

Гродненский государственный медицинский университет

УДК 616.94-092-07-08:616.13/14

Дундаров Залимхан Анварбегович

**ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ АНГИОГЕННОГО СЕПСИСА**
(экспериментально-клиническое исследование)

14.00.27 - хирургия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Гродно 2002

Работа выполнена в Гомельском государственном медицинском институте.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, _____
профессор **Красильников А. П.**
профессор кафедры микробиологии
и эпидемиологии МГМИ;
доктор медицинских наук, профессор **Шотт А. В.**,
профессор кафедры хирургии №1 БГМУ.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент Бел. АМН **Гарелик П. В.**,
заведующий кафедрой общей хирургии, ректор
ГГМУ;
доктор медицинских наук, профессор **Тарун К. Н.**,
главный хирург Управления железной дороги
Республики Беларусь;
доктор медицинских наук, профессор **Сачек М. Г.**,
профессор кафедры госпитальной хирургии ВГМУ.

Оппонирующая организация - **Белорусская медицинская академия последипломного образования.**

Защита состоится 20 декабря 2002 г. в 15.00. на заседании Совета по защите диссертаций ДОЗ 17.01 в Гродненском государственном медицинском университете. 230015 г. Гродно, ул. Горького, 80, тел (-152) 3-36-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Гродненского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 20 ноября 2002 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертации,
доктор медицинских наук,
профессор

О. И. Дубровщик

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Генерализованная инфекция остается частой причиной летальности стационарных больных. Проблема ангиогенного сепсиса возникла в последние 3-4 десятилетия и привлекла пристальное внимание врачей многих специальностей. Ангиогенным сепсисом называют сепсис с локализацией первичного очага в сосудистом русле или камерах сердца, когда возбудитель и его токсины поступают непосредственно в кровоток. В общей структуре хирургического сепсиса частота ангиогенного достигает 15,4 % и имеет тенденцию к росту (Ю. Л. Шевченко, Н. Н. Шихвердиев, 1996).

Ангиогенный сепсис приобретает все большее практическое значение в связи с заметным увеличением количества внутрисосудистых манипуляций и катетеризации, операций на сосудах и сердце, наркоманов с внутривенными инъекциями. Наличие протезов, шовных нитей и других инородных материалов в сосудистом русле, аневризмы, злокачественные новообразования, кахексия, длительная иммунодепрессивная терапия, гормональные и метаболические нарушения - все это способствует возникновению ангиогенного сепсиса (М. И. Лыткин, 1986; И. И. Сухарев и соавт. 1987; В. С. Савельев, 1988; Ю. Л. Шевченко, Н. Н. Шихвердиев, 1996; D. Teres, R. V. Brown, 1982; В.Е.Jarrell, R.Anthony Carabasi, 1997; и др.)

Среди причин ангиогенного сепсиса ведущее место занимает длительная катетеризация вен, которая является необходимым компонентом интенсивного наблюдения и лечения критических состояний (Ю. Д. Василенко и соавт., 1986; В. А. Гологорский и соавт., 1988; С. А. Шишкин и соавт., 1991; C. Brun-Buisson et al., 1987). Определенное место в структуре ангиогенного сепсиса занимает сепсис после операций на сосудах. Инфицирование сосудистых протезов происходит у 1-6 % оперированных больных (И. И. Сухарев и соавт. 1987; А. Б. Доминьяк и соавт., 1987; В. Е.Jarrell, R.Anthony Carabasi, 1997). Особое место занимает сепсис наркоманов. По данным экспертов ВОЗ отмечается повсеместная и непрерывная тенденция к увеличению числа лиц, принимающих наркотики внутривенно (В. П. Тюрин, 2001). Считается, что инфекционный эндокардит обусловлен внедрением возбудителя и течением процесса по типу острого или подострого сепсиса, с эмболиями, иммунологическими изменениями и осложнениями (В. П. Тюрин, 2001). Частота его за последние 20 лет увеличилась в 3 раза (Ю. Л. Шевченко и соавт., 1998). Установлено, что инфекционный эндокардит развивается не только на измененных клапанах сердца. Оказалось, что он более чем в 50—70 % случаев развивается на исходно интактных клапанах (О. М. Буткевич, 2001; В. П. Тюрин, 2001; R. Finkelstein et al., 1999).

При постоянном увеличении количества больных проблема ангиогенного сепсиса изучена недостаточно. В связи с отсутствием адекватной экспериментальной модели ангиогенного сепсиса и поздним поступлением больных не изу-

чены морфологические изменения в первичном очаге и органах на начальном этапе развития процесса и в его динамике. Многие вопросы патогенеза этого заболевания еще не выяснены и требуют своего разрешения (Ю. Л. Шевченко, Н. Н. Шихвердиев, 1996; М. А. Гуревич, 1997; М. И. Долгоруков, 1999; И. В. Белобородова, О. Н. Хабиб, 1999; С. Я. Тазина, М. А. Гуревич, 2000 и др.).

Ангиогенный сепсис остается трудным для диагностики заболеванием. Диагноз зачастую (5,2-14,8 %) устанавливают лишь на секции или в позднем периоде болезни. Значительные трудности представляет выявление бактериемии и первичного очага ангиогенного сепсиса (Е. Е. Гогин и др., 1987; С. А. Шишкин и соавт., 1991; О. М. Буткевич, Т. Л. Виноградова, 1997; М. И. Долгоруков, 1999; В. П. Тюрин, 2001).

Не разработаны и остаются дискуссионными многие вопросы лечения ангиогенного сепсиса, общепризнанные показания к оперативному лечению до настоящего времени не определены (В. Г. Бочорошвили, 1987; В. С. Савельев, 1988; А. М. Светухин и соавт., 1997; П. М. Локати и соавт., 1998; И. И. Затевахин и соавт., 1998; В. Б. Белобородов, 2000; С. J. Mullany et al., 1995; M. Tomos et al., 1997; и др.). Еще практикуется настойчивое применение консервативного лечения, при котором летальность остается высокой, достигая 60 % (В. С. Савельев, 2000).

В связи с этим представляется целесообразным разработать экспериментальную модель ангиогенного сепсиса и на основании изучения патогенеза, оценки состояния диагностики и лечения разработать и внедрить в практическое здравоохранение новые диагностические и лечебные мероприятия по улучшению результатов лечения этого тяжелого заболевания.

Социальная значимость такого подхода не вызывает сомнений, а его разработка может рассматриваться как решение важной научной и практической проблемы.

Связь работы с научными программами, темами. Диссертационная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы Гомельского государственного медицинского института по теме: «Особенности патогенеза, диагностики и лечения ряда хирургических заболеваний у лиц проживающих на экологически неблагоприятных территориях Гомельской области». Номер госрегистрации диссертационной работы - 20004222 (19.12.2000 г.).

Цель исследования. Разработка и экспериментально-клиническое обоснование новой концепции патогенеза, нового подхода к диагностике и лечению ангиогенного сепсиса для существенного улучшения результатов оказания помощи при этом заболевании.

Задачи исследования.

- Разработать универсальную экспериментальную модель ангиогенного сепсиса.
- Выявить основные морфологические изменения в первичном очаге ангиогенного сепсиса в раннем периоде и в процессе его развития.

- Изучить динамику морфологических изменений в органах на различных этапах развития патологического процесса.
- Выяснить основные механизмы развития и течения ангиогенного сепсиса.
- Обосновать и внедрить новые подходы к ранней диагностике ангиогенного сепсиса.
- Разработать и обосновать мероприятия по улучшению результатов лечения ангиогенного сепсиса.
- Разработать организационные мероприятия по улучшению диагностики и лечения ангиогенного сепсиса.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования явились: подопытные собаки (28) и 218 больных с различными формами ангиогенного сепсиса. На собаках проводилось моделирование ангиогенного сепсиса с локализацией первичного очага в аорте (14) и в задней полой вене (14).

В эксперименте и клинике изучены морфологические изменения в очаге сепсиса и в органах на разных этапах развития патологического процесса, клиническая картина, методы диагностики и результаты лечения больных различными формами ангиогенного сепсиса. На основании данных патогенеза, состояния диагностики и лечения разработаны рекомендации по улучшению результатов лечения этого заболевания.

Гипотеза. Логическое построение концепции исследования состояло в следующем. Вначале предполагали изучить морфологические изменения в очаге сепсиса и патофизиологические сдвиги в различные периоды развития процесса и выяснить основные звенья патогенеза заболевания. Вторым этапом было изучение состояния распознавания и результатов лечения ангиогенного сепсиса на современном этапе. На основании выявленных механизмов заболевания, состояния его распознавания и исходов лечения были сформулированы новая концепция патогенеза, основные принципы ранней диагностики и адекватного лечения различных форм ангиогенного сепсиса. Все это позволило разработать эффективные программы лечения этого заболевания.

Методология и методы проведенного исследования. Работа носит характер экспериментально-клинического исследования. У 28 беспородных собак вызывали ангиогенный сепсис с формированием первичного очага в аорте (14) и задней полой вене (14) путем имплантации инфицированной лигатуры. Проводились клинические, лабораторные, микробиологические исследования. Сроки наблюдения колебались от 1 до 8 недель (до смерти животных). После смерти животного проводили патологоанатомическое исследование зоны первичного очага и внутренних органов. В результате проведенных исследований разработана и внедрена новая экспериментальная модель ангиогенного сепсиса, благодаря которой удалось впервые изучить происходящие изменения в первичном очаге и органах в начальном периоде развития процесса.

Клиническая часть работы основана на изучении 218 больных ангиогенным сепсисом. У 183 больных первичный очаг локализовался в камерах сердца, у 35 - в сосудистом русле. Из числа обследованных 9 человек было с катетерным

сепсисом, 12 - с сепсисом наркоманов, 14 - с инфицированием сосудистых протезов. Изучены результаты медикаментозного (86) и хирургического (132) лечения больных.

Применялись следующие методики исследования: клинические, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические, микробиологические, патоморфологические.

Обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ для биомедицинских исследований. Оценка статистической значимости различий показателей, рассматриваемых выборок, производилась с использованием критерия Стьюдента-Фишера, разностного метода, а их взаимозависимость основывалась на корреляционном и регрессионном анализе.

Научная новизна и значимость полученных результатов.

- Разработана новая универсальная экспериментальная модель ангиогенного сепсиса, позволяющая во всех случаях сформировать очаг в любом крупном сосуде или клапане сердца и проследить изменения в первичном очаге и органах на ранних этапах и в динамике развития процесса.
- Впервые выяснена роль базальной мембраны интимы в ограничении распространения процесса на глубжележащие ткани на первых порах формирования септического очага.
- Определена роль фибринных и тромботических наложений в области септического очага в патогенезе заболевания и в «защите» вегетирующих в них микроорганизмов от действия антибактериальных препаратов.
- Впервые выяснена динамика морфологических изменений в очаге сепсиса и органах в раннем периоде и на различных этапах развития процесса, установлен прогрессирующий характер этих изменений.
- Установлены основные звенья патогенеза ангиогенного сепсиса, среди которых выяснены закономерности капиллярной фильтрации возбудителя, от которой зависит частота и характер поражения отдельных органов.
- Определены особенности течения ангиогенного сепсиса при расположении очага в венозном или артериальном русле, при инфекционном эндокардите, катетерном сепсисе, сепсисе наркоманов, сепсисе обусловленном инфицированием сосудистых протезов.
- С учетом закономерностей капиллярной фильтрации впервые определены возможности выявления бактериемии и примерной локализации септического очага при заборе крови из различных отделов кровеносного русла для микробиологического исследования (зондовая проба).
- Обоснованы возможности успешного медикаментозного лечения ангиогенного сепсиса в период до разрушения базальной мембраны и необходимость применения тромболитических препаратов в этой стадии процесса.
- Обоснована необходимость своевременного и более раннего оперативного вмешательства у больных ангиогенным сепсисом.

- Разработаны рекомендации по существенному улучшению результатов лечения различных форм ангиогенного сепсиса.

Практическая значимость полученных результатов.

- Выявленные основные звенья патогенеза ангиогенного сепсиса являются базисом дальнейшей разработки диагностических и лечебных мероприятий этого заболевания.
- Разработанная диагностическая схема распознавания ангиогенного сепсиса с применением зондовой пробы способствует раннему выявлению бактериемии и определению примерной локализации очага, что позволяет значительно улучшить диагностику.
- Определены возможности медикаментозного лечения ангиогенного сепсиса в начальном периоде заболевания (до разрушения базальной мембраны) и повышена его эффективность за счет включения в комплекс мероприятий тромболитических препаратов.
- Обоснована необходимость выполнения ранних оперативных вмешательств и определена сущность вмешательств при различных видах ангиогенного сепсиса.
- Обоснована необходимость организации Республиканского центра по ангиогенному сепсису для существенного улучшения результатов лечения этого заболевания.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

- Методика новой универсальной экспериментальной модели ангиогенного сепсиса, позволяющая выявить ранние изменения в первичном очаге и органах.
- Закономерности изменений в первичном очаге в процессе возникновения и развития ангиогенного сепсиса: разрушение эндотелиального покрова, обнажение базальной мембраны, тромботические и фибринные отложения, создающие условия для размножения микрофлоры, отсутствие клеточной защитной реакции, прогрессирующее течение.
- Концепция патогенеза ангиогенного сепсиса на разных этапах развития процесса: формирование первичного очага, постоянная и массивная бактериемия, капиллярная фильтрация возбудителя, изменения во всех органах с развитием полиорганной недостаточности.
- Особенности развития и течения различных видов ангиогенного сепсиса: венозного, артериального, инфекционного эндокардита, катетерного, сепсиса наркоманов, сепсиса обусловленного инфицированием сосудистого протеза.
- Диагностическая схема, включающая зондовую пробу на гемокультуру для раннего выявления бактериемии и примерной локализации первичного очага ангиогенного сепсиса.
- Возможности успешного медикаментозного лечения с включением тромболитиков в раннем периоде и показания к операции при различных видах ангиогенного сепсиса.

- Рекомендации по существенному улучшению диагностики и лечения ангиогенного сепсиса.
- Целесообразность организации Республиканского центра лечения ангиогенного сепсиса.

Личный вклад соискателя. Работа выполнена на кафедре хирургических болезней № 2 ГГМИ. Экспериментальная часть работы выполнена лично автором в ЦНИЛ БГМУ. Гистологические препараты готовились на кафедре патологической анатомии ГГМИ. Соискателем совместно с морфологами проведено описание и трактовка препаратов. Консультативную помощь в оценке гистологических препаратов оказывал доцент кафедры патологической анатомии ГГМИ к.м.н. Переплетчиков А.М. Сбор сведений о больных, обработка материала, анализ и интерпретация данных, формулирование выводов проведены лично автором диссертации. Соискатель участвовал в проведении диагностических манипуляций, принимал участие в лечении больных.

На основании клинико-экспериментальных исследований автором разработана концепция патогенеза ангиогенного сепсиса. Предложенные алгоритмы обследования больных и программы лечения разработаны автором самостоятельно. Написание глав диссертации, оформление таблиц и рисунков проведено соискателем. В интерпретации некоторых положений работы принимали участие научные консультанты.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Декабрьских чтениях по неотложной хирургии (Минск, 1999), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» (Гомель, 2000); Международном научном симпозиуме «Беларусско-Польские дни хирургии» (Гродно, 2001); XII съезде хирургов Республики Беларусь (Минск, 2002); заседаниях Гомельского научного общества хирургов (Гомель, Жлобин, 2000-2002), итоговых сессиях ГГМИ (Гомель, 1999-2001), межкафедральном совещании (Гомель, 2002).

Опубликованность результатов. По теме диссертации издана 1 монография, опубликовано 33 научные работы, из них 12 в рецензируемых журналах, 15 - в рецензируемых сборниках, 6 - в тезисах конференций. Получено 2 авторских свидетельства на изобретения: «Способ моделирования ангиогенного сепсиса» (№ а 19990622 от 22.06.1999 г.) и «Способ 3. А. Дундарова моделирования ангиогенного сепсиса» (№ а 20010666 от 27.07.2001 г.). Издана 1 инструкция на метод. Получено 4 удостоверения на рационализаторские предложения. Общее количество страниц опубликованных материалов - 207.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 175 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, девяти глав, выводов и заключения. Работа включает 10 таблиц, 18 рисунков. Библиографический указатель содержит 255 отечественных и 128 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Работа состоит из двух разделов: экспериментального и клинического. Экспериментальные исследования выполнены на 28 беспородных собаках массой тела 12-16 кг. Для изучения динамики морфологических изменений в очаге и органах, особенностей патогенеза была разработана новая экспериментальная модель ангиогенного сепсиса. Развития ангиогенного сепсиса достигали путем имплантации в сосуды лигатуры, инфицированной культурой эпидермального стафилококка. Проведено две серии опытов. В первой серии (14 собак) инфицированную лигатуру имплантировали в брюшную отдел аорты, во второй (14 собак) - в заднюю полую вену. Развитие и течение сепсиса оценивали клинически, бактериологически, морфологически. Клинически учитывали признаки генерализованной инфекции, наличие системной воспалительной реакции, массу тела, частоту дыхания и пульса, частоту стула, изменения со стороны анализов крови, наличие бактериемии в заборах крови из артерии и вены. Все эти данные оценивали в различные сроки от 1 до 8 недель.

Животных снимали с опыта через 1, 2, 3, 4, 5 и 8 недель после создания модели ангиогенного сепсиса. Перед выведением животных из опыта производили забор крови из бедренной артерии и одноименной вены при локализации очага в брюшной аорте. При локализации очага сепсиса в задней полую вену забор крови проводили из бедренной артерии, одноименной бедренной вены и полую вены центрального расположения очага сепсиса. Сразу после выведения животного из опыта изучали макроскопические изменения, определяли наличие возбудителя сепсиса микроскопическим исследованием и путем посева материала на питательные среды с последующей идентификацией возбудителя. Посевы проводили на жидкую двойную среду (сахарный бульон + простой агар).

При выведении животных из опыта в указанные сроки забирали кусочки легких, миокарда, печени, почек, селезенки и ткани из очага ангиогенного сепсиса. Материал фиксировали в 10 % растворе формалина, затем готовили гистологические препараты по стандартной методике с проводкой материала по спиртам возрастающей крепости и изготовлением серийных срезов (заключенных в канадский бальзам) с окраской гематоксилин-эозином (Г. А. Меркулов, 1969). Для оценки состояния соединительной ткани и ее компонентов препараты окрашивали ШИК-реакцией по А. Л. Шабадашу и Ван-Гизону. Микроскопию бактерий проводили после окраски препаратов по Гимза (О. В. Волкова, 1982).

Путем сопоставления клинических показателей развивающегося сепсиса с бактериологическими данными и морфологическими изменениями в органах в сроки от 1 до 8 недель определяли основные закономерности развития сепсиса и его патогенетические особенности.

Клиническая часть работы основывается на результатах лечения 218 больных ангиогенным сепсисом. Мужчин было 148, женщин 70. Средний возраст составил $48,4 \pm 5,4$ лет. У 183 очаг сепсиса локализовался в сердце (инфекционный эндокардит). У 35 первичный очаг был расположен в сосудах. Из них у 9 больных имел место катетерный сепсис, у 14 сепсис был обусловлен инфицированием сосудистого протеза, у 12 больных наблюдали сепсис наркоманов, развившийся при систематическом внутривенном введении наркотиков. Клинические наблюдения основываются на данных НПО «Кардиология» МЗ РБ, Гомельской областной клинической больницы, Гомельской областной специализированной больницы (отделение хирургии сосудов), Гомельского областного кардиологического диспансера. Из 183 больных инфекционным эндокардитом только консервативное лечение проведено 57, оперировано 126. Развитие и течение заболевания оценивали по клиническим и лабораторным данным. Диагноз подтверждали ультразвуковым исследованием, которое производили аппаратами Acuson 128xP/10. Всем больным проведены бактериологические посевы крови, взятой из кубитальной вены. У 18 больных инфекционным эндокардитом проведено параллельное бактериологическое исследование крови, взятой из кубитальной вены и бедренной артерии. Посевы крови производили на жидкую двойную среду (сахарный бульон + простой агар). У 26 оперированных больных, после иссечения створок пораженного клапана брали мазки для бактериологического исследования из очага сепсиса. Проведено морфологическое исследование 32 пораженных клапанов, удаленных во время операции. Препараты фиксировали в 10 % растворе формалина, затем готовили гистологические препараты по стандартной проводке с окраской гематоксилин-эозином. Изучены результаты патологоанатомических изменений клапанов сердца, миокарда и других органов у 37 умерших больных инфекционным эндокардитом. Прослежены отдаленные результаты у 34 больных лечившихся только консервативно и у 98 оперированных по поводу инфекционного эндокардита.

Изучены клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных методов исследования и результаты лечения 9 больных катетерным сепсисом. Изучены исходы 587 катетеризации подключичных вен. Проведено бактериологическое исследование 117 подключичных катетеров. После извлечения катетера в асептических условиях производили посев кончика катетера, находившегося в просвете вены на питательные среды. У этих больных проводили забор крови из кубитальной вены для бактериологического посева. У 26 больных с положительными посевами кончиков подключичных катетеров исследовали кал на дисбактериоз. У 23 умерших от различных заболеваний изучено расположение катетера в подключичной вене и морфологические изменения в ее стенке. Для этого иссекали участок сосудистой стенки, где находился катетер, и готовили микропрепараты по стандартной проводке с окраской гематоксилин-эозином.

Изучены клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных методов обследования, результаты лечения 14 больных с инфицированием сосудистых протезов и сепсисом после аорто-бедренного шунтирования. В раннем послеоперационном периоде ангиогенный сепсис развился у 6 больных. Инфицирование сосудистого протеза в позднем послеоперационном периоде (от 3 месяцев до 2 лет после операции) отмечено у 8 больных. Всем больным было проведено бактериологическое исследование крови взятой из локтевой вены. Пяти больным были проведены заборы крови из бедренной вены на стороне поражения. Посевы производили на мясо-пептонный агар. Проведено микроскопическое исследование стенок артерии из области поражения. Для этого из стенки сосуда готовили микропрепараты по стандартной методике с окраской гематоксилин-эозином. Изучали состояние сосудистых протезов со стороны внутренней поверхности.

Изучены клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных методов исследования и результаты лечения 12 больных ангиогенным сепсисом страдающих наркоманией и систематически принимавших наркотики внутривенно. У 7 из них имел место инфекционный эндокардит правых отделов сердца, подтвержденный УЗ исследованием. У 5 больных источник сепсиса располагался в венозной системе. Всем больным проведено, кроме общих исследований, бактериологическое исследование крови из подключичной вены. Посевы производили на жидкую двойную среду (сахарный бульон + простой агар).

Данные экспериментального исследования и результаты клинических наблюдений различных видов ангиогенного сепсиса послужили основой для выяснения главных звеньев патогенеза этого заболевания. Клинические наблюдения оценивали с позиций состояния диагностики и результатов лечения различных видов ангиогенного сепсиса на современном этапе. И только на основе выявленных механизмов заболевания с учетом состояния диагностики и лечения различных видов ангиогенного сепсиса обосновывались положения по улучшению диагностики и лечения этого заболевания. Конечным итогом Исследования стали рекомендации по улучшению результатов лечения ангиогенного сепсиса.

Оценку статистической значимости различий показателей, рассматриваемых выборок, производили с использованием критерия Стьюдента-Фишера, разностного метода.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальный ангиогенный сепсис у собак вызывали следующим образом. После лапаротомии, в условиях строгого соблюдения асептики, выделяли брюшной отдел аорты или заднюю полую вену. Ниже отхождения почечных сосудов зажимом Сатинского проводили боковое пережатие сосуда. В продольном направлении прошивали сосуд иглой с шелковой стерильной

нитью № 8. Расстояние между вколом и выколом составило 1,0-1,5 см. В момент прошивания сосуда кончиком иглы дополнительно травмировали эндотелий. Зажим Сатинского снимали. Проведенную лигатуру завязывали в узел на наружной стенке сосуда без натяжения. Затем при помощи инсулинового шприца с тонкой иглой внутрисосудистый участок нити импрегнировали взвесью культуры эпидермального стафилококка из расчета 10 микробных тел на 1 кг массы собаки. Кровотечение из мест проколов останавливали прижатием тупфером, либо прошиванием тонкой аграмматической иглой. Лапаротомную рану ушивали послойно.

Послеоперационный период у собак протекал тяжело. Несмотря на то, что количество микробных тел, имплантируемых в просвет сосуда, было относительно невелико (10 на 1 кг массы тела собаки) во всех случаях развился сепсис. У двух собак развился септический шок, приведший к гибели животных на 2 и 3 сутки после операции. В остальных случаях заболевание протекало не столь бурно. К 5-7 суткам развивалась развернутая картина сепсиса. Клинически наблюдались отчетливые признаки генерализованной гнойной инфекции с признаками системной воспалительной реакции. Собаки были адинамичны, отмечалась потеря массы тела, септические поносы. Наблюдалась лихорадка неправильного типа с повышением температуры тела до 41,3 °С-42 °С. Увеличивалась частота дыханий и сердечных сокращений.

Дальнейшее развитие экспериментального ангиогенного сепсиса, возбудителем которого являлся эпидермальный стафилококк, характеризовалось подострым течением. Прогрессировали клинические признаки полиорганной недостаточности, приводящей в конечном итоге к гибели животного. Отмечено различие в клиническом течении экспериментального ангиогенного сепсиса в зависимости от локализации септического очага в аорте или задней полый вене. При имплантации лигатуры в аорту максимальный срок жизни экспериментальных животных без лечения составил 8 недель, а при локализации септического очага в задней полый вене - 4 недели.

При исследовании мазков из зоны лигатуры, независимо от сроков прошедших после операции, во всех случаях получены положительные результаты. Это свидетельствовало о постоянном присутствии микроорганизмов в септическом очаге, расположенном в просвете сосуда. Со временем, в этом очаге создаются благоприятные условия для присоединения и вегетации другой микрофлоры. У собак, проживших 3 недели и больше, присоединение вторичной инфекции имело место у 3-х из 11 (27,3 %). У 2-х собак был выявлен золотистый стафилококк, у одной - кишечная палочка. Никакой антибактериальной терапии собаки не получали.

Посевы крови из разных отделов системы кровообращения выявили, что элиминация возбудителя из кровеносного русла происходит путем задержки их в микроциркуляторном русле тканей. При локализации очага инфекции в аорте исследуемая кровь из бедренной артерии еще не достигает тканевого фильтра, в связи с чем степень бактериемии в ней намного выше, чем в одно-

именной вене после прохождения ее через капиллярный фильтр тканей задних конечностей (85,7 % против 57,1 %). При расположении септического очага в задней полой вене первым биологическим фильтром на пути тока крови является микроциркуляторное русло легких, где и происходит элиминация возбудителей. Поэтому частота высеваемости микрофлоры из задней полой вены значительно выше, чем из бедренной артерии (91,7 % против 41,7 %). Следующим фильтром является микроциркуляторное русло задних конечностей, чем объясняется большая высеваемость микрофлоры из бедренной артерии, чем из бедренной вены (41,7 % против 25,0 %). Результаты посевов крови из разных отделов системы кровообращения представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Частота обнаружения возбудителя ангиогенного сепсиса в артериальной и венозной крови в зависимости от локализации септического очага

Локализация септического очага	Частота обнаружения возбудителя сепсиса (в %)		
	в бедренной артерии	в бедренной вене	в задней полой вене
В брюшной аорте, n = 14	85,7*	57,1	-
В задней полой вене, n = 12	41,7**	25,0	91,7***

Таким образом, септический очаг, расположенный в сосудистом русле имеет благоприятные условия для вегетации микрофлоры. С увеличением сроков заболевания нами отмечен рост частоты высеваемости микроорганизмов из крови, что свидетельствует об отсутствии условий для ликвидации внутрисосудистого септического очага (таблица 2).

Таблица 2 - Частота обнаружения микрофлоры в крови в зависимости от сроков заболевания

Локализация септического очага	Частота обнаружения микрофлоры (в %)		P
	в день операции	при выведении из эксперимента	
В аорте, n = 14	57,1	85,7	<0,05
В задней полой вене, n = 14	64,3	91,7	<0,05

В секторе микроциркуляции на тканевом капиллярном уровне происходит элиминация микроорганизмов из крови, что имеет определенное значение в формировании вторичных гнойных очагов и морфологических изменений в органах. Частота их при экспериментальном ангиогенном сепсисе, выше в тех органах или тканях, которые являются первым тканевым фильтром на пути тока крови от септического очага (таблица 3).

Примечание: Достоверность по отношению к показателям в бедренной вене *P < 0,05; **P < 0,01 ;***P < 0,001

Таблица 3 - Частота метастатических гнойных очагов в зависимости от локализации первичного очага (в %)

Локализация метастатического гнойника	При локализации первичного очага		P
	в аорте, n=14	в задней полой вене, n=12	
В легких	21,3	58,3	<0,01
В мягких тканях задних конечностей	14,3	-	< 0,001

При имплантации инфицированной нити в просвет сосуда, поврежденный участок эндотелия сразу же покрывается фибрином и тромботическими наложениями, которые являются хорошей питательной средой для микроорганизмов, экранируют их от действия бактерицидных факторов, что создает идеальные условия для их бурного роста и размножения. Рост и развитие патогенной микрофлоры обуславливает дальнейшее разрушение эндотелия. Формируется септический очаг в просвете кровеносного русла. Разрушение эндотелия носит десквамативный характер, прогрессирует и сохраняется в течение 8 недель наблюдения. В поврежденных участках эндотелия и в тромботических массах постоянно присутствуют микробные колонии. Необычным и существенным является то, что воспалительная клеточная инфильтрация в этой зоне отсутствует на протяжении всех сроков наблюдения. В интима сосуда не развивается клеточная реакция, направленная на ограничение септического очага.

Значительная деструкция эндотелия с разрушением базальной мембраны и образованием глубоких эрозий и язв способствуют распространению процесса вглубь сосудистой стенки. Развивается воспалительная инфильтрация всей толщи стенки сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами и распространяется до разрушенного эндотелия и базальной мембраны. Развивается экссудативно-продуктивный васкулит *vasa-vasorum*. Процесс распространяется также на окружающую сосуд клетчатку, в которой развивается выраженная воспалительная реакция. В последующем развиваются склеротические процессы в сосудистой стенке. В то же время, очаги деструкции эндотелия, их колонизация микрофлорой и тромботические процессы не имеют тенденции к регрессу. Септический процесс приобретает длительное и прогрессирующее течение. Получив идеальные условия, микроорганизмы быстро размножаются, они поступают в кровь и разносятся по всему организму. Несмотря на свои небольшие размеры, внутрисосудистый септический очаг является постоянным источником бактериемии. Отсутствие биологических барьеров на пути инфекции способствует ее распространению и развитию сепсиса. Выявляется еще одна особенность ангиогенного сепсиса. Поступление возбудителей из очага непосредственно в кровоток, минуя все биологические барьеры, в значительной мере снижает критическую дозу патогенной микрофлоры, необходимой для генерализации инфекционного процесса (10^6 микробных тел

на 1 кг массы) и сокращает временной интервал от момента возникновения первичного очага до проявления развернутой картины сепсиса. Таким образом, одной из особенностей ответа организма на септический очаг, расположенный в просвете кровеносного русла, является отсутствие клеточной реакции в интиме сосуда. В 1992 г. А. В. Шотт и соавт. обнаружили, что кровеносное русло является иммунологически выгодной средой, в которой не развивается клеточная иммунологическая реакция благодаря особенностям интимы сосудов, которая не дает клеточной реакции. Однако эта особенность играет отрицательную роль в случае внедрения в сосудистую стенку микроорганизмов. Отсутствие клеточной реакции со стороны интимы не позволяет отграничить и подавить очаг инфекции, который становится причиной сепсиса. Все трансплантаты в просвете сосудов и сердца покрываются в первые дни слоем фибрина, на основе которого формируется затем соединительнотканная оболочка, покрывающаяся эндотелиоподобным слоем к 3—4 месяцу (А. В. Шотт и соавт., 1992, 1996 г. г.). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что присутствие микроорганизмов препятствует этому явлению, обуславливает дальнейшую деструкцию эндотелия и поддерживает септический очаг. Тромб, покрывающий поврежденный участок эндотелия, имеет рыхлую структуру, что увеличивает возможность отрыва и метастазирования.

Длительное существование внутрисосудистого септического очага и постоянное поступление микроорганизмов непосредственно в кровоток приводит к поражению всех органов и систем. Морфологические изменения внутренних органов демонстрируют наличие сепсиса у всех подопытных животных во все сроки наблюдения. При микроскопическом исследовании легких, селезенки, печени, почек, миокарда выявлены изменения, развивающиеся в закономерной последовательности и имеющие прогрессирующий характер. Вначале это проявляется тромбозом, затем появляется отек межклеточной ткани с образованием в ней клеточных воспалительных инфильтратов. Все это завершается дистрофическими изменениями паренхиматозных клеток, их дегенерацией и некрозом, образованием внутриорганных микроабсцессов. Выраженные патологические изменения со стороны внутренних органов, нарастающие по мере увеличения сроков с момента операции, являются морфологической основой развития полиорганной недостаточности у подопытных животных, являющейся важной составляющей патогенеза и финалом ангиогенного сепсиса.

Инфекционный эндокардит это поражение клапанов сердца и пристеночного эндокарда, обусловленное внедрением возбудителя, и протекающее по типу острого или подострого сепсиса, с циркуляцией возбудителя в крови, эмболиями, иммунопатологическими изменениями и осложнениями (В. П. Тюрин, 2001 г.). Наши бактериологические исследования у 183 больных первичным инфекционным эндокардитом дали положительные посевы крови из кубитальной вены у 62 (33,8 %). У 26 оперированных, брали мазки для бактериологического исследования из зоны вегетации на клапанах. Положительные посевы получены у 23 (88,5 %). Из числа этих больных только у 6

(26,1 %) из венозной крови была высеяна микрофлора (достоверность различий $P < 0,001$). Все эти больные до операции получали массивную и длительную антибактериальную терапию. Микроорганизмы на поврежденных клапанах в фибрине и тромбах мало чувствительны к антибиотикам. У 18 больных с поражением клапанов левых отделов сердца проведено параллельное бактериологическое исследование крови, взятой из кубитальной вены и из бедренной артерии. При этом положительные посевы венозной крови получены у 7 (38,9 %) больных, а посевы артериальной крови у - 15 (83,3 % $P < 0,01$). Эти данные демонстрируют суть капиллярной фильтрации микроорганизмов. Оседание микроорганизмов в капиллярном русле органов и тканей приводит к их инфекционно-воспалительным поражениям. При этом наибольшие нарушения отмечаются, как правило, в тех органах, которые первыми располагаются на пути тока крови, оттекающей от септического очага. Из 18 больных с септическим очагом в правых отделах сердца пневмония отмечена у 13 (72,2 %), а из 165 больных с поражением только левых отделов сердца пневмония отмечена лишь у 41 (24,8 %), достоверность различий $P < 0,01$.

Патоморфологические изменения в органах умерших больных зависели, в определенной степени, от сроков заболевания и соответствовали стадии развития. Они характеризовались развернутой картиной септикопиемии. Во внутренних органах обнаруживались признаки значительных расстройств микроциркуляции в виде интерстициального отека, плазматического пропитывания, кровоизлияний и дегенеративных процессов. У части больных, умерших в более поздние сроки, морфологические изменения во внутренних органах носили альтеративный характер, с деструкцией структурных элементов жизненно важных органов.

Более частое поражение органов и тканей, которые выполняют роль первого капиллярного барьера на пути крови, оттекающей от септического очага, подтверждается морфологическим исследованием органов и тканей умерших больных инфекционным эндокардитом (таблица 4).

Таблица 4 - Частота гнойных очагов у умерших от септического эндокардита в зависимости от локализации первичного очага (в %)

Локализация гнойных очагов	Септический очаг в правых отделах сердца, n=11	Септический очаг в левых отделах сердца, n=26	P
Легкие	72,7	26,9	<0,01
Почки	36,4	57,8	<0,05
Печень	27,3	34,6	>0,05
Миокард	27,3	34,6	>0,05
Селезенка	18,2	30,8	<0,05
Головной мозг	—	15,4	< 0,001
Подкожная жировая клетчатка и мышцы	—	11,5	< 0,001

Характерным морфологическим признаком первичного инфекционного эндокардита является полипозно-язвенный эндокардит. На створках клапанов макроскопически определялись поверхностные эрозии или более глубокие язвы. По краям, а иногда на дне язв располагались тромботические наложения. Тромботические наложения нередко прикрывали язвенный дефект створки, который становился доступным осмотру после снятия наложений. Величина вегетации колебалась от 0,5 см до 1,5-2 см и более. Увеличение сроков заболевания приводило к прогрессированию деструкции и более выраженному поражению клапанов. Из 68 больных, оперированных в поздние сроки (60-90 суток от начала заболевания), у 48 (70,6 %) обнаружены грубые разрушения клапанных структур. У 20 (29,4 %) больных сформировались в этой зоне абсцессы, что свидетельствовало о распространении процесса с клапана на пристеночный эндокард с последующим проникновением вглубь миокарда. Из 37 умерших неоперированных больных при патологоанатомическом исследовании перфорации створок клапанов выявлены у 12 (32,4 %), деструкция клапанного аппарата в виде отрыва створок клапана, разрыва хорд и синуса Вальсальвы выявлены у 5 (12,7 %), абсцессы обнаружены у 8 (21,6 %). При микроскопическом исследовании клапанов в пораженных участках выявлялись обширные зоны деструкции эндотелия в виде прерывистости хода, дефектов эндотелиальной выстилки с образованием эрозий и язв. Изъязвление носило проникающий и прогрессирующий характер. В то же время не выявлено клеточной воспалительной инфильтрации в зоне базальной мембраны. Явления прогрессирования и пенетрации изъязвления лежат в основе прободения створок клапана при локализации септического очага на самой створке. В случаях локализации септического очага на клапанном кольце отмечалась деструкция эндотелия и разрушение базальной мембраны с развитием клеточной воспалительной реакции и образованием абсцесса. В очаге имели место отложения фибрина, тромбоцитов, гистолимфоцитарных элементов и колоний микробов. Наложения фибрина, тромбов, отсутствие клеточной реакции на клапанах создавало благоприятные условия для беспрепятственного роста бактерий, что приводило к образованию чрезвычайно большого количества колоний микробов - от 10^8 до 10^{10} бактерий на 1 г ткани.

Лечение инфекционного эндокардита представляет собой одну из сложнейших проблем современной медицины. В настоящее время основным методом лечения считается консервативный, при котором летальность достигает 80 % (М. А. Гуревич и соавт., 1999). Общеизвестные показания к применению хирургического лечения до настоящего времени не определены (В. Б. Белобородое, 2000; С. J. Mullany et al, 1995). Из 57 больных получавших только консервативное лечение в стационаре умерло 16 (28,7 %). Отдаленные результаты прослежены у 34 больных. Из них в сроки до 2-х лет умерло 28 (82,4 %), несмотря на активное медикаментозное лечение. Диагноз первичного инфекционного эндокардита у умерших больных был установлен в поздние сроки, когда имел место уже сформировавшийся порок сердца.

Наиболее высокую летальность в первые 2 года после выписки из стационара отмечают и другие авторы (В. И. Скорняков и соавт., 1997; Т. Л. Виноградова и соавт., 2002). При хирургическом лечении послеоперационная летальность составила 9,5 % (12 больных). Больным выполнялось удаление пораженных патологическим процессом тканей, санация полостей сердца антисептическими растворами, протезирование клапанов. Отдаленные результаты прослежены у 98 оперированных. В течение двух лет после операции выживаемость составила 80,6 % (79 чел.). Инфекционный эндокардит протезированного клапана развился у 8 (6,3 %) больных. Из них 7 (87,5 %) были оперированы в поздние сроки заболевания.

Таким образом, подтверждаются полученные нами в эксперименте данные о том, что в сформировавшемся внутрисердечном септическом очаге местные изменения создают условия для его длительного существования без тенденции к ограничению процесса, при наличии возможностей для вегетации возбудителя сепсиса и для прогрессирующего течения. Отмечается длительная вегетация патогенной микрофлоры в септическом очаге, беспрепятственный рост и размножение с образованием большого числа колоний микробов. Попадание микрофлоры непосредственно в кровоток обуславливает массивную и постоянную бактериемию. Бактериемия сопровождается фильтрацией возбудителя в капиллярном русле органов и тканей. Оседающая в капиллярном русле органов микрофлора обуславливает их поражение с развитием ряда характерных патологических изменений в них. Отмечается более высокая поражаемость органов, которые выполняют роль первого капиллярного барьера на пути крови, оттекающей от септического очага. Патологические изменения, развивающиеся в органах, служат морфологической основой развития полиорганной недостаточности. Последовательно развивающиеся изменения, начиная с формирования внутрисердечного септического очага и заканчивая полиорганной недостаточностью на определенном этапе, приобретают необратимый характер и приводят к летальному исходу. Напрашивается вывод о необходимости своевременного и радикального устранения первичного септического очага, до развития в организме необратимых изменений. Применявшаяся антибактериальная терапия у таких больных не приводила к обратному развитию процесса и к полному выздоровлению. Процесс носил прогрессирующий и необратимый характер.

В последние годы появилось большое количество **инвазивных методов диагностики и лечения** различных патологических состояний. На этом фоне появилась новая проблема, связанная с **катетеризацией магистральных вен**. Искусственное нарушение биологических барьеров способствует проникновению инфекции в кровоток и создает условия для ее генерализации. Считается, что "катетерный сепсис" обусловлен тромбофлебитом пунктированной вены с последующим присоединением инфекции. Из 587 больных тромбоз и тромбофлебит подключичной вены выявлен у 16, что составило 2,7 % и согласуется с данными литературы. (С, А. Шишкин и соавт., 1991). Вместе с тем, из 23

умерших от различных причин, не связанных с сепсисом, у 13 (56,5 %) был выявлен пристеночный тромбоз вены. Ни у одного из этих больных при жизни не было выявлено клинических признаков тромбоза или тромбофлебита. Микроскопическое исследование участков сосудистой стенки, выявило в зоне расположения катетера участки десквамации и разрушения эндотелия и прерывистостью хода интимы. Здесь же имелись наложения тромботических масс, которые носили характер тромбов смешанного вида с элементами организации и фиксированных на поврежденной интима нитями фибрина. В толще стенки в месте прохождения катетера отмечалась воспалительная клеточная инфильтрация. Инфильтрат был представлен плазматическими клетками, сегментоядерными нейтрофилами и другими полинуклеарами. В 2-х случаях из 23 (8,7 %) в области поврежденного эндотелия выявлены колонии микробов. При этом было выражено разрушение эндотелия. Там же были фиксированы рыхлые тромботические массы с колониями микробов. В 6 (26,1 %) случаях из 23 умерших кончик подключичного катетера располагался в правом предсердии, что таило в себе опасность механического повреждения эндокарда правого предсердия и трикуспидального клапана.

Из 117 посевов интравенозных участков подключичных катетеров на питательные среды положительными оказались 26 (22,2 %). Выявлена четкая зависимость частоты положительных посевов от сроков нахождения катетера в сосудистом русле. До 6 дней инфицирования катетеров нами не выявлено, в сроки от 7 до 14 дней оно имело место в 23,9 % случаев, а после 14 дней обнаружено в 34,5 % ($P < 0,05$). Из 26 больных с положительными посевами с катетеров у 9 (34,6 %) в крови была обнаружена микрофлора при трехкратном заборе в течение суток из кубитальной вены. Соответствие микрофлоры высеянной с подключичного катетера и из крови выявлено в 30,8 % случаев. Из 74 больных с гнойными процессами, подключичный катетер находился в вене более 7 суток у 61. Положительные результаты посевов с подключичных катетеров были получены у 21 (28,4 %). Больных без гнойных осложнений было 43. Более 7 суток катетер находился в вене у 35. Положительные посева с катетеров были отмечены у 5 (11,6 %).

Таким образом, в области подключичного катетера при определенных условиях может сформироваться внутрисосудистый септический очаг. Он может быть вторичным, по отношению к первичному гнойному очагу, обусловившему заболевание. Из 26 больных с положительными посевами с кончиков подключичных катетеров у 21 имел место гнойный процесс различной локализации. В таких случаях сформировавшийся вторичный очаг в вене может значительно утяжелить состояние больного и поддерживать септическое состояние после санации первичного очага, что отмечено нами в 6 (28,5 %) случаях из 21. Из общего числа больных с гнойно-септическими заболеваниями, у которых подключичный катетер находился в вене 7 и более суток, это составило 9,8 %. В отдельных случаях внутрисосудистый септический очаг в зоне подключичного катетера может быть первичный. У больных развился

синдром системной воспалительной реакции без видимого первичного гнойного очага, что составило 8,6 % от числа больных без гнойных заболеваний, у которых катетер находился в вене более 7 суток.

В 19 (73,%) случаях из 26 флора, высеянная с катетеров, оказалась чувствительной к антибактериальным средствам, применявшимся у больных до удаления катетера из вены, а 8 (30,1 %) больным через эти же катетеры внутривенно вводили адекватные антибиотики. Наличие жизнеспособных микроорганизмов на катетере, несмотря на их чувствительность к применяемым антибиотикам, свидетельствует о низкой эффективности воздействия антибактериальной терапии на микрофлору внутрисосудистого септического очага, при наличии инородного тела в нем.

Проведенные исследования показывают, что катетеризация и длительное нахождение катетера в подключичной вене является далеко не безопасной процедурой. Длительная катетеризация магистральных вен выполняется, как правило, тяжелым больным с гнойно-септическими заболеваниями и различными осложнениями. При пункции вены нарушается биологический барьер, повреждается стенка и интима сосуда. В этой зоне формируется пристеночный тромб, который без нарушения кровотока может оказаться благоприятной средой для оседания и вегетации микроорганизмов. Травматизация эндотелия сосудистой стенки и наличие инородного тела в просвете кровеносного сосуда создают благоприятные условия для фиксации и размножения бактерий. Отложение фибрина и наличие тромботических масс способствуют этому процессу. Бактериemia может стать следствием осложнения инфекционного процесса, результатом проникновения микрофлоры с кожных покровов по раневому каналу и через просвет катетера, а также транслокации из органов, содержащих микроорганизмы. Угроза септических осложнений увеличивается при массивных тромбозах, которые чаще всего развиваются у тяжелых больных с гнойно-септическими процессами, с воспалительными заболеваниями органов брюшной полости и дыхания, и у онкологических больных. В случае фиксации микроорганизмов в области поврежденного эндотелия, происходит их размножение, увеличивается и углубляется деструкция интимы. Тромбы становятся рыхлыми без тенденции к организации, с септическим расплавлением. Формируется внутрисосудистый септический очаг. При достижении катетером правого предсердия возможно повреждение эндокарда, что является фактором риска развития инфекционного эндокардита.

Получены данные, свидетельствующие о значительной и все возрастающей роли условнопатогенных микроорганизмов в патогенезе ангиогенного сепсиса. Эпидермальный стафилококк выявлен нами более чем в половине случаев (53,8 %) положительных посевов с подключичных катетеров и 44,4 % - из крови. Обнаружение этих микробов в крови больных раньше считали артефактом и случайным "загрязнением". В настоящее время их роль в патогенезе ангиогенного сепсиса не вызывает сомнений. Нарушение биологических барьеров создает возможность проникновения во внутреннюю среду организма микро-

флоры, которая в обычных условиях неспособна преодолеть эти барьеры. Следовательно, длительная катетеризация магистральных вен является фактором риска развития внутригоспитального ангиогенного сепсиса. Проводимая антибактериальная терапия не гарантирует профилактики образования внутрисосудистого септического очага в виду низкой эффективности воздействия антибиотиков на микрофлору, находящуюся в зоне разрушенного эндотелия, в тромботических массах и на катетере.

В лечении катетерного сепсиса обязательными являются немедленное удаление катетера при малейшем подозрении на формирование септического очага в этой области; направленная общая и регионарная антибактериальная, антикоагулянтная, дезагрегантная и, при необходимости, тромболитическая терапия. У 2-х больных одно только удаление катетера, на фоне проводимой терапии, привело к купированию проявлений системной воспалительной реакции на 3 и 5 сутки. У 5 больных после удаления катетера проводилась регионарная антибактериальная терапия, антикоагулянтная терапия гепарином в дозе 20 тыс. ЕД/сут, дезагрегантная терапия пентоксифиллином в дозе 800 мг/сут и аспирином в дозе 10 мг/кг в сут. В 2-х случаях с клинически манифестированным тромбозом подключичной вены проводили тромболитическую терапию. Во всех случаях достигли выздоровления больных.

Определенное место в структуре ангиогенного сепсиса занимает **сепсис после операций на сосудах**. Диагностика такого ангиогенного сепсиса, у исследуемых больных, в большинстве случаев была запоздалой. В клинической картине преобладали симптомы генерализованной гнойной инфекции и несоответствие тяжести общего состояния минимальным местным проявлениям. Достаточно ранними признаками септического процесса были симптомы полиорганной недостаточности, что вместе с другими методами исследования позволяло выявить заболевание еще до развертывания полной клинической картины сепсиса. Микробиологические исследования выявили, что из 14 больных положительные посевы крови из локтевой вены получены у 2-х (14,3 %) больных. У 5 больных были проведены заборы крови из бедренной вены на стороне поражения. Положительные посевы получены у 4-х (80 %), что достоверно выше, чем из локтевой вены ($P < 0,001$). У всех больных проведено бактериологическое исследование сосудистых протезов (после их удаления или посмертно). В 13 случаях (92,8 %) получены положительные посевы. В 8 случаях из 13 (61,5 %) микрофлора была чувствительна к применяемым антибиотикам. Однако это не предотвращало развития и прогрессирования ангиогенного сепсиса, что свидетельствует о низкой эффективности воздействия антибиотиков на микрофлору, вегетирующую в зоне сосудистого протеза.

При микроскопическом исследовании стенок артерии из области поражения со стороны эндотелия выявлялись пристеночные тромботические наложения, фиксированные на поврежденном эндотелии нитями фибрина. Отмечалась деструкция эндотелия с очаговыми некрозами и прерывистостью его хода. Эндотелиоциты слущивались, отделялись от базальной мембраны в виде пикно-

тических образований. В зоне прохождения шовных нитей через стенку артерий отмечалась выраженная реакция в виде фибринозно-гнойного воспаления. Выявлялись переплетающиеся фибриновые нити с дезорганизацией межклеточных пространств и клеточной инфильтрацией лейкоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками. В тромботических наложениях, фибрине и в зоне прохождения лигатур выявлялись колонии микробов. У больных с инфицированием протеза в раннем послеоперационном периоде на стенках протеза отмечались рыхлые фибринные и тромботические наложения (у 3-х больных - обтурирующие просвет протеза), в которых вегетировала микрофлора. У больных с поздним инфицированием протеза отмечалось разрушение эндотелиоподобного слоя, покрывающего внутреннюю поверхность протеза со слущиванием клеточных элементов. В этих зонах отмечались фибринные и тромботические наложения, в которых выявлялись колонии микробов. Таким образом, в зоне сосудистого протеза формировался внутрисосудистый септический очаг, создающий благоприятные условия для вегетации микрофлоры с массивной бактериемией и развитием сепсиса.

Лечение больных с инфицированием сосудистого протеза и ангиогенным сепсисом представляет очень сложную задачу. Результаты лечения нельзя признать удовлетворительными. Это объясняется поздним началом и, часто, длительным медикаментозным лечением. Упорные попытки санировать внутрисосудистый очаг инфекции антибиотикотерапией не приносили успеха. Только раннее удаление инфицированного сосудистого протеза (инородного тела) приводило к ликвидации септического очага и излечению ангиогенного сепсиса. Из 14 больных умерло 8 (57,1 %). Причиной смерти у 7 больных был ангиогенный сепсис. Один больной погиб от профузного аррозивного кровотечения. На вскрытии у него выявлены патоморфологические признаки сепсиса. Всем этим больным проводилась длительная (более 3-х недель) консервативная терапия. Применялись большие дозы антибиотиков, антикоагулянты, инфузионная терапия. Оперативное вмешательство, у 3-х больных было запоздалым и безуспешным, в связи с развившейся полиорганной недостаточностью. Оперативное вмешательство, выполненное в первые дни от начала заболевания, позволило спасти 6 больных. Четырём больным произведено удаление инфицированного протеза без повторного шунтирования. Трём из них пришлось выполнить ампутацию конечности. У 2-х больных удаление инфицированного протеза сопровождалось одномоментным обходным шунтированием с положительным результатом. Оперативное лечение дополнялось массивной внутривенной антибактериальной, антикоагулянтной, дезагрегантной, инфузионной терапией. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде продолжалась от 3-х до 4-х недель, со сменой антибиотиков через каждые 8-10 дней, до полной и стойкой нормализации всех клинических и лабораторных показателей.

До настоящего времени большинство хирургов инфицирование сосудистого протеза расценивают как местное гнойное осложнение, не ассоциируя его

с возможностью развития ангиогенного сепсиса. Это обуславливает соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Развитие гнойных осложнений в послеоперационной ране в области сосудистого протеза не всегда вызывает проникновение инфекции в просвет сосуда и формирование внутрисосудистого септического очага. В то же время, инфицирование сосудистого протеза с развитием ангиогенного сепсиса возможно и без развития гнойных осложнений в мягких тканях этой зоны. Поэтому появление необъяснимой на первый взгляд лихорадки, ознобов и других признаков системной воспалительной реакции (при отсутствии гнойных осложнений со стороны операционной раны), или отсутствие эффекта от проводимых адекватных лечебных мероприятий в течение 3-5 суток при нагноении раны, свидетельствует о возможном инфицировании сосудистого протеза и формировании внутрисосудистого очага инфекции с угрозой развития ангиогенного сепсиса. Необходимы дополнительные диагностические мероприятия: клинические, инструментальные и лабораторные исследования для выявления признаков генерализации гнойного процесса и полиорганных нарушений. При этом одно из главных мест занимает бактериологическое исследование. Для раннего выявления бактериемии при инфицировании сосудистого протеза необходимы заборы крови дистальнее гнойного очага до прохождения ее через биологические капиллярные фильтры. При аортобедренном и бедренно-подколенном шунтировании наиболее приемлемым является забор крови из подкожной вены голени или бедренной вены на стороне поражения, из нижней полой вены или путем пункции шунта. Частота выявляемости бактериемии в таких случаях повышается до 80-100 %.

Факторами риска этого осложнения являются послеоперационные гематомы, нагноения операционной раны, ранние повторные операции, ложные аневризмы, гнойно-некротические поражения конечностей, послеоперационная бактериемия. Больных с сосудистыми протезами следует относить к категории лиц с повышенным риском развития ангиогенного сепсиса.

Особое место в структуре ангиогенного сепсиса занимает **сепсис наркоманов**. Ангиогенный сепсис у наркоманов вызывается частыми внутривенными инъекциями, инфицированными шприцами с использованием нестерильных растворов. Это приводит к формированию очага ангиогенного сепсиса в различных участках венозной системы или к инфекционному эндокардиту правых отделов сердца. Топическая диагностика очага в этих случаях затруднена. Отмечено, что вторичный иммунодефицит и хроническое токсическое поражение печени у наркоманов создают предпосылки к изменению течения инфекционного процесса (J. A. Frontera, J. D. Grandon, 2000). Поздняя обращаемость больных приводит к запущенности заболевания. Все это, вместе взятое, значительно утяжеляет течение и ухудшает прогноз заболевания у этой категории больных.

Из 12 больных ангиогенным сепсисом, страдающих наркоманией с систематическим внутривенным введением наркотиков у 7 (58,3 %) имел место ин-

фекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана. У 5 больных (41,7 %) источник сепсиса располагался в венозной системе. У них имели место множественные флебиты, однако установить расположение истинного источника не удалось. Все больные ангиогенным сепсисом наркоманов поступали в стационар с высокой гипертермией и выраженной интоксикацией. У 10 (83,3 %) заболевание протекало под маской пневмонии, по поводу чего они получали соответствующую терапию. Однако пневмония плохо поддавалась лечению и имела рецидивирующий характер. У 6 из них она была двусторонней. Все это объяснимо с точки зрения капиллярной фильтрации возбудителя, попадающего в кровь из источника в венозном отделе кровообращения.

Основным методом распознавания такого сепсиса были посевы крови. Из-за невозможности заборов крови из локтевой вены у большинства больных (из-за флебитов и склерозирования), заборы крови осуществляли после катетеризации подключичной вены. Положительные посевы получены у 2 (16,7 %) из 12 больных.

Лечение ангиогенного сепсиса у наркоманов представляет очень большие трудности. Из 12 наблюдаемых нами больных 10 (83 %) умерло в стационаре. Двое выписаны с улучшением. Однако оба умерли в течение года после выписки. Столь неблагоприятные результаты лечения можно объяснить тяжестью заболевания, поздним началом и неадекватным медикаментозным лечением. Как показали наши экспериментальные исследования, при локализации очага сепсиса в венозном отделе кровообращения уже через 3 недели, после создания очага, развиваются необратимые изменения как в очаге, так и в организме в целом (при отсутствии лечения). У наркоманов с ангиогенным сепсисом наблюдается аналогичная ситуация. Поздняя обращаемость, попытки самостоятельного лечения, неправильная диагностика и неадекватное лечение в стационарах, вторичный иммунодефицит и хроническое токсическое поражение печени приводят к быстрому развитию необратимых изменений в организме и, соответственно, летальному исходу.

Вышеизложенное, в сопоставлении с данными литературы, позволяет заключить, что в **патогенезе ангиогенного сепсиса** ведущее значение имеет формирование септического очага, последовательно развивающиеся изменения в этом очаге, бактериемия, капиллярная фильтрация возбудителя сепсиса в органах и тканях, поражение всех органов с прогрессирующей их недостаточностью. При возникновении и формировании септического очага необходимыми условиями являются повреждение интимы, первичная бактериемия, фиксация возбудителя в месте повреждения, длительная его вегетация. Наличие инородного тела в этой зоне способствует фиксации и длительной вегетации возбудителя.

В формирующемся септическом очаге вначале имеют место дистрофические и дегенеративные изменения в эндотелиоцитах с их отторжением от базальной мембраны и обнажением ее на определенном протяжении. Только после разрушения базальной мембраны интимы развивается клеточная воспали-

тельная реакция со стороны средней оболочки сосуда и образование грануляционного вала. На инородном теле, на разрушенных эндотелиоцитах и обнаженной базальной мембране откладываются фибрин и тромботические массы с вегетацией возбудителя сепсиса. Формирование септического очага происходит без выраженной клеточной реакции со стороны базальной мембраны. Она не способна формировать воспалительный защитный барьер в ответ на вегетацию возбудителя сепсиса. Отложения фибрина и тромботические массы являются прекрасной средой для размножения микроорганизмов при одновременном отсутствии клеточной реакции со стороны интимы. Все это создает условия для длительного и прогрессирующего течения септического очага. Наличие инородного тела значительно усугубляет течение этого процесса.

Бактериемия при ангиогенном сепсисе является постоянной и достаточно массивной. Источником ее является вначале септический очаг, затем гнойно-воспалительные процессы в органах и тканях, и транслокация микроорганизмов в кровеносное русло из органов, содержащих микрофлору. Последнее является причиной возможной смены возбудителя сепсиса.

Капиллярная фильтрация возбудителя сепсиса является важным и неотъемлемым звеном патогенеза ангиогенного сепсиса. Она проявляется оседанием в капиллярах органов и тканей определенного количества бактерий из притекающей крови и прохождением через этот барьер остального количества бактерий. Оседание микрофлоры в органах и тканях является основной причиной поражения их возбудителем сепсиса. Элиминация микроорганизмов в капиллярах сопровождается закономерными изменениями в органах, а при обтурации сосуда инфицированным тромбом развивается гнойник. Тромботические отложения в зоне септического очага не имеют тенденции к организации, остаются рыхлыми и склонны к отрыву, с последующей эмболизацией, чаще всего, по ходу артериального кровотока.

Бактериемия носит характер массивной, постоянной, стабильной и тотальной, что обуславливает поражение всех органов. Это проявляется развитием тромбоваскулита, очаговых инфильтратов, отека межклеточной ткани, дистрофическими изменениями паренхиматозных клеток, развитием гнойничков, дегенерацией клеток паренхимы органов, замещением зон гибели клеток соединительной тканью. В большей степени указанные изменения имеют место в легких и печени. В селезенке и лимфатических узлах миелоидная метаплазия прогрессирует и приводит, в конечном итоге, к полному разрушению лимфоидных фолликулов и истощению белой пульпы. Бактериальное поражение всех органов и тканей приводит к полиорганной недостаточности, среди которой наибольшее значение имеют дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная, почечная, эндокринная, энтеральная, иммунная. В развитии полиорганной недостаточности можно выделить три стадии: нарушения функций, недостаточности функций и необратимых изменений. Необратимые изменения развиваются на 3-5 неделе течения экспериментального ангиогенного сепсиса. Если пер-

вичный септический очаг локализуется на створках клапанов сердца и приводит к перфорации клапана, то присоединяется острая сердечная недостаточность, ускоряющая летальный исход. Отсутствие механизмов ограничения и подавления септического очага, постоянная и массивная бактериемия, бактериальное поражение всех органов с нарастающей их недостаточностью обуславливают прогрессирующее необратимое течение процесса. Все это требует особого подхода к диагностике и лечению ангиогенного сепсиса.

Распознавание ангиогенного сепсиса представляет очень большие трудности в связи со сложностями обнаружения септического очага в сердце или сосудах, и выявления бактериемии на фоне существования капиллярной фильтрации возбудителя сепсиса, при которой существующие традиционные методы забора крови дают большие погрешности (рис. 1).

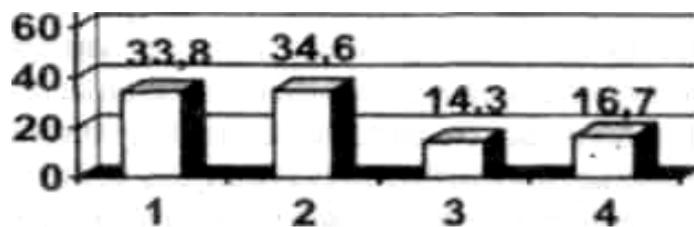


Рис.1. Частота высеваемости микрофлоры из локтевой вены (в %) при инфекционном эндокардите (1), инфицировании подключичных катетеров (2), инфицировании аортобедренных сосудистых протезов (3), сепсисе инъекционных наркоманов (4).

Диагностика ангиогенного сепсиса должна быть максимально ранней, для чего все диагностические мероприятия следует выполнять в режиме срочных исследований. При наличии генерализованной воспалительной реакции септического характера целесообразно вначале всеми доступными методами исключить возможную локализацию очага за пределами системы кровообращения. Наличие инородных тел в просвете кровеносного русла (внутрисосудистые катетеры, сосудистые и клапанные протезы и т. п.), вместе с клинической картиной синдрома системной воспалительной реакции, при отсутствии внесосудистых очагов инфекции, делают диагноз ангиогенного сепсиса весьма вероятным. Исключение других очагов сепсиса является показанием для выполнения зондовой пробы на гемокультуру. Пункцией бедренной вены проводится сердечный зонд до легочного ствола и забирается кровь по 5 порций из легочного ствола, затем - из правого желудочка, из правого предсердия, верхней и нижней полых вен. После окончания венозного зондирования пункцией бедренной артерии вводится другой зонд до полости левого желудочка, через который забирается по 5 порций крови из левого желудочка, восходящего отдела аорты, грудного и брюшного ее отделов. Все полученные порции крови направляются в лабораторию для бактериологического ис

следования. При локализации процесса на трикуспидальном или пульмональном клапанах наибольшая концентрация микроорганизмов будет в порциях крови из легочного ствола или правого желудочка, при низкой концентрации их в полых венах, левых отделах сердца и в аорте. При локализации септического очага на митральном или аортальном клапанах наибольшая концентрация микроорганизмов будет в порциях крови из левого желудочка и восходящей аорты. При расположении очага сепсиса в крупных сосудах данные зондовой пробы будут соответствовать току крови в них. Количественная оценка содержания микрофлоры проводится по количеству положительных проб из пяти заборов из каждого исследуемого отдела. Правильно выполненная зондовая проба на гемокультуру позволяет в короткие сроки определить наличие бактериемии и примерную локализацию септического очага. Целенаправленное ультразвуковое исследование, компьютерная томография и, при необходимости, ангиография позволяют выявить первичный источник.

Основой успешного лечения каждого заболевания является патогенетическое обоснование лечебных мероприятий. **Лечение ангиогенного сепсиса** должно быть дифференцированным и максимально ранним, что в значительной степени зависит от решения диагностических задач. Дифференцированный подход в лечении определяется видом ангиогенного сепсиса (расположение очага в сосудах, инфекционный эндокардит, катетерный сепсис, сепсис инфицированного сосудистого протеза, сепсис наркоманов), локализацией очага и давностью заболевания. В первые 1,5-2 недели от начала заболевания можно рассчитывать на успех медикаментозного лечения, что обеспечивается целостностью базальной мембраны внутренней оболочки сосуда и сердца. Медикаментозное лечение должно включать адекватную терапию антибиотиками, сульфаниламидами и нитрофуранами. Все препараты вводятся внутривенно в максимально переносимых дозах на фоне тромболитической, антикоагулянтной, дезагрегантной терапии, которая способствует лизису фибриновых и тромботических наложений, что значительно повышает эффективность антибактериальной терапии. Важным элементом лечения является иммунокоррекция. Эффективность медикаментозной терапии контролируется общеклиническими, лабораторными данными и бактериологическими посевами крови. Медикаментозная терапия в ранней стадии процесса является самостоятельным методом лечения ангиогенного сепсиса, а в стадии необратимых местных изменений становится методом подготовки к операции. Необходимо срочное удаление внутрисосудистых инородных тел при малейшем подозрении на развитие септического процесса в этой области, в том числе сосудистых катетеров и протезов.

Операция показана:

- при неэффективности медикаментозной терапии в течение 1,5-2 недель;
- при давности заболевания более 3-5 недель;
- при сформировавшемся пороке сердца;
- при отсутствии необратимых изменений со стороны органов и систем.

Основой операции при ангиогенном сепсисе являются удаление септического очага, а при невозможности его удаления - хирургическая санация. Оперативное вмешательство должно сопровождаться интенсивной предоперационной подготовкой и послеоперационным лечением до достижения стойкого выздоровления. Последнее определяется общеклиническими, лабораторными данными и контролем крови на бактериемию. Раннее лечение ангиогенного сепсиса с применением по показаниям медикаментозного лечения и хирургического вмешательства в чистом виде или в их сочетании может существенно улучшить результаты лечения этого заболевания.

Для более полной реализации современных возможностей лечения ангиогенного сепсиса целесообразно организовать Республиканский центр при отделении гнойно-септической хирургии того лечебного учреждения, которое располагает кардиохирургическими возможностями.

Предупреждение ангиогенного сепсиса должно включать: профилактику повреждений эндотелия сосудов и сердца, и их сочетания с гнойными осложнениями; антибиотикотерапию при выполнении внутрисосудистых манипуляций и других вмешательств, сопровождающихся транзиторной бактериемией. Следует своевременно и активно лечить даже преходящий пристеночный тромбофлебит. Катетеризация магистральных вен должна приравниваться к операции, что требует тщательного соблюдения всех правил асептики и антисептики при катетеризации и дальнейшей эксплуатации катетера. Необходимо ограничивать оставление в сосудах и сердце любых инородных тел. Важной является иммунотерапия в комплексе с другими мероприятиями профилактической направленности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Принципиальное отличие, разработанной нами экспериментальной модели, от существующих моделей ангиогенного сепсиса состоит в развитии патологического процесса во всех случаях и в короткое время, при возможности создания очага сепсиса в любом желаемом месте сердечно-сосудистой системы, позволяющая проследить изменения в очаге на ранних этапах развития процесса.

В очаге сепсиса на первых порах происходят дистрофия, дегенерация и слущивание эндотелиоцитов с обнажением базальной мембраны интимы. Это сопровождается отложением фибрина и образованием тромбов. На инородном теле и базальной мембране, в остатках слущенного эндотелия, в фибрине и тромбах вегетируют микроорганизмы. В этот период со стороны интимы не развивается клеточная воспалительная реакция, в чем проявляется своеобразная сущность происходящих процессов - условия для вегетации возбудителя идеальные, а защитная местная реакция на это отсутствует. Дальнейшее развитие процесса приводит к разрушению базальной мембраны и проникновению изъязвления в более глубокие слои. Формируются глубокие эрозии и язвы, проникающие в средний слой, где развивается клеточная реакция и неоформленная соединительная ткань. В изъязвлениях вегетируют микроорганизмы. Сформировавшийся очаг не склонен к разрешению и создает условия для прогрессирующего течения процесса. Предоставленный собственному течению очаг сепсиса вызывает поражение глубжележащих слоев. Эти явления лежат в основе разрушения и прободения створки клапана, отрыва хорды, разрыва синуса Вальсальвы, формирования внутрисердечного абсцесса и т. п. [1,2, 5, 7,10, 20,22, 23, 27, 28, 32, 33, 34].

2. Циркуляция возбудителя сепсиса в крови является основным содержанием ангиогенного сепсиса. Источником бактериемии на первых порах является очаг сепсиса в сердце или сосудах. В более позднем периоде микрофлора попадает в кровеносное русло из множественных гнойничков в органах, и путем транслокации с кишечника, кожи и т.п. Механизм транслокации лежит в основе смены возбудителя сепсиса, что имело место у 27,3 % экспериментальных животных. Бактериemia при ангиогенном сепсисе носит характер массивной, постоянной, стабильной и тотальной. Массивной она является потому, что током крови с поверхности септического очага смывается большое количество микроорганизмов, которые имеют в очаге благоприятные условия для бурного размножения. Постоянный характер бактериемии определяется постоянной вегетацией возбудителя в очаге сепсиса и поступлением его непосредственно в протекающую кровь. При образовании гнойников в органах и тканях в кровоток дополнительно поступают микроорганизмы из всех этих источников. Стабильный характер бактериемии определяется ее высоким уровнем в самом начале развития процесса и в последующие периоды его прогрессирования (если не проводится лечение). Бактериemia сопро-

вождается капиллярной фильтрацией возбудителя, имеющей свои закономерности. Поступление микрофлоры из очага в кровоток, оседание части ее в первичном капиллярном фильтре, попадание в общий кровоток, прошедших через фильтр, микроорганизмов и их последующая фильтрация в другом капиллярном русле вместе с поступлением новых порций возбудителя в кровь составляет суть массивной, постоянной, тотальной и стабильной бактериемии [1, 3, 6, 12, 13, 16, 17, 25, 29, 30].

3. Массивная, постоянная, стабильная и тотальная бактериемия ведет к поражению всех органов и систем. Причем степень поражения отдельных органов зависит от локализации септического очага и срока от начала заболевания. Выявляется зависимость частоты и глубины поражения органов от оседания микрофлоры развиваются изменения, которые вначале проявляются отеком, плазматическим пропитыванием, тромбоваскулитом, очаговыми клеточными инфильтратами и кровоизлияниями. В более позднем периоде развиваются множественные гнойники, дегенеративные изменения со стороны паренхиматозных клеток с очагами некроза и развитием соединительной ткани. Изменения во всех органах и системах сопровождаются нарушением функций этих органов, которые сменяются функциональной недостаточностью и, наконец, необратимыми изменениями (три стадии) [1, 5, 7, 18, 20, 22, 23, 28, 31].

4. Прогрессирующее течение ангиогенного сепсиса обусловлено усугублением местных изменений в очаге и изменениями во всех органах. В экспериментальных условиях не выявлено обратного развития местных изменений после формирования клеточной воспалительной реакции со стороны средней оболочки. Не наблюдается обратного развития процесса и при более ранних изменениях в очаге, когда базальная мембрана оставалась еще целой. Отсутствие защитных местных механизмов в очаге сепсиса наряду с наличием идеальных условий для вегетации возбудителя являются основой закономерных необратимых и прогрессирующих изменений в септическом очаге. Необратимость и прогрессирование изменений в очаге сепсиса ведут к постоянному инфицированию всех органов и тканей нарушению их структуры и функции. Круг изменений замыкается на поражении всех органов и систем организма, которые на определенном этапе становятся фатальными. Такими критическими сроками при венозном источнике сепсиса были 3 недели, а для артериального - 5 недель (в условиях отсутствия лечения). В клинических условиях на фоне применяемого лечения эти критические сроки могут меняться, но грань предельных изменений в органах и системах организма сохраняется [1, 5, 7, 9, 11, 18, 19, 21, 28, 31].

5. Проявление ангиогенного сепсиса может быть весьма разнообразным. Он может проявляться инфекционным эндокардитом с большим разнообразием поражений различных анатомических структур сердца. Многообразие местных изменений отмечается при локализации очага ангиогенного сепсиса в сосудистом русле. Причинами, приводящими к развитию сепсиса с локализацией сча-

га в кровеносных сосудах чаще всего являются: внутрисосудистые катетеры и устройства, внутрисосудистые манипуляции, пристеночные и обтурирующие гнойные тромбозы, инфицированные сосудистые протезы, инфицированные аневризмы, повреждения сосудов. Инфицированное инородное тело в просвете кровеносного русла является иницирующим и поддерживающим фактором развития очага ангиогенного сепсиса, без удаления которого невозможно рассчитывать на успешное лечение. У больных катетерным сепсисом микрофлора, высеянная с катетеров сохраняла свою жизнедеятельность, несмотря на чувствительность к применявшимся до удаления катетера антибиотикам. Сепсис наркоманов проявляется или гнойным очаговым тромбозом, или инфекционным эндокардитом правых отделов сердца. Все это откладывает свой отпечаток на диагностику и выбор метода лечения различных видов ангиогенного сепсиса [1, 2, 4, 8, 14, 15, 19, 23].

6. Распознавание ангиогенного сепсиса представляет большие трудности. Необходим принцип экстренной диагностики. При наличии синдрома системной воспалительной реакции и отсутствии видимого источника в течение 3-5 дней выполняются все возможные исследования для выявления или исключения внесосудистого гнойного очага. Исключение гнойного очага в органах и тканях, и наличие инородного тела в просвете кровеносного русла (внутрисосудистые катетеры и устройства, сосудистые и клапанные протезы и т. п.) заставляют думать об ангиогенном сепсисе. После исключения органно-тканевой локализации очага сепсиса выполняется зондовая проба на гемокультуру, которая позволяет выявить бактериемию и примерную локализацию очага ангиогенного сепсиса. На основании зондовой пробы на гемокультуру проводится целенаправленное УЗИ сканирование определенной зоны крупных сосудов или сердца. При внутрисосудистом расположении очага сепсиса исследование дополняется селективной ангиографией с многоосевым исследованием. В сомнительных и неясных случаях через 5-6 дней можно повторить зондовую пробу на гемокультуру [1, 3, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 19, 24].

7. Лечение ангиогенного сепсиса в настоящее время нельзя признать удовлетворительным. Прежде всего, необходимо срочное удаление инородного тела при малейшем подозрении на развитие септического процесса в этой области (внутрисосудистые катетеры, устройства и т. п.). В первые две недели от начала заболевания показано медикаментозное лечение, которое до разрушения базальной мембраны способно ликвидировать септический очаг и восстанавливать целостность эндотелиального покрова на сохранившейся базальной мембране. Медикаментозное лечение должно включать интенсивную внутривенную антибактериальную, тромболитическую, антикоагулянтную и дезагрегантную терапию, применение иммуностимуляторов и направленную симптоматическую терапию. Эффективность такой терапии контролируется клиническими, лабораторными и бактериологическими данными. Медикаментозное лечение в ранней стадии может стать самостоятельным лечением с благоприятным исходом, а в более позднем периоде оно становится методом подготовки к операции. Показания-

ми к операции являются: неэффективность медикаментозного лечения в течении 1,5-2 недель; давность заболевания более 3-5 недель; образование пороков клапанов сердца; отсутствие необратимых изменений в органах. Основными видами операции при ангиогенном сепсисе являются удаление очага и инородного тела (сосудистый или клапанный протез и т.п.), или санация его при невозможности удаления. Обоснованием для удаления септического очага является его прогрессирование и необратимость местных изменений. Хирургическое лечение ангиогенного сепсиса должно включать в себя предоперационную подготовку, удаление (санацию) очага сепсиса и послеоперационное медикаментозное лечение до выздоровления под контролем клинических, лабораторных и бактериологических исследований. Наилучших результатов лечения можно ожидать при организации Республиканского центра по ангиогенному сепсису.

Профилактика ангиогенного сепсиса должна включать минимум повреждений эндотелия и оставления инородных тел в сосудах и сердце, антибиотикопрофилактику при выполнении внутрисосудистых манипуляций, профилактику и своевременное лечение даже преходящего пристеночного тромбообразования [1,4, 5, 8, 15, 18, 19, 20, 22, 26, 28, 31].

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дундаров З. А., Шотт А. В. Патогенез, диагностика и лечение ангиогенного сепсиса. - Гомель: БелГУТ, 2002. - 128с.
2. Дундаров З. А. Новая модель экспериментального ангиогенного сепсиса // Здоровоохранение - 2000. - № 9. - С. 19.
3. Дундаров З. А. Некоторые микробиологические аспекты экспериментального ангиогенного сепсиса // Здоровоохранение. - 2000. - № 10. - С. 19-20.
4. Дундаров З. А. Ангиогенный сепсис, обусловленный катетеризацией магистральных вен // Синграальная хирургия. - 2001. - № 2-3. - С. 16-18.
5. Дундаров З. А. Патоморфологические аспекты экспериментального ангиогенного сепсиса // Синграальная хирургия. - 2001. - № 2-3. - С. 34-36.
6. Дундаров З. А. Некоторые микробиологические аспекты экспериментального ангиогенного сепсиса // Синграальная хирургия - 2001. - № 4. - С. 34-36.
7. Дундаров З. А. Морфологические изменения при экспериментальном ангиогенном сепсисе // Здоровоохранение. - 2001. - № 9. - С. 9-13.
8. Дундаров З. А. Ангиогенный сепсис при катетеризации магистральных вен // Здоровоохранение. - 2001. - № 10. - С. 2-4.
9. Дундаров З. А. Основные звенья патогенеза экспериментального ангиогенного сепсиса // Здоровоохранение. - 2002. - № 4. - С. 17-20.
10. Шотт А. В., Леонтьев А. С., Третьяк С. И., Дундаров З. А. Особенности реакции интимы сосудов и эндокарда // Здоровоохранение. - 2002. - № 5. - С. 25-28.
11. Шотт А. В., Дундаров З. А. Роль капиллярной фильтрации микрофлоры в патогенезе ангиогенного сепсиса // Здоровоохранение. - 2002. - № 5. - С. 29-31.
12. Дундаров З. А. Частота бактериемии артериальной и венозной системы при ангиогенном сепсисе // Декабрьские чтения по неотложной хирургии. Т.4. Острый деструктивный панкреатит. Новые направления в хирургии: Сб. тр. / Под ред. Г. П. Шороха. - Мн.: ГИПП «Промпечать», 1999. - С. 334-335.
13. Дундаров З. А., Величко А. В. Некоторые бактериологические аспекты «катетерного» сепсиса // Декабрьские чтения по неотложной хирургии. Т.4. Острый деструктивный панкреатит. Новые направления в хирургии: Сб. тр. / Под ред. Г. П. Шороха. - Мн.: ГИПП «Промпечать», 1999. - С. 338-339.
14. Дундаров З. А. Катетеризация центральных вен, как фактор риска развития ангиогенного сепсиса // Декабрьские чтения по неотложной хирургии. Т.4. Острый деструктивный панкреатит. Новые направления в хирургии: Сб. тр. / Под ред. Г. П. Шороха. - Мн.: ГИПП «Промпечать», 1999. - С. 340-341.
15. Дундаров З. А. «Катетерный» сепсис, как одна из проблем ангиогенного сепсиса // Фундаментальные и клинические аспекты медицины: Сборник научных статей. - Мозырь: «Белый ветер», 2000. - С. 60-61.
16. Дундаров З. А. Микробиологические аспекты экспериментального ангиогенного сепсиса // Фундаментальные и клинические аспекты медицины: Сборник научных статей. - Мозырь: «Белый ветер», 2000. - С. 62-63.
17. Дундаров З. А. Бактериемия «катетерного» сепсиса // Фундаментальные и клинические аспекты медицины: Сборник научных статей. - Мозырь: «Белый ветер», 2000. - С. 63-64.
18. Дундаров З. А. Патоморфологические аспекты инфекционного эндокардита, как одного из вариантов ангиогенного сепсиса // Белорусско-Польские дни хирургии: Материалы международного симпозиума / Под ред. проф. П. В. Гарелика. - Гродно, 2001. - С. 105-106.

19. Дундаров З. А. Ангиогенный сепсис, обусловленный инфекционным эндокардитом / У Белорусско-Польские дни хирургии: Материалы международного симпозиума / Под ред. проф. П. В. Гарелика. - Гродно, 2001. - С. 109-110.
20. Дундаров З. А. Патоморфологические изменения при эндокардите // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях / Под. ред. С. И. Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 37-38.
21. Дундаров З. А. Некоторые особенности патогенеза ангиогенного сепсиса // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях / Под. ред. С. И. Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 38-39.
22. Дундаров З. А. Морфологические аспекты «катетерного» сепсиса // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях / Под. ред. С.И.Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 39-40.
23. Дундаров З.А. Особенности септического очага в кровеносных сосудах // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях / Под. ред. С. И. Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 40-41.
24. Шотт А. В., Дундаров З. А. Основные принципы распознавания ангиогенного сепсиса // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях / Под. ред. С. И. Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 135-136.
25. Шотт А.В., Дундаров З. А. Капиллярная фильтрация возбудителя ангиогенного сепсиса // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях / Под. ред. С. И. Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 136-138.
26. Шотт А.В., Дундаров З. А. О лечении ангиогенного сепсиса // XII съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях. / Под ред. С. И. Леоновича. Ч. II. - Мн.: БГМУ, 2002. - С. 139-140.
27. Дундаров З.А. Модель экспериментального ангиогенного сепсиса // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования Гомельского гос. мед. ин-та. - Мозырь : «Белый ветер», 2000. - С. 193-195.
28. Дундаров З. А. Особенности патоморфологии экспериментального ангиогенного сепсиса // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования Гомельского гос. мед. ин-та. - Мозырь: «Белый ветер», 2000. - С. 195-198.
29. Дундаров З. А. Бактериологические аспекты «катетерного» сепсиса // Материалы третьего Российского научного форума «Хирургия 2001». «Достижения современной хирургии». - М.: «Авиаиздат», 2001. - С. 134-135.
30. Дундаров З. А. Бактериология экспериментального ангиогенного сепсиса // Материалы третьего Российского научного форума «Хирургия 2001». «Достижения современной хирургии». - М.: «Авиаиздат», 2001. - С. 136.
31. Дундаров З. А. Морфологические аспекты «катетерного» сепсиса // Материалы третьего Российского научного форума «Хирургия 2001». «Достижения современной хирургии». - М.: «Авиаиздат», 2001. - С. 137-138.
32. Дундаров З. А. Моделирование ангиогенного сепсиса // Материалы третьего Российского научного форума «Хирургия 2001». «Достижения современной хирургии». - М.: «Авиаиздат», 2001. - С. 138-139.
33. А.с. МПК G 09B 23/28. Способ моделирования ангиогенного сепсиса / З. А. Дундаров. - № а 19990622: заявлено 22.06.1999 // Афшыйны бюлетэнь. - 2000. - № 4. - С. 73-74.
34. А.с. МПК G 09B 23/28. Способ З.А. Дундарова моделирования ангиогенного сепсиса / З. А. Дундаров. - № а 20010666: заявлено 27.07.2001 // Афшыйны бюлетэнь. - 2002. - №1.-С. 56.

РЕЗЮМЕ

Дундаров Залимхан Анварбегович

**ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ АНГИОГЕННОГО СЕПСИСА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Ключевые слова: ангиогенный сепсис, экспериментальная модель, инфекционный эндокардит, катетерный сепсис, инфицирование сосудистых протезов, сепсис наркоманов, патогенез, диагностика, лечение.

Объект исследования: 28 экспериментальных животных (собаки), 218 больных с различными видами ангиогенного сепсиса.

Цель работы: разработка и экспериментально-клиническое обоснование новой концепции патогенеза, нового подхода к диагностике и лечению ангиогенного сепсиса для улучшения результатов оказания помощи при этом заболевании.

Методы исследования: экспериментальный, бактериологический, морфологический, клинический, лабораторный, ультразвуковой и рентгенологический.

Полученные результаты и их новизна. Разработана универсальная экспериментальная модель ангиогенного сепсиса, позволяющая во всех случаях сформировать очаг в любом крупном сосуде или клапане сердца. Выяснена роль базальной мембраны интимы в ограничении распространения процесса на глубжележащие ткани на первых порах формирования септического очага. Определена роль фибринных и тромботических наложений в области септического очага в патогенезе заболевания и в «защите» вегетирующих в них микроорганизмов от действия антибактериальных препаратов. Выяснена динамика морфологических изменений в очаге сепсиса и органах на различных этапах развития процесса, установлен прогрессирующий характер этих изменений. Установлены основные звенья патогенеза ангиогенного сепсиса, среди которых выяснены закономерности капиллярной фильтрации возбудителя сепсиса, от которой зависит частота и характер поражения отдельных органов. Определены особенности течения различных форм ангиогенного сепсиса. С учётом закономерностей капиллярной фильтрации разработана зондовая проба на гемокультуру, позволяющая выявить бактериемию и примерную локализацию септического очага в различных отделах кровеносного русла и предложена схема распознавания этого заболевания. Установлены возможности успешного медикаментозного лечения ангиогенного сепсиса в период до разрушения базальной мембраны и необходимость применения тромболитических препаратов для воздействия на возбудителя в тромбах и фибрине. Обоснована необходимость своевременного оперативного лечения больных ангиогенным сепсисом и создание республиканского центра.

Область применения: хирургия, кардиология, интенсивная терапия.

РЭЗІЮМЕ

Дундарау Залімхан Анварбегавіч

**ПАТАГЕНЕЗ, ДЫЯГНОСТЫКА
І ЛЯЧЭННЕ АНГІЯГЕННАГА СЕПСІСА
(ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНА-КЛІНІЧНАЕ ДАСЛЕДАВАННЕ)**

Ключавыя словы: анпягенны сепсіс, эксперыментальная мадэль, шфэкцыйны эндакардыт, катэтэрны сепсіс, шфшыраванне сасудзгстых пратэзаў, сепсіс наркаманау, патагенез, дыягностыка, лячэнне.

Аб'ект даследавання: 28 эксперыментальных жывёл (сабакі), 218 хворых з рознымі відамі ангіягеннага сепсіса.

Мэта работы: распрацоўка і эксперыментальна-клінічнае абгрунтаванне новай канцепцый патагенезу, новага падыходу да дыягностыка і лячэння анпягеннага сепсісу для паляпшэння вынжаў і зшжэння лятальнасці.

Метады даследавання: эксперыментальны, бактэрыялапчны, марфалапчны, юншчны, лабараторны, ультрагукавы і рэнтгенапапчны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Распрацавана ушверсальная эксперыментальная мадэль ангіягеннага сепсіса, якая дазваляе ва усіх выпадках сфарміраваць ачаг у любым буйным сасудзе або клапане сэрца. Высветлена роля базальнай мембраны інтымы у абмежаванні распаўсюджвання працэса на глыбейляжачыя ткані у першыя часы фарміравання септычнага ачага. Вызначана роля фібрынных і тромбалітычных накладанняў у вобласці септычнага ачага у патагенезе захворвання і у "абароне" вегетыруючых у іх мшрааргашзмау ад дзеяння антыбактэрыяльных прэпаратаў. Высветлена дынаміка марфалапчных зменаў у ачагу сепсіса і органах на розных этапах развіцця працэса, устаноўлены прагрэаруючы характар гэтых змен. Устаноўлены асноўныя звенш патагенеза анпягеннага сепсіса, сярод якіх высветлены заканамернасці кашлярнай фшштрацьп узбуджальнага сепсіса, ад якой залежыць частата і характар паражэння асобных органаў. Вызначаны асаблівасці цячэння розных форм анпягеннага сепсіса. З улікам заканамернасцей кашлярнай фшштрацьп распрацавана зондавая проба на гемакультуру, якая дазваляе выявіць бактэрыямш і прыкладную лакалізацыю септычнага ачага у розных адцзелах крывяноснага русла і прапанавана схема распазнавання гэтага захворвання. Устаноўлены магчымасці паспяховага медыкаментознага лячэння анпягеннага сепсіса у перыяд да разбурэння базальнай мембраны і неабходнасць прымянення тромбалітычных прэпаратаў для уздзеішчання на узбуджальшкі у тромбах і фібрыне. Абгрунтавана неабходнасць своєчасовага аператыўнага лячэння хворых ангіягенным сепсісам і стварэнне рэспубліканскага цэнтра.

Вобласць прымянення: хірургія, кардыялогія, інтэнсіўная тэрапія.

RESUME**Dundarov Zalimkhan Anvarbegovich****PATHOGENY, DIAGNOSTICS
AND TREATMENT FOR ANGIOGENIC SEPSIS
(EXPERIMENTAL-CLINICAL INVESTIGATION)**

Key words: angiogenic sepsis, experimental model, infectious endocarditis, catheter sepsis, infecting vascular prosthetic appliances, drug addict sepsis, pathogeny, diagnostics, treatment.

The subject of the study: 28 experimental animals (dogs), 218 patients with different kinds of angiogenic sepsis.

The object of the work: is the elaboration of the clinico-experimental bases of the new conception of pathogenesis and the new approach to diagnostics and treatment of angiogenic sepsis in order to improve the treatment and to reduce the number of fatal outcomes.

Methods of investigation: experimental, bacteriological, morphological, clinical, laboratory, ultrasound and X-ray.

The obtained results and their newness: a universal experimental model of angiogenic sepsis is worked out permitting in all cases to form a center in any large vessel or heart valve. The role of basal intima membrane is cleared up in limitation of the process development to underlying tissues at the beginning of septic center formation. The role of fibrin and thrombotic impositions in the septic center region in pathogeny and in protecting microorganisms vegetating in them against antibacteriological preparations have been defined. The morphological changes dynamics in the septic center and organs and different stages of the developing process has been cleared up; the progressing character of these changes has been determined. The main units of angiogenic sepsis pathogeny have been determined, the pattern of regularity of pathogenic organisms capillary filtration being among them. It is pathogenic organisms capillary filtration that accounts for the rate and the character of different organs affection. The peculiarities of different forms of angiogenic sepsis development have been determined. With regard for appropriate capillary filtration a zond probe for hemoculture has been worked out, giving the opportunity to reveal bacteriemy and approximately clearly recognized location of septic center of different sections of circulation; a scheme of identification of this disease has also been proposed. The opportunities for successful medical treatment for angiogenic sepsis up to destruction of basal membrane and need for thrombolytic preparations to influence the agent in thrombus and fibrina have been determined. The need for timely operative treatment of patients for angiogenic sepsis and establishment of the Republican center have been motivated.

Fields of application: surgery, cardiology, intensive therapy.