORGAN DYSFUNCTION 119

3.1. Sepsis severity assessment 119
3.2. Organ dysfunction assessment 120
3.3. Classification of physiological changes severity 121

Chapter 4
TREATMENT PRINCIPLES AND APPROACHES 123

4.1. Prevention of organ injury and MODS 123
4.2. Acute lung injury 134
4.3. Antimicrobial strategies and antibiotic resistance 152
4.4. Nutritional support in critically ill 164
4.5. New concepts and agents in immunotherapy 172

Chapter 5
PYOSEPTIC COMPLICATIONS OF MUSCULOSKELETAL INJURIES 180

5.1. Etiological factors 180
5.2. Diagnostics of pyoseptic complications 183
5.3. Treatment of pyogenic complications of extremity injuries 195

5.4. Rehabilitation 209
5.5. Prevention of pyogenic complications of musculoskeletal injuries . . . 216

Chapter 6
SEPTIC COMPLICATIONS IN BRAIN INJURY 231

6.1. General description of infectious complications in brain injury 231
6.2. Extracranial and cranial infections 233
6.3. Intracranial infections 243
6.4. Post-traumatic intracranial venous thrombosis and cerebral venous thrombophlebitis 281
6.5. Nosocomial infections 287
6.6. Principles of antimicrobial therapy 295
6.7. Immunoinflammatory complications in brain injury 304

Chapter 7
GENERAL PRINCIPLES OF ABDOMINAL TRAUMA COMPLICATIONS TREATMENT 306

7.1. Anatomical and pathophysiological aspects of peritoneal sepsis 307
7.2. Classification of peritonitis 318
7.3. Etiology of peritonitis 319
7.4. Surgical treatment of peritonitis 321
7.5. Organ and extraorgan abdominal abscesses 328
7.6. Surgical treatment of pyogenic pancreonecrotic processes 336
7.7. Complications of peritonitis 341

REFERENCES 354

Научное издание

Агаджанян Ваграм Ваганович
Устьянцева Ирина Марковна
Пронских Андрей Александрович и др.

ПОЛИТРАВМА

СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Редакторы *Л.В. Филиппова*, *Т.А. Никитина*
Художественный редактор *Л.В. Матвеева*
Художник *Д.С. Веретенникова*
Технический редактор *Н.М. Остроумова*
Корректоры *И.Л. Малышева*, *Л.А. Анкушева*
Оператор электронной верстки *С.К. Рыжкович*

Изд. лиц. № 020297 от 23.06.97. Сдано в набор 15.08.05. Подписано в печать 24.10.05.
Бумага мелованная. Формат $84 \times 108\,{}^{1}/_{16}$. Офсетная печать. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 41,2 + 0,4 вкл. Уч.-изд. л. 33,2. Тираж 1000 экз. Заказ № 518.

Сибирская издательская фирма «Наука» РАН.
630099, Новосибирск, ул. Советская, 18.

СП «Наука» РАН.
630077, Новосибирск, ул. Станиславского, 25.

Отпечатано в типографии «Принтинг».
630024, Новосибирск, ул. Бетонная, 8.

Сибирская издательская фирма «Наука» РАН предоставляет индивидуальным и коллективным заказчикам широкий диапазон услуг:

Книжные редакции

готовят к изданию литературу практически по всем направлениям фундаментальной науки — математике, геологии, химии, физике, ботанике, зоологии, медицине, физиологии, истории, философии, экономике, русской литературе и языку; помогают в оформлении и редактировании диссертаций и других материалов.

Отдел допечатной подготовки изданий выполняет

компьютерный набор и верстку;
сканирование и цветоделение;
техническую и художественную ретушь;
оригинал-макеты любой сложности.

Отдел маркетинга и рекламы

заключает договоры на поставку научной литературы и литературы для широкого круга читателей;
размещает рекламу на страницах книг и журналов Сибирского отделения РАН;
проводит маркетинговые исследования научно-популярной литературы;
ищет партнеров для совместного издания книг.

Мы рассмотрим любые предложения и программы!

Приглашаем российских и иностранных партнеров к сотрудничеству в области книгоиздания.

Об условиях размещения заказов и оплате можно узнать по адресу:

630099, Новосибирск, ул. Советская, 18.

Звоните по телефонам: (383) 222-51-81 (приемная);

(383) 222-68-82 (зам. директора);
(383) 223-35-02 (отдел маркетинга);
(383) 222-33-23 (редакция естественно-научной и технической литературы),
E-mail: tech@spc.nsc.ru
(383) 222-02-47 (редакция литературы по гуманитарным наукам).
E-mail: gum@spc.nsc.ru