

ISSN 2220-2412

Том 9, 2011 г., №2

инфекции в хирургии



«Медиа Медика»



«Consilium Medicum»
 • для практикующих врачей
 • 12 номеров в год
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 55 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»
 • для врачей поликлиник
 • 15 номеров в год
 • тираж 45 000 экз.



«Гинекология»
 • для акушеров-гинекологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор В.Н.Прилепская
 • тираж 15 000 экз.



«Современная Онкология»
 • для онкологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.В.Поддубная
 • тираж 5 000 экз.



«Болезни сердца и сосудов»
 • для кардиологов, терапевтов, неврологов, эндокринологов и ангиохирургов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Инфекции в хирургии»
 • для хирургов, анестезиологов-реаниматологов
 • 4 номера в год
 • гл. редакторы И.А. Ерюхин, Б.Р.Гельфанд
 • тираж 10 000 экз.



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 4 номера



Болезни органов дыхания –
1 номер



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 4 номера



Неврология – 2 номера

Приложения к журналу «Consilium Medicum». Ежегодно выходят приложения по следующим тематикам:



«Психиатрия и Психофармакотерапия»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор П.В.Морозов
 • тираж 35 000 экз.



«Обозрение психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева»
 • для психиатров и неврологов
 • 4 номера в год
 • самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)
 • тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»
 • для психиатров и терапевтов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
 • тираж 10 000 экз.



«Системные гипертензии»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.Е.Чазова
 • тираж 20 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для терапевтов поликлиник
 • 6 номеров в год
 • тираж 35 000 экз.



«Участковый Педиатр»
 • для педиатров
 • 4 номера в год
 • тираж 35 000 экз.



«Consilium Provisorum»
 • для провизоров, рассылка по аптекам России
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)
 • для провизоров и фармацевтов
 • 12 номеров в год
 • тираж 50 000 экз.



«SPA&Salon»
 • для специалистов Beauty сервисов, SPA-салонов и т.д.
 • 4 номера в год
 • тираж 10 000 экз.



«Массаж. Эстетика тела»
 • для профессиональных массажистов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



Dental Tribune
 Стоматологическая газета (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор Э.А.Базикян
 • тираж 15 000 экз.



DATA
 Газета, приуроченная к крупным медицинским выставкам и конференциям
 • для врачей различных специальностей
 • тираж 15 000 экз.

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

ПРЕЗИДЕНТ РАСХИ
И ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА
ЖУРНАЛА
академик РАН и РАМН
В.С. Савельев



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



объединённая
редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7(495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:
Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:
Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:
В.С. Егорова, Т.А. Романовская,
С.Ю. Шульгина

Менеджер по работе с подписчиками:
Самойлина Наталья Евгеньевна
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: samoilina@con-med.ru

инфекции в хирургии

Том 9

№2, 2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

Б.Р. Гельфанд
И.А. Ерюхин

Заместители главных редакторов:

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

М.С. Алексеев
С.Ф. Багненко
А.В. Бутров
Е.А. Войновский
С.Ю. Голубев (ответственный секретарь)
Е.Г. Григорьев
М.Д. Дибиров
Е.А. Евдокимов
А.А. Еременко
И.И. Затевахин
Р.С. Козлов
А.Л. Левит
О.Д. Мишнев
В.А. Руднов
А.В. Сажин
А.И. Салтанов
Д.Н. Проценко (ответственный секретарь)
Л.Е. Цыпин
А.Е. Шестопалов
А.М. Шулутко
Б.К. Шуркалин
С.В. Яковлев
М.Б. Ярустовский

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)
В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)
К.А. Апарчин (Иркутск)
А.Г. Бебуришили (Волгоград)
Н.В. Белобородова (Москва)
В.Б. Белобородов (Москва)
Rinaldo Bellomo (Австралия)
Л.И. Винницкий (Москва)
В.М. Волжанин (Санкт-Петербург)
Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)
А.А. Звягин (Москва)
А.Б. Земляной (Москва)
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)
Н.Н. Климко (Санкт-Петербург)
О.Б. Лоран (Москва)
Ю.С. Полушкин (Санкт-Петербург)
В.П. Сажин (Рязань)
С.В. Свиридов (Москва)
Я.Н. Шойхет (Барнаул)
А.И. Ярошецкий (Москва)

Содержание

ЮБИЛЕЙ		
К юбилею Николая Алексеевича Ефименко	5	
<hr/>		
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		
Оптимизация антибактериальной терапии при проведении продолженной заместительной почечной терапии Д.С.Цветков, Е.Г.Громова, Л.С.Кузнецова, М.Е.Гаранин, З.В.Григорьевская	6	
<hr/>		
Синдром избыточного бактериального роста при циррозе печени О.Ю.Похальская, А.М.Кисленко	15	
<hr/>		
Особенности стоматологического лечения больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование, как основа профилактики гнойно-септических осложнений В.С.Лерез	18	
<hr/>		
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
Посттравматическая эмпиема плевры В.В.Багдасаров-мл., Д.Н.Проценко, О.В.Игнатенко, Е.А.Багдасарова, А.Н.Антонов, В.В.Багдасаров	22	
<hr/>		
Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах М.Г.Плыщ, Н.Н.Самсонова, М.В.Абрамян, З.В.Попок, Е.И.Назарова, О.С.Ступченко, М.Б.Ярустовский	27	
<hr/>		
Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза М.Д.Дибиров, М.В.Костюченко, Ю.И.Рамазанова, А.А.Юанов, Р.Р.Нухов, А.А.Алимова, Б.М.Бекеров, А.М.Абдурахманов, А.А.Магомедов	32	
<hr/>		
Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальных пневмоний в условиях больницы скорой медицинской помощи С.Г.Фоминых	37	
<hr/>		
Особенности течения раневого процесса при использовании местных гемостатических средств на основе гранулированного цеолита В.В.Бояринцев, А.С.Самойлов, А.Б.Юдин, Р.А.Коваленко	43	
<hr/>		
Применение ω-3-жирных кислот в качестве адьюванантной терапии больных с тяжелой травмой О.В.Игнатенко, А.И.Ярошечкий, О.О.Туркова, С.В.Масолитин, Д.Н.Проценко, Б.Р.Гельфанд	50	
<hr/>		
Малообъемное восстановление гемодинамики в целенаправленной терапии абдоминального сепсиса П.С.Жбанников, Д.В.Михин, А.Н.Ганерт, Д.В.Неронов	55	
<hr/>		
Рецензия на статью «Малообъемное восстановление гемодинамики в целенаправленной терапии абдоминального сепсиса» А.Л.Левит	60	
<hr/>		
Ампциллин с сульбактамом – возможности успешного лечения хирургической инфекции Л.А.Блатун, Р.П.Терехова, А.О.Жуков, А.А.Печетов, А.П.Иванов, А.А.Ушаков, Н.Г.Аскеров	62	
<hr/>		
Антибактериальная терапия пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких: путь от национальных рекомендаций до применения в отделении В.Б.Белобородов	66	
<hr/>		
ПРЕЗЕНТАЦИЯ		
Н.И.Пирогов – великий русский хирург и ученый В.С.Савельев	74	

К юбилею Николая Алексеевича Ефименко

26 апреля 2011 г. исполняется 60 лет известному хирургу и организатору здравоохранения, проректору по лечебной работе Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, заслуженному врачу РФ, лауреату премии Правительства РФ, члену-корреспонденту РАМН, доктору медицинских наук, профессору, генерал-майору медицинской службы Николаю Алексеевичу Ефименко.

Н.А. Ефименко родился в селе Артемово Пушкинского района Московской области в семье служащих. После окончания факультета подготовки врачей Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова (1975 г.) он служил командиром операционно-перевязочного взвода, командиром медицинской роты – ведущим хирургом отдельного медицинского батальона в Дальневосточном военном округе.

В 1980 г. Николай Алексеевич поступил на факультет руководящего медицинского состава военно-медицинской академии им. С.М.Кирова по специальности «Хирургия». По окончании академии работал ординатором отделения неотложной хирургии ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. Участвовал в ликвидации последствий землетрясения в Армении в 1988 г. За спасение жизни и сохранение здоровья многим пострадавшим удостоен ордена «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени.

В 1989 г. Н.А.Ефименко занял должность преподавателя кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинского факультета при ЦИУВ, где проявились его незаурядные педагогические способности и склонность к научному поиску. В 1992 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Применение гипотермии в комплексном лечении разлитого перитонита».

В 1993 г. за смелость, проявленную при медицинском обеспечении боевых действий в Республике Абхазия, Николай Алексеевич награжден орденом Мужества.

Совмещая практическую и преподавательскую деятельность, Н.А.Ефименко активно занимался научно-исследовательской работой и в 1995 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Послеоперационный перитонит (диагностика и лечение)». В этом же году он был назначен главным хирургом ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, в апреле 1996 г. ему присвоено звание профессора.

С 1998 по 2008 г. Н.А.Ефименко занимал должность главного хирурга МО РФ и с 1998 г. возглавил кафедру хирургии ГИУВ МО РФ. Здесь полностью раскрылся его талант блестящего организатора. Благодаря своему богатому хирургическому и преподавательскому опыту Николай Алексеевич многое сделал для улучшения качества хирургической помощи в Вооруженных силах РФ.

В 2008–2010 гг. Н.А.Ефименко – профессор кафедры общей хирургии ММА им. И.М.Сеченова, а с 2010 г. – проректор по лечебной работе и директор Клинического центра Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Н.А.Ефименко – один из создателей современной системы этапного лечения раненых и больных в ограниченных военных конфликтах. Его многочисленные командировки в районы боевых действий Северо-Кавказского региона позволили выработать новую хирургическую доктрину, внедрение которой в практику спасло жизнь тысячам раненых солдат и офицеров.

Под руководством Николая Алексеевича защищено 29 докторских и 58 кандидатских диссертаций. Он автор 17 монографий и руководств, в числе которых учебник «Военно-полевая хирургия» (2002 г.), «Руководство по общей хирургии» (2006 г.), «Национальное руководство по военно-полевой хирургии» (2009 г.), 130 учебно-методических изданий и свыше 350 научных статей.

За большой вклад в дело совершенствования хирургической помощи Н.А.Ефименко удостоен почетного звания заслуженного врача Российской Федерации. В 2005 г. он избран членом-корреспондентом РАМН.

Умело сочетая научно-педагогический талант с клинической работой и административной деятельностью, Николай Алексеевич одновременно занимает пост вице-президента Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции, состоит членом президиума Российского общества хирургов, в котором возглавляет направление по военно-полевой хирургии. Организатор и председатель более десятка международных конгрессов, большого числа съездов и конференций по актуальным вопросам военно-полевой и клинической хирургии, Николай Алексеевич является членом редколлегий многих медицинских журналов.

Признанием научных заслуг Н.А.Ефименко стало присуждение ему в 2004 г. премии Правительства РФ за разработку и внедрение в медицинскую практику новых лечебных технологий и технических средств на основе использования воздушной плазмы и экзогенного оксида азота.

Редакция журнала, товарищи и ученики сердечно поздравляют Николая Алексеевича Ефименко с 60-летием со дня рождения, желают ему крепкого здоровья, счастья и дальнейших успехов в его многогранной деятельности.



Оптимизация антибактериальной терапии при проведении продленной заместительной почечной терапии

Д.С.Цветков, Е.Г.Громова, Л.С.Кузнецова, М.Е.Гаранин, З.В.Григорьевская
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Резюме. Сочетание нозокомиальной инфекции, почечной дисфункции, отсроченный старт адекватной или начало неадекватной антибактериальной терапии оказывают выраженное неблагоприятное действие на результаты лечения. Использование продленных методов заместительной почечной терапии позволяет проводить коррекцию метаболических и водно-электролитных нарушений у больных, однако оказывает существенное влияние на фармакокинетику антибактериальных препаратов. Данный обзор посвящен вопросу оптимизации антибактериальной терапии при проведении заместительной почечной терапии у больных в критических состояниях.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, заместительная почечная терапия, почечная недостаточность, фармакокинетика, фармакодинамика.

Optimization of antibacterial therapy in course of continuous renal replacement therapy

D.S.Tsvetkov, E.G.Gromova, L.S.Kuznetsova, M.E.Garanin, Z.V.Grigroryevskaya
N.N.Blochin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary. Combination of nosocomial infection, renal dysfunction, delayed start of adequate antibacterial therapy or start of non-adequate antibacterial therapy has significant adverse effect on the results of the treatment. Extended methods of renal replacement therapy allow treating metabolic and hydro-electrolytic disorders however have significant impact on pharmacokinetics of antibacterial medications. The present review is dedicated to optimization of antibacterial therapy in course of substitutive renal therapy for patients in critical conditions.

Key words: antibacterial therapy, renal replacement therapy, renal dysfunction, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Сведения об авторах

Цветков Д.С. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния реанимации и интенсивной терапии №4, НИИ Клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. E-mail: tsvetkov75@gmail.com

Громова Е.Г. – д-р мед. наук, зав. отд-ием реанимации и интенсивной терапии №2 НИИ Клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. E-mail: e_gromova05@mail.ru

Кузнецова Л.С. – врач отделения реанимации и интенсивной терапии №2 НИИ Клинической онкологии РАМН. E-mail: l_kuznetsova@inbox.ru

Гаранин М.Е. – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии №4 НИИ Клинической онкологии РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН. E-mail: doctormaxx@mail.ru

Григорьевская З.В. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. микробиологической диагностики и лечения инфекции в онкологии. E-mail: zlatadoc@list.ru

Введение

Эффективность лечения пациентов с тяжелым сепсисом, у которых одним из проявлений синдрома полироганной недостаточности является развитие острой почечной недостаточности, в настоящее время остается низкой, а летальность достигает 80% [1]. Такой высокий показатель летальности, с одной стороны, обусловлен значимыми метаболическими и водно-электролитными нарушениями. С другой стороны, на фоне острой почечной недостаточности проводить комплексную интенсивную терапию крайне сложно: возникают существенные ограничения при проведении инфузационной терапии, существенно изменяется скорость элиминации антибактериальных препаратов, что влияет на их режим дозирования. На фоне метаболического ацидоза, который часто выявляется у больных с острой почечной недостаточностью, существенно изменяется чувствительность ад-

ренорецепторов к инотропным препаратам, что затрудняет оптимизацию гемодинамических показателей.

Антибактериальная терапия – один из ключевых методов лечения больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Ранняя адекватная антибактериальная терапия существенно влияет на показатель летальности у этой категории больных независимо от вида инфекционных осложнений [2–6]. При этом ранняя адекватная антибактериальная терапия включает выбор не только эффективного в отношении предполагаемых возбудителей антибиотика, но и оптимального режима введения препарата для длительного поддержания терапевтической концентрации препарата в плазме крови. Выбор режима введения связан с существованием концентрация-зависимых (выраженность действия зависит от уровня пиковой концентрации) и времязависимых антибиотиков (вы-

раженность действия связана с длительностью временного интервала, во время которого концентрация антибиотиков превышает показатель минимальной ингибирующей концентрации). Если не учитывать эти особенности, то создаются условия для возникновения «субтерапевтических» концентраций, которые делают проводимую терапию неэффективной, способствуя появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов или токсических концентраций и повышению риска развития побочных эффектов [7].

Сегодня с целью коррекции нарушений, возникающих у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком на фоне острой почечной недостаточности, активно используют различные продленные методы заместительной почечной терапии. Однако их применение наряду с почечной недостаточностью, водно-электролитными и метаболическими нарушениями оказывает вы-

Таблица 1. Факторы, влияющие на элиминацию антибактериальных препаратов у пациентов, получающих заместительную почечную терапию

Фактор	Комментарии
Фармакокинетические факторы	
Снижение почечной элиминации	
Внепочечная элиминация	Может повышаться на фоне почечной недостаточности; возможно снижение вследствие печеночной недостаточности
Объем распределения	Увеличение объема распределения требует увеличения дозировки препарата и снижает эффективность элиминации при проведении заместительной почечной терапии
Белок-связывающая способность	Элиминируется только свободная фракция антибактериального препарата
Факторы, связанные с заместительной почечной терапией	
Объем замещающего раствора	Чем больше объем замещающего раствора, тем выше элиминация антибиотиков. Объем замещающегося раствора определяется длительность процедуры и скоростью его потока
Скорость кровотока	Способность влиять на трансмембранные давление
Материал фильтра	Для различных антибактериальных препаратов коэффициент просеивания может изменяться в зависимости от вида полупроницаемой мембраны
Площадь фильтрационной поверхности	Влияние на уровень элиминации

раженное влияние на фармакокинетику антибактериальных препаратов. Создаются условия, при которых «классические» режимы введения различных антибиотиков не позволяют поддерживать оптимальные концентрации препаратов в плазме крови, что, безусловно, способно повлиять на клиническую эффективность проводимой терапии.

Цель данной публикации – провести обзор существующих клинических исследований, посвященных проблеме применения основных антибактериальных препаратов, используемых в лечении нозокомиальной инфекции (ванкомицин, линезолид, даптомицин, карбапенемы, защищенные пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды) у больных в критическом состоянии на фоне почечной недостаточности и заместительной почечной терапии, и представить практические рекомендации на основании полученных данных.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Под воздействием разнообразных причин на фармакокинетические показатели антибактериальных препаратов, применяемых у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, возможно существенное изменение скорости их элиминации. При этом все факторы, способные оказать на нее влияние, можно условно разделить на две большие группы (табл. 1) [8]:

- влияющие на естественный клиренс препарата;
- определяющие удаление препарата при проведении заместительной почечной терапии.

Одним из ключевых факторов, определяющих клиренс препарата, является его способность связываться с белками. Комплекс анти-

биотик–белок, обладая большой молекулярной массой, не проходит через мембрану гемофильтра. Следовательно, антибактериальные препараты с низкой белково-связывающей способностью в большей степени элиминируются при проведении заместительной почечной терапии. Необходимо также учитывать способность антибиотиков проникать в различные ткани, поскольку от этого зависит объем их распределения. Степень элиминации препарата при использовании различных методов экстракорпоральной детоксикации обратно пропорциональна объему распределения. Поэтому у антибактериальных препаратов с высокой белково-связывающей способностью (более 80%) и большим объемом распределения (менее 1 л/кг) наблюдается низкий клиренс при проведении заместительной почечной терапии [9].

Возможно, что на степень элиминации антибиотиков также оказывает влияние эффект Гиббса–Доннана (Gibbs–Donnan effect). Суть его заключается в возвращении отрицательно заряженных (анионных) белков (в первую очередь альбумина) в линию кровотока контура через мембрану фильтра. Одновременно наблюдается поступление в линию кровотока положительно заряженных молекул (катионных) антибиотиков (аминогликозиды, левофлоксацин). При этом анионные молекулы антибиотиков элиминируются без изменений (цефтазидим, цефотаксим) [10], однако клиническая значимость этого эффекта до конца не ясна [11, 12].

Фармакокинетика лекарственных препаратов и, следовательно, степень элиминации, определенным образом зависят от параметров методики (скорость кровотока, объем ультрафильтрации, коэффициент просеивания и т.д.), которую ис-

пользуют в конкретной клинической ситуации. Скорость кровотока, влияя на уровень трансмембранных давления, способна оказывать воздействие на клиренс препаратов через мембранные части фильтра. Таким образом, повышение трансмембранных давления может вызывать увеличение выведения препаратов. Элиминация антибиотиков определяется и объемом замещающей жидкости, который зависит от длительности процедуры и скорости потока субститута. Известно, что при высокопоточных процедурах степень элиминации значительно выше по сравнению с низкопоточными. Кроме того, определенное влияние на клиренс оказывают технические характеристики используемых фильтров:

- размер пор (определяет коэффициент просеивания);
 - характер покрытия мембраны (определяет способность абсорбировать различные препараты).
- В настоящее время четко продемонстрировано, что фармакодинамические особенности различных групп антибактериальных препаратов могут оказывать существенное влияние на эффективность проводимой антимикробной терапии. Антибиотики делятся на концентрация-зависимые (аминогликозиды и другие) и время-зависимые (β -лактамы). Бактерицидное действие концентрация-зависимых препаратов определяется максимальной пиковой концентрацией в плазме крови, создаваемой после их введения. Такие препараты лучше вводить через определенные временные промежутки, что, с одной стороны, обеспечивает наибольшее выраженное действие, а с другой – минимизирует вероятность развития побочных эффектов [13, 14]. Эффективность время-зависимых антибиотиков определяется временем поддержания концентра-

Таблица 2. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры антибиотиков, используемых при лечении нозокомиальных инфекций

Препарат	Белок-связанная фракция	Основной путь элиминации	Объем распределения, л/кг	Период полувыведения при нормальной функции почек, ч	Время- и концентрация зависимый антибиотик
Азtreонам	56	Почки	0,2	1,7–2,9	Время
Цефепим	16	Почки	0,25	2,1	Время
Цефтазидим	21	Почки	0,23	1,6	Время
Ципрофлоксацин	40	Почки	1,8	4,1	Концентрация
Даптомицин	92	Почки	0,13	8	Концентрация
Имипенем	20	Почки	0,23	1	Время
Левофлоксацин	24–38	Почки	1,09	7–8	Концентрация
Линезолид	31	Печень	0,6	4,8–5,4	Время
Меропенем	2	Почки	0,25	1	Время
Моксифлоксацин	50	Печень	1,7–2,7	12	Концентрация
Пиперациллин	16	Почки	0,18	1	Время
Тазобактам	20–23	Почки	0,18–0,33	1	Нет данных
Сульбактам	38	Почки	0,25–0,5	1	Время
Ванкомицин	55	Почки	0,7	6	Время

ции в плазме крови выше минимальной ингибирующей. Введение их осуществляется путем постоянной инфузии, которая позволяет длительное время поддерживать концентрацию препарата в плазме крови. При этом следует отметить, что окончательного ответа на вопрос, какую именно концентрацию и как долго следует поддерживать для обеспечения максимального эффекта, пока не получено. Однако совершенно очевидно, что различные методы продленной заместительной почечной терапии, оказывая влияние на степень элиминации время-зависимых антибактериальных препаратов, создают условия для возникновения «субклинических» доз антибиотиков в плазме крови.

Таким образом, представление о фармакокинетических и фармакодинамических особенностях различных препаратов (табл. 2) [15], наиболее часто используемых при лечении тяжелых нозокомиальных инфекций, позволяет предполагать степень влияния продленной заместительной почечной терапии на клиренс антибиотиков.

Антибактериальные препараты, используемые при лечении инфекционных осложнений, вызванных грамположительной полирезистентной флорой

Ванкомицин относится к классу гликопептидов и используется при лечении тяжелой нозокомиальной инфекции, вызванной полирезидентными штаммами *Staphylococcus* и *Streptococcus*. При внутривенном введении ванкомицин медленно метаболизируется и в основном выводится почками в неизмененном виде. Вследствие этого его элиминация напрямую коррелирует со степенью гломерулярной фильтра-

ции и показателем клиренсом креатинина [16]. Этим объясняется быстрое накопление ванкомицина на фоне почечной дисфункции, что существенно увеличивает вероятность развития побочных эффектов.

Имеется большое количество исследований, в которых изучались изменения клиренса ванкомицина в зависимости от используемого метода заместительной почечной терапии. Был продемонстрирован значительно более высокий его клиренс при проведении продленных процедур (вено-венозная гемофильтрация, вено-венозный гемодиализ, вено-венозная гемодиафильтрация) [17, 18] по сравнению с интермиттирующим гемодиализом. Так, при проведении 4-часовой процедуры клиренс ванкомицина составил всего 2,6 мл/мин, что существенно ниже клиренса (7,98–13,26 мл/мин), полученного при продленных процедурах [18–22]. При этом наиболее высокий показатель наблюдался на фоне проведения продленной вено-венозной гемодиафильтрации (ПВВГДФ), поскольку при данной методике происходит одновременное удаление препарата за счет механизмов конвекции и диффузии [18, 19]. Согласно последним рекомендациям оптимальная концентрация ванкомицина в плазме крови для обеспечения максимального клинического эффекта должна составлять 15–20 мг/л [23]. Так, F.Boegerboom и соавт., изучив клиренс ванкомицина при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) у больных, находящихся в критическом состоянии, рекомендовал для поддержания терапевтической концентрации введение 250–500 мг 2 раза в сутки. При этом клиренс составил

23 мл/мин [24]. C.Santre и соавт. сообщили о среднем уровне клиренса 39 мл/мин при ПВВГДФ, предложив вводить ванкомицин в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 ч [25]. Однако данное наблюдение включало всего лишь 3 пациентов. S.Davies и соавт. использовали дозу 1000 мг каждые 48 ч при проведении продленного вено-венозного гемодиализа (ПВВГД) для поддержания терапевтической концентрации в плазме крови [19]. По данным W.Macias и соавт., в исследование которых были включены 10 пациентов, клиренс на фоне ПВВГФ составлял $28,5 \pm 6,4$ мл/мин (17,1–36,6 мл/мин). Для поддержания концентрации 15 мг/кг требовалось введение 750–1500 мг/сут каждые 24 ч ванкомицина [22]. M.DeIDot и соавт. представили данные о том, что клиренс ванкомицина у больных, которым проводилась ПВВГДФ, составлял 41 ± 11 мл/мин и рекомендовали введение 750 мг каждые 12 ч [18]. В то же время авторы исследования отметили, что необходимо снижать дозировку препарата до 450 мг каждые 12 ч при длительном введении, поскольку в среднем только 60% его элиминируется за 12 ч.

Таким образом, согласно данным современной литературы, необходимо проводить коррекцию дозы ванкомицина при использовании продленных методов заместительной почечной терапии с одновременным постоянным мониторингом содержания ванкомицина в плазме крови. Необходимость последнего обусловлена достаточным разбросом данных об уровне элиминации ванкомицина на фоне различных методов и параметров заместительной почечной терапии, что является фактором риска снижения концентрации ванкомицина.

до «субтерапевтического» уровня или ее повышения сверх терапевтических величин.

Линезолид – первый представитель нового класса синтетических антимикробных средств оксазолидинонов, действующий в отношении основных клинически значимых штаммов грамположительных микроорганизмов, включая полирезистентные штаммы [26, 27]. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, ингибирующих синтез белка, линезолид воздействует на ранних этапах трансляции (не обратимое связывание с 23S- и 50S-субъединицей рибосом), в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирования пептидной цепи [28]. В норме 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метabolитов и 30% выводится почками в неизмененном виде [15].

Поскольку линезолид относится к времязависимым антибиотикам, выраженность его бактерицидного действия зависит от изменения уровня концентрации в плазме крови. Учитывая фармакологические свойства препарата (низкую молекулярную массу 337 Да, белок-связанную фракцию 31%, объем распределения 0,5–0,81 л/кг), можно ожидать его активного удаления при проведении заместительной почечной терапии. Так, в ряде работ было показано достоверное снижение концентрации линезолида после проведения 4-часового сеанса гемодиализа [29–31]. Однако коррекция дозы была рекомендована только при наличии выраженной печеночной недостаточности [29, 30], учитывая основной путь выведения линезолида и большой временной промежуток между процедурами.

Как известно, у больных в критическом состоянии вследствие наличия органной дисфункции, гемодинамических нарушений, изменений объема распределения и уровня белок-связывающей фракции [32, 33] возможны существенные изменения фармакокинетики антибактериальных препаратов. Проведенные исследования не продемонстрировали существенного влияния всех перечисленных факторов на фармакокинетику линезолида у больных в критическом состоянии. Авторы этих работ сделали вывод, что ни при ПВВГФ, ни при ПВВГДФ [34–37] коррекции дозы линезолида не требуется.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о необходимости мониторинга кон-

центрации линезолида при использовании продленных процедур экстракорпоральных методов детоксикации. Поэтому в современных руководствах, посвященных проблеме коррекции режимов антибактериальной терапии при использовании продленных методов заместительной почечной терапии, не рекомендована коррекция стандартной схемы введения: 600 мг каждые 12 ч [8, 15].

Даптомицин – антибактериальный препарат нового класса антибиотиков – циклических липопептидов. Даптомицин связывается с клеточными мембранами бактерий, вызывая быструю деполяризацию мембранныго потенциала клеток в фазе роста и в стационарной фазе. Потеря мембранныго потенциала вызывает ингибирование протеина ДНК и синтеза РНК, вследствие чего происходит гибель бактериальной клетки с ее незначительным лизисом. Даптомицин обратимо связывается с белками плазмы крови (в среднем 90–93% независимо от концентрации) у здоровых добровольцев. Этот показатель незначительно снижается (83,5–87,6%) при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина не менее 30 мл/мин или у пациентов, находящихся на дialisе). Даптомицин выводится преимущественно почками [38].

Исследований, посвященных изучению влияния заместительной почечной терапии на клиренс даптомицина крайне мало. В экспериментальных исследованиях было показано, что выведение даптомицина может существенно зависеть от типа гемофильтра, вида процедуры, объема ультрафильтрата [39] и может существенно увеличиваться по сравнению с клиренсом, описанным для больных без признаков почечной недостаточности [40]. Учитывая ограниченное количество данных, в настоящее время рекомендуют при проведении заместительной терапии проводить рутинный мониторинг концентрации препарата в плазме крови [15, 39, 40]. При этом стартовый режим должен соответствовать рекомендациям производителя для больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин [15].

Антибактериальные препараты, используемые при лечении инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательной и грамположительной флорой

Карбапенемы

Меропенем – антибактериальный препарат с молекулярной массой 437,51 Да, белок-связанной фракцией 2%, основной путь выведения которого – почки. Необходимо

подчеркнуть, что 70% препарата элиминируется в неизмененном виде. На сегодняшний день проведено много исследований, посвященных изучению фармакокинетики меропенема на фоне заместительной почечной терапии, данные которых противоречивы. Так, по данным L.Giles и соавт., у больных, которым проводили ПВВГФ (5 пациентов; объем ультрафильтрации 1–2 л/ч) и ПВВГДФ (5 пациентов; объем ультрафильтрации 1–2 л/ч, объем диализата 1–1,5 л/ч), при введении 1 г в течение 5 мин каждые 12 ч концентрация выше 4 мг/л поддерживалась более 67% времени 12-часового интервала [41]. M.Valtonen и соавт. сообщили, что при введении меропенема в дозе 1 г каждые 12 ч инфузией в течение 30 мин его клиренс при ПВВГФ (объем ультрафильтрации 0,4 л/ч) был достоверно ниже ($p<0,05$), чем при ПВВГДФ (объем диализата 1 л/ч) и ПВВГДФ (объем диализата 2 л/ч). Его уровень равнялся $3,27\pm2,30$ л/ч; $4,72\pm2,69$ л/ч; $5,71\pm3,58$ л/ч соответственно для ПВВГФ, ПВВГДФ (объем диализата 1 л/ч) и ПВВГДФ (объем диализата 2 л/ч). Элиминация за 12 ч составила 13% при ПВВГФ, 33% при ПВВГДФ (объем диализата 1 л/ч) и 40% при ПВВГДФ (объем диализата 2 л/ч) [42]. I.Tegeder и соавт. продемонстрировали, что введение дозы 500 мг каждые 12 ч в сутки на фоне ПВВГФ не позволяло поддерживать оптимальную концентрацию в плазме крови для достижения максимального бактерицидного действия. Авторы рекомендовали увеличение дозы в два раза [43]. Схожие результаты были представлены T.Ververs, по данным которого средняя концентрация меропенема (500 мг каждые 12 ч) в плазме крови была также недостаточной и составляла всего $3\pm0,9$ мг/л при проведении ПВВГФ (5 пациентов; общий клиренс $4,57\pm0,89$ л/ч) [44]. В то же время W.Krueger и соавт. продемонстрировали, что введение препарата в аналогичном режиме на фоне ПВВГФ (объем ультрафильтрата 1600 мл/ч) позволяло поддерживать концентрацию 4 мг/л 40% и более времени от всего временного интервала между введениями у всех пациентов. Концентрация 8 мг/л поддерживалась 33% времени у 6 из 8 пациентов, включенных в исследование. При этом средняя концентрация в плазме крови составляла 2,4 мг/л. На основании полученных данных авторы исследования рекомендовали этот режим введения у больных при заместительной почечной терапии [45]. Однако F.Thalhammer и соавт. на основании данных, полу-

ченных при изучении фармакокинетики препарата у 9 больных, которым проводилась ПВВГФ (клиренс $2,46 \pm 0,41$ л/ч; концентрация меропенема в конце процедуры $6,6 \pm 1,5$ нг/мл; объем ультрафильтрации 3 л/ч), сообщили, что для поддержания терапевтической концентрации наиболее оптимально введение меропенема в дозе 1 г каждые 8 ч [46].

Суммируя все вышеизложенное, можно сделать вывод, что существующие рекомендации (1 г каждые 12 ч) о применении меропенема на фоне продленной заместительной терапии условны, поскольку имеет место противоречивость результатов, проведенных на настоящий момент исследований. Следует также учитывать, что элиминацию меропенема в упомянутых работах в основном изучали на фоне низкопоточных процедур, а, как известно, увеличение потока замещения способно оказывать выраженное влияние на элиминацию препарата. Кроме того, в настоящее время для достижения максимального бактерицидного действия и минимизации риска развития устойчивости микроорганизмов считается наиболее оптимальным введение меропенема продленной 3-часовой инфузией [47]. Первоначальные исследования, в которых изучались особенности фармакокинетики меропенема при продленном введении на фоне заместительной почечной терапии, не продемонстрировали необходимости коррекций дозы [48].

Имипенем/циластатин – антибактериальный препарат широкого спектра действия, активный в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Имипенем гидролизуется с помощью дегидропептидазы-1 (ДГП-1) – фермента, который находится в почечных канальцах. Образующиеся метаболиты токсичны по отношению к почечным канальцам, вследствие чего необходимо сочетать имипенем и циластин. Последний, будучи ингибитором ДГП-1, снижает интенсивность метаболизма имипенема, тем самым повышая фракцию его выведения в неизмененном виде до 70%.

У больных с нормальной функцией почек имипенем и циластин имеют схожие фармакокинетические параметры. Однако у пациентов с признаками почечной дисфункции наблюдается накопление обоих препаратов; при этом циластин накапливается значительно быстрее, поскольку его внепочечный клиренс составляет значительно меньшую часть общего клиренса по сравнению с имипенемом [49].

Согласно проведенным исследованиям для поддержания концентрации имипенема в плазме крови 2 мг/л при проведении методов продленной заместительной терапии необходимо вводить 250 мг препарата каждые 6 ч или 500 мг каждые 8 ч [49–52]. Высокие дозировки (500 мг каждые 6 ч) могут быть использованы при наличии возбудителей с пониженной чувствительностью к имипенему ($\text{МПК} \geq 4$ мг/л) [52]. Необходимо также помнить, что накопление циластина происходит и при печеночной дисфункции, что может потребовать увеличения интервалов между введениями для предотвращения этого эффекта.

Дорипенем. В настоящее время данных нет.

Защищенные пенициллины

На сегодняшний день в нашей стране возможно использование следующих защищенных пенициллинов: пиперациллин/тазобактама, цефоперазон/сульбактама, ампициллин/сульбактама, амоксициллин/клавулоновой кислоты. Следует подчеркнуть, что особенности фармакокинетики при проведении продленных методов заместительной почечной терапии у больных в критических состояниях в основном изучались при применении пиперациллина/тазобактама. Этот антибиотик широкого спектра действия достаточно часто используют в качестве эмпирической терапии при лечении инфекционных осложнений у больных в критических состояниях. Исследования, посвященные фармакокинетике пиперациллина/тазобактама, продемонстрировали хорошую элиминацию пиперациллина при всех видах продленной заместительной терапии [53–56], хотя имеются данные и о возможном накоплении тазобактама на фоне ПВВГФ [54, 55]. Так, M.Valtonen и соавт. сообщили, что клиренс и период полувыведения тазобактама был достоверно выше ($p < 0,05$) при проведении ПВВГФ по сравнению с вено-венозной гемодиафильтрацией. Аналогичные результаты были получены van der T.Werf и соавт. Однако в более поздней работе A.Arzuaga и соавт. не выявили накопления тазобактама во время ПВВГФ [57], что требует, безусловно, дальнейшего изучения.

С учетом данных проведенных на настоящий момент исследований, при использовании различных методов продленной заместительной почечной терапии рекомендуется введение пиперациллина/тазобактама в дозе 2/0,5 г каждые 6 ч. Это позволяет поддерживать концентрацию препарата выше минимальной подавляющей концентрации

для большинства штаммов бактерий [15, 58], однако при наличии факторов риска развития инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными штаммами, возможно увеличение дозировки до 3/0,375 г на фоне ПВВГД и ПВВГДФ. При этом следует учитывать возможное развитие побочных эффектов вследствие накопления тазобактама [15].

К сожалению, пока отсутствуют работы, в которых изучалась бы фармакокинетика ампициллин/сульбактама и цефоперазон/сульбактама на фоне заместительной почечной терапии. Однако имеющиеся данные о фармакокинетике ампициллина [59] и сульбактама [60] позволили ряду авторов [15] предположить схожую фармакокинетику ампициллин/сульбактама и пиперациллин/тазобактама, а именно хорошую элиминацию ампициллин/сульбактама при использовании экстракорпоральных методов детоксикации. Поэтому в настоящее время рекомендуется введение ампициллин/сульбактама в дозе 1,5–3 г каждые 8–12 ч при проведении ПВВГФ и 1,5–3 г каждые 8 ч на фоне ПВВГДФ [15, 58].

Цефалоспорины. Имеются данные о фармакокинетике цефазолина, цефотаксима, цефтриаксона, цефтазидима и цефепима. За исключением цефтриаксона все препараты экскретируются почками, что приводит к быстрому их накоплению и длительной циркуляции у больных с почечной недостаточностью. Поэтому пациентам, которым проводится интермиттирующий гемодиализ, часто кратность введения цефалоспоринов соответствует кратности проведения процедуры. Однако на фоне продленных методов заместительной почечной терапии наблюдается существенное изменение скорости элиминации препаратов, что требует более частого их введения для поддержания концентрации в терапевтическом диапазоне.

Цефтриаксон – препарат группы цефалоспоринов, обладающий высокой белок-связывающей способностью, основной метаболизм которого происходит в печени. Сочетание этих факторов приводит к тому, что проведение заместительной почечной терапии практически не оказывает никакого влияния на скорость его элиминации. Было показано, что у больных, которым проводилась ПВВГФ, клиренс препарата был аналогичен клиренсу при нормальной функции почек, поэтому коррекции его дозы при использовании методов заместительной почечной терапии не требуется [61–63].

Таблица 3. Дозы аминогликозидов, рекомендованные пациентам в критическом состоянии при проведении заместительной почечной терапии [15]

Аминогликозид	Начальная доза	Поддерживающая доза
Гентамицин	3 мг/кг	2 мг/кг 24–48 ч
Тобрамицин	3 мг/кг	2 мг/кг 24–48 ч
Амикацин	10 мг/кг	7,5 мг/кг 24–48 ч

Скорость элиминации других цефалоспоринов эквивалентна элиминации препаратов при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин. При этом скорость элиминации препаратов на фоне ПВВГДФ и ПВВГД несколько выше по сравнению с ПВВГФ. Учитывая спектр антибактериальной активности, для лечения тяжелой нозокомиальной инфекции из группы цефалоспоринов в основном используют цефепим и цефтазидим. Проведенные исследования показали, что для поддержания терапевтической концентрации цефепима не требуется коррекции дозы препарата. Изменения интервалов между введениями и режим 1 г каждые 12 ч адекватны при проведении ПВВГФ, а 2 г каждые 12 ч – на фоне ПВВГДФ и ПВВГД [63–65]. Аналогичные результаты были получены и при изучении фармакокинетики цефтазидима. В трех проспективных исследованиях продемонстрировано, что введение 2 г каждые 12 ч при ПВВГДФ и ПВВГД и 1 г каждые 12 ч во время ПВВГФ позволяет поддерживать концентрацию цефтазидима в плазме крови, превышающую минимальную подавляющую концентрацию [66–68].

Фторхинолоны представляют одну из основных групп современных антибиотиков. Антибактериальные препараты данного класса обладают бактерицидным действием, зависящим от их концентраций в крови, и умеренным постантibiотическим эффектом. В ряде исследований было показано, что максимальные сывороточные концентрации фторхинолонов по отношению к МПК ($C_{\max}:\text{МПК}$) строго коррелируют с клиническим эффектом. В опытах *in vitro* было также установлено, что при величине показателя $C_{\max}:\text{МПК}$, равной 10 и более, предупреждается развитие резистентности микроорганизмов к препаратам.

При этом у больных в критическом состоянии возможно существенное изменение фармакодинамики фторхинолонов. Применение методов заместительной почечной терапии еще больше усложняет режим их дозирования. В большинстве исследований продемонстрировано минимальное влияние методов заместительной почечной терапии на элиминацию фторхинолонов [69–73]. Тем не менее было

показано, что рекомендуемые дозы для ципрофлоксацина на фоне проведения заместительной почечной терапии не всегда обеспечивают наиболее оптимальное соотношение $C_{\max}:\text{МПК}$ [74]. Так, больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин рекомендовано введение дозы 400 мг/сут. При этом было выявлено, что введение дозы 600–800 мг/сут больным в критическом состоянии на фоне проведения заместительной почечной терапии в большей степени позволяет поддерживать оптимальное соотношение $C_{\max}:\text{МПК}$, в том числе и для микроорганизмов с минимальной подавляющей концентрацией для ципрофлоксацина более 1 мкг/мл. Повышение дозировки также возможно и в случае лечения инфекционных осложнений, вызванных «проблемными» грамотрицательными микроорганизмами, такими как *Ps. aeruginosa*.

Левофлоксацин экскретируется с мочой в неизмененном виде, поэтому необходимо проводить коррекцию суточной дозы у больных с почечной недостаточностью. При интермиттирующем гемодиализе практически не происходит выведения левофлоксацина, поэтому не требуется введение поддерживающей дозы после процедуры. В своем исследовании R.Malone и соавт. продемонстрировали, что доза 250 мг каждые 24 ч обеспечивает $C_{\max}:\text{МПК}$, аналогичное таковому при режиме 500 мг каждые 24 ч у больных с нормальной функцией почек [69]. Введение левофлоксацина в дозе 250 мг/сут после нагрузочной дозы 500 мг при проведении ПВВГФ, ПВВГД и ПВВГДФ позволяет обеспечить максимальный терапевтический эффект [69, 71, 72]. Существует ограниченное количество данных о применении моксифлоксацина на фоне заместительной почечной терапии у больных в критическом состоянии. Так, V.Fuhrmann и соавт. продемонстрировали, что на фоне ПВВГДФ не требуется коррекции дозы [75].

Аминогликозиды. Доза и интервал введения аминогликозидов зависят от объема распределения препарата и скорости его элиминации. Как известно, у больных в критических состояниях может наблюдаться существенное увеличение объема распределения, вследствие чего создаются предпосылки для сниже-

ния концентрации препарата в плазме до «субтерапевтических» значений. Использование методов заместительной почечной терапии также влияет на объем распределения и способно повлиять на скорость элиминации препарата.

Выведение аминогликозидов при применении современных фильтров аналогично скорости элиминации препаратов при клиренсе креатинина 10–40 мл/мин. Таким образом, период полувыведения будет составлять 6–20 ч, поскольку интервал между введениями препарата равняется трем периодам полуыведения, то на фоне методов заместительной почечной терапии следует вводить аминогликозиды каждые 18–60 ч. В этой связи большинство аминогликозидов на фоне проведения заместительной почечной терапии вводят каждые 24, 36 или 48 ч (табл. 3).

Противогрибковые препараты

Азолы. В отличие от итраконазола и вориконазола, которые метаболизируются в печени, флюконазол выводится в основном почками в неизмененном виде. Вследствие этого при развитии у пациентов почечной дисфункции наблюдается быстрое накопление препарата, что требует уменьшения суточной дозы. В ряде исследований выявлено, что при использовании у больных с почечной дисфункцией методов заместительной почечной терапии (ПВВГДФ и ПВВГД) наблюдается выраженная элиминация препарата, которая может превышать аналогичный показатель у больных с нормальной функцией почек [76–78]. В настоящее время при наличии факторов риска развития грибковых инфекций у больных в критическом состоянии на фоне проведения постоянных методов заместительной почечной терапии рекомендовано введение 800 мг флюконазола ежедневно. В ряде случаев, если инфекционными агентами являются не *Candida glabrata* и *Candida krusei*, на фоне ПВВГФ возможно уменьшение суточной дозы флюконазола до 400 мг [15, 58].

Введение итраконазола и вориконазола возможно как парентеральным путем, так и *per os*. Необходимо помнить, что в качестве растворителя для получения формы, используемой при парентеральном

Таблица 4. Дозы антибактериальных препаратов при заместительной почечной терапии [15, 58]

Название препарата	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза		
		ПВВГФ	ПВВГД	ПВВГДФ
Амикацин	10 мг/кг	5–10 мг/кг каждые 24 ч	5–10 мг/кг каждые 12–24 ч	5–10 мг/кг каждые 12–24 ч
Амфотерицин В, водный р-р	нет	0,5–1 мг/кг каждые 24 ч	0,5–1 мг/кг каждые 24 ч	0,5–1 мг/кг каждые 24 ч
Амфотерицин В липосомальный	нет	3–5 мг/кг каждые 24 ч	3–5 мг/кг каждые 24 ч	3–5 мг/кг каждые 24 ч
Ампициллин/сульбактам	3 г	1,5–3 г каждые 8–12 ч	1,5–3 г каждые 8 ч	1,5–3 г каждые 6–8 ч
Азtreонам	2 г	1–2 г каждые 12 ч	1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч	1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч
Ванкомицин	15–25 мг/кг	10–15 мг/кг каждые 24–48 ч	10–15 мг/кг каждые 24 ч	7,5–10 мг/кг каждые 12 ч
Вориконазол	400 мг каждые 12 ч (1-е сутки)	200 мг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч	200 мг каждые 12 ч
Даптомицин	нет	4–6 мг/кг каждые 48 ч	4–6 мг/кг каждые 48 ч	4–6 мг/кг каждые 48 ч
Имипенем	1 г	500 мг каждые 8 ч	500 мг 6–8 каждые	500 мг каждые 6 ч
Капсофунгин	70 мг	50 мг каждые 24 ч	50 мг каждые 24 ч	50 мг каждые 24 ч
Клиндамицин	нет	600–900 мг каждые 8 ч	600–900 мг каждые 8 ч	600–900 мг каждые 8 ч
Ко-тримоксазол	нет	2,5–7,5 мг/кг каждые 12 ч	2,5–7,5 мг/кг каждые 12 ч	2,5–7,5 мг/кг каждые 12 ч
Левофлоксацин	500–750 мг	250 мг каждые 24 ч	250–500 мг каждые 24 ч	250–750 мг каждые 24 ч
Линезолид	нет	600 мг каждые 12 ч	600 мг каждые 12 ч	600 мг каждые 12 ч
Меропенем	1 г	0,5–1 г каждые 12 ч	0,5–1 г каждые 8–12 ч	0,5–1 г каждые 8–12 ч
Метронидазол	нет	500 мг каждые 6–12 ч	500 мг каждые 6–12 ч	500 мг каждые 6–12 ч
Моксифлоксацин	нет	400 мг каждые 24 ч	400 мг каждые 24 ч	400 мг каждые 24 ч
Пиперациллин/тазобактам	нет	2,25–3,375 г каждые 6–8 ч	2,25–3,375 г каждые 6 ч	3,375 г каждые 6 ч
Рифампицин	нет	300–600 мг каждые 12–24 ч	300–600 мг каждые 12–24 ч	300–600 мг каждые 12–24 ч
Тайгециклин	100 мг	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 12 ч	50 мг каждые 12 ч
Флуконазол	400–800 мг	200–400 мг каждые 24 ч	400–800 мг каждые 24 ч	800 мг каждые 24 ч
Цефепим	2	1–2 г каждые 12 ч	1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч	1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч
Цефтазидим	2 г	1–2 г каждые 12 ч	1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч	1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч
Цiproфлоксацин	нет	200–400 мг каждые 12–24 ч	400 мг каждые 12–24 ч	400 мг каждые 12 ч

введении, применяется циклодекстрин, выводимый почками. У больных с почечной дисфункцией это способствует его накоплению, что создает предпосылки для возникновения токсического действия. В тоже время следует обратить внимание на то, что в настоящее время до конца неясна клиническая значимость накопления циклодекстрина. Поэтому у больных с уровнем клиренса креатинина не более 30–50 мл/мин и на фоне применения методов заместительной терапии рекомендуется применять вориконазол с осторожностью [15]. При этом в работах, посвященных вопросу введения вориконазола на фоне применения методов заместительной почечной терапии, не рекомендовано существенное ограничение суточной дозы и предлагаются использование стандартной схемы 200 мг каждые 12 ч (стартовая доза 400 мг/12 ч) [58, 79, 80].

Амфотерицин В. В настоящее время имеется ограниченное количества данных об изменениях фармакокинетики и фармакодинамики амфотерицина В и его липосомаль-

ной формы при применении методов заместительной почечной терапии [81–83], поэтому коррекция дозы у больных с учетом влияния различных экстракорпоральных методов детоксикации не рекомендуется.

Дозы и режимы введения антибактериальных препаратов на фоне заместительной почечной терапии представлены в табл. 4.

Заключение

Почечная дисфункция достаточно часто наблюдается у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. При этом развитие острой почечной недостаточности – существенный неблагоприятный фактор, влияющий на эффективность проводимой терапии и летальность. В настоящее время применение методов заместительной почечной терапии стало рутинной процедурой, позволяющей проводить адекватную коррекцию метаболических и водно-электролитных нарушений у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Однако применение этих ме-

тодов на фоне нарушений, возникающих у таких больных, способны привести к выраженным изменениям фармакодинамики и фармакокинетики антибактериальных препаратов. В результате концентрации препаратов в плазме крови могут не достигать уровня выше минимальной подавляющей концентрации, вследствие чего проводимая антибактериальная терапия будет неэффективной.

Существует много исследований, посвященных изучению фармакокинетики различных антибиотиков, на основании которых были даны рекомендации о дозах и режимах введения при различных экстракорпоральных методах детоксикации. Было показано, что на элиминацию препаратов оказывают влияние выбор метода заместительной почечной терапии, (гемофильтрация, гемодиафильтрация, гемодиализ), его качественные характеристики (скорость кровотока, объем ультрафильтрации и т.д.) и метаболические и водно-электролитные нарушения, возникающие у больных с тяжелым сеп-

сисом и септическим шоком. Следует также учитывать и естественный путь элиминации препаратов. Проведенные исследования показали, что для антибактериальных препаратов, основной метаболизм которых происходит в печени (например, линезолид), не требуется коррекции дозы. В то же время для препаратов, элиминация которых осуществляется в основном почками, желательно осуществлять мониторинг концентрации в плазме крови с целью предотвращения как токсического действия, так и «субклинических» доз, что может существенно повлиять на результаты лечения.

При этом необходимо учитывать тот факт, что в большинстве исследований было включено ограниченное число пациентов, что обусловлено сложностью и высокой себестоимостью измерений концентрации препаратов в динамике. Поэтому представленные рекомендации в определенной степени условны и требуют дальнейшего уточнения. Кроме того, целесообразно проведение исследований, которые позволили бы разработать методы для рутинного применения, рассчитывать дозы и определять режим введения антибиотиков с учетом особенностей элиминации препарата, качественных и количественных характеристик метода заместительной почечной терапии у конкретного больного.

Литература

1. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159–69.
2. Rello J, Gallego M, Mariscal D et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196–200.
3. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–55.
4. Kollef MH, Sherman G, Ward S et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 155: 462–74.
5. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Al-modovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742–51.
6. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615–24.
7. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL et al. Antibiotic resistance – What's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008; 36: 2433–40.
8. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement. *Crit Care Med* 2009; 37: 2268–82.
9. de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 668–73.
10. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustment during continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiolog Scand* 2001; 45: 929–34.
11. Choi G, Gomersall CD, Lipman J et al. The effect of adsorption, filter material, and point of dilution on antibiotic elimination by haemofiltration: an *in vitro* study levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 468–72.
12. Tian Q, Gomersall CD, Ip M et al. Adsorption of amikacin, a significant mechanism of elimination by hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1009–13.
13. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SI et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1549–55.
14. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of the peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93–9.
15. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM et al. Antibiotic Dosing in Critically ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *CID* 2005; 41: 1159–66.
16. Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343–6.
17. Joy MS, Matzke GR, Frye GR et al. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1019–27.
18. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259–68.
19. Davies SP, Azadian BS, Kox WJ et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and vancomycin in patients with acute renal failure treated by continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 848–54.
20. Cotterill S. Antimicrobial prescribing in patients on haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 773–80.
21. Reetze-Bonorden P, Bobler J, Keller E et al. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 362–79.
22. Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 688–94.
23. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
24. Boereboom FT, Ververs FF, Blankenstein PJ et al. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1100–4.
25. Sanitre C, Leroy O, Simon M et al. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1993; 19: 347–50.
26. Moellering RC. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Int Med* 2003; 138: 135–42.
27. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 345–55.
28. Shabinbarger DL, Marotti KR, Murray AH et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effect of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2132–6.
29. Brief ME, Stalker DJ, Aronoff GR et al. Pharmacokinetics of Linezolid in Subjects with Renal Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775–80.
30. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 548–53.
31. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1402–6.
32. Van Dalen R, Vree TB. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990; 16 (Suppl. 3): S325–8.
33. Plaisance KL, Quintilianni R. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 195–200.
34. Meyer B, Kornek GV, Nilkafardjam M et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrobial Chemother* 2005; 56: 172–9.
35. Pea F, Viale P, Lugano M et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1097–102.
36. Mauro LS, Peloquin CA, Schmude K et al. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: e83–6.
37. Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD et al. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1071–5.
38. Проценко ДН, Цветков ДС, Омельяновский ВВ. Анализ клинико-экономической эффективности схем антибактериальной терапии ангиогенных инфекций в условиях отделения интенсивной терапии.
39. Churchwell MD, Pasko DA, Mueller BA. Daptomycin clearance during modeled continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2006; 24: 548–54.
40. Wagner CC, Steiner I, Zeitlinger M. Daptomycin elimination by CVVH *in vitro*: evaluation of factors influencing sieving and membrane adsorption. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 178–86.
41. Giles IJ, Jennings AC, Thomson AH et al. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 2000; 28: 632–7.
42. Valtonen M, Tiuela E, Backman JT et al. Elimination of meropenem during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrobial Chemother* 2000; 45: 701–4.
43. Tegeder I, Neumann F, Bremer F et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 50–7.
44. Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA et al. Pharmacokinetics and dosing regimens of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2000; 28: 3412–6.
45. Krueger WA, Neeser G, Schuster H et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003; 49: 280–6.
46. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H et al. Single-Dose Pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2417–20.
47. Perrott J, Mabasa VH, Ensom MH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 557–64.
48. Isla A, Rodriguez-Gascon A, Troconiz IF et al. Population pharmacokinetics of merope-

- nem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy.* Clin Pharmacokinet 2008; 47: 173–80.
49. Mueller BA, Scarim SK, Macias WL. Comparison of imipenem pharmacokinetics in patients with acute or chronic renal failure treated with continuous hemofiltration. Am J Kidney Dis 1993; 21: 172–9.
50. Tegeder I, Bremer F, Oelkers R et al. Pharmacokinetics of imipenem/cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2640–45.
51. Hashimoto S, Honda M, Yamaguchi M et al. Pharmacokinetics of imipenem and cilastatin during continuous hemodialysis in patients who are critically ill. ASAIO J 1997; 43: 84–8.
52. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2421–8.
53. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H et al. Pharmacokinetics of piperacillintazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1557–60.
54. Valtonen M, Tiula E, Takkunem O, Bakeman JT et al. Elimination of piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodialfiltration in patients with acute renal failure. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 881–5.
55. van der Werf TS, Mulder PO, Zijlstra JG, Uges DR et al. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). Intensive Care Med 1997; 23: 873–7.
56. Cappellier G, Cornette C, Boillot A et al. Removal of piperacillin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med 1998; 26: 88–91.
57. Arzuaga A, Maynar J, Gascon AR et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. J Clin Pharmacol 2005; 45: 168–76.
58. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. Pharmacotherapy 2009; 29: 562–77.
59. Matzke GR, Dowling T. Dosing concepts in renal dysfunction. In: Murphy JE, ed. Clinical pharmacokinetics. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists 2008: 427–43.
60. Rhode B, Werner U, Hickstein H et al. Pharmacokinetics of mezlocillin and sulbactam under continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) in intensive care patients with acute renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 111–5.
61. Kroh UF, Lemmartz H, Edwards D et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration. J Clin Pharmacol 1996; 36: 1114–9.
62. Matzke GR, Frye RF, Joy MS et al. Determinants of ceftriaxone clearance by continuous veno-venous hemofiltration and hemodialysis. Pharmacotherapy 2000; 20: 635–43.
63. Malone RS, Fish DN, Abramam E et al. Pharmacokinetics of ceftazidime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2424–7.
64. Allaouchiche B, Breill D, Jaumain H et al. Pharmacokinetics of ceftazidime during continuous veno-venous hemodialfiltration. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2424–7.
65. Isla A, Gascon AR, Maynar J et al. Ceftazidime and continuous renal replacement (CRRT) in vitro permeability of two CRRT membranes and pharmacokinetics. Clin Ther 2005; 27: 599–608.
66. Traumannuller F, Schenk P, Mittermeyer C et al. Clearance of ceftazidime during continuous veno-venous hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 2002; 49: 129–34.
67. Matzke GR, Frye RF, Joy MS et al. Determinants of ceftazidime clearance by continuous veno-venous hemofiltration and continuous veno-venous hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1639–44.
68. Sato T, Okamoto K, Kitaura M et al. The pharmacokinetics of ceftazidime during hemodialfiltration in critically ill patients. Artif Organs 1999; 23: 143–5.
69. Malone RS, Fish DN, Abramam E et al. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2949–54.
70. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodialfiltration. Intensive Care Med 2001; 27: 665–72.
71. Traumannuller F, Thalhammer-Scherrer R, Locker GJ et al. Single-dose pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 229–31.
72. Hansen E, Bucher M, Jakob W et al. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. Intensive Care Med 2001; 27: 371–5.
73. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 780–4.
74. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073–81.
75. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Ahmed S et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 780–4.
76. Pittrow L, Penk A. Dosage adjustment of fluconazole during continuous renal replacement therapy (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD). Mycoses 1999; 42: 17–9.
77. Valtonen M, Tiula E, Neuvonen PJ. Effects of continuous venovenous haemofiltration and haemodialfiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 695–700.
78. Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P et al. Influence of continuous veno-venous haemodialfiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 671–8.
79. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanet M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 997–1038.
80. Kubin C, Dzierba A. The effects of continuous renal replacement on anti-infective therapy in the critically ill. J Pharm Practice 2005; 18: 109–17.
81. Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CJ. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 80–3.
82. Bellmann R, Egger P, Gritsch W et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 671–81.
83. Tomlin M, Priestly GS. Elimination of liposomal amphotericin B by hemodialfiltration. Intensive Care Med 1995; 21: 699–700.

————— *

ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ | № 2 | 2011

www.sia-r.ru

Синдром избыточного бактериального роста при циррозе печени

О.Ю.Похальская¹, А.М.Кисленко²

¹ГОУ ВПО Российской государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
Москва;

²25-й Центральный военный клинический госпиталь ВВС, Москва

Резюме. Синдром избыточного бактериального роста у больных циррозом печени приводит к развитию эндотоксемии, транслокации кишечных бактерий и их токсинов в систему воротной вены с формированием системных проявлений, а также к нарушению процессов пищеварения и всасывания. В комплексной базисной терапии цирроза печени важную роль играют препараты, устраняющие избыточный рост микрофлоры в тонкой кишке и восстанавливающие процессы пищеварения и всасывания в кишечнике.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, цирроз печени, базисная терапия.

Bacterial overgrowth syndrome in hepatic cirrhosis

O.Yu.Pokhalskaya¹, A.M.Kislenko²

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Moscow;

²Central Military Hospital Two Hundred and Twenty-Five, Air Force, Moscow

Summary. The presence of the syndrome of excess bacterial proliferation in patients with cirrhosis leads to endotoxemia, translocation of intestinal bacteria and their toxins into the portal vein system resulting in systemic manifestation, as well as digestive and absorption disorders. It has been demonstrated that one of the important components of the complex basic therapy of hepatocirrhosis are medicines which suppress excess proliferation of microflora in small intestine, restore digestion and absorption in intestine.

Key words: syndrome of excess bacterial proliferation, hepatocirrhosis, basic therapy.

Сведения об авторах

Похальская Ольга Юрьевна – аспирант каф. гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО Российской государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова. Тел.: 8 (911) 124-89-84.

Кисленко Андрей Михайлович – ст. ординатор отд-ния полостной хирургии 5-го Центрального военного клинического госпиталя ВВС. Тел.: 8 (916) 725-84-61.

Цирроз печени (ЦП) – диффузный воспалительный процесс в печени, характеризующийся нарушением ее архитектоники в результате фиброза и образования узлов регенерации, который прогрессирует несмотря на прекращение действия этиологических факторов [1].

Печеночные клетки могут быть повреждены непосредственным воздействием этиологических агентов (алкоголь, вирус), стать объектом иммунной агрессии или медиаторов воспаления. Определенную роль в гибели гепатоцитов играют иммунологические нарушения, обусловленные дисфункцией купфферовских клеток, синтезирующих противовоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α, интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) [1]. Ключевую роль в синтезе цитокинов играет эндотоксемия, в первую очередь обусловленная при ЦП развитием избыточного бактериального роста в кишечнике, транслокацией кишечных бактерий и их токсинов в систему воротной вены и лимфу и поступлением их в печень [1–3]. Восстановление и поддержание кишечной микрофлоры не всегда учитывается в базисной терапии ЦП.

В зарубежной литературе для обозначения изменения микробного

состава тонкой кишки применяют термин «Bacterial overgrowth syndrome», т.е. синдром избыточного бактериального роста (СИБР), включающий изменение количественного и видового состава микроорганизмов в проксимальном отделе тонкой кишки, а также феномены контаминации и транслокации [4–6, 18].

Нормальная микрофлора представляет собой эволюционно сложившуюся экологическую систему разнообразных симбиотических микроорганизмов, населяющих открытые полости человека и поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для его здоровья [7].

Основная масса нормальных кишечных бактерий фиксирована к специфическим рецепторам энteroцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и образует микроколонии (мукоязычная, пристеночная микрофлора). Лишь незначительная ее часть находится в свободном состоянии в просвете кишки (внутрипросветная микрофлора). Кишечная микрофлора подразделяется на облигатную (синонимы: главная, резидентная, индигенная, аутохтонная), факультативную (сапрофитная и условно-

патогенная) и транзиторную (случайная) [8]. В состав облигатной микрофлоры входят анаэробы: бифидобактерии, пропионобактерии, пептострептококки и аэробы (лактобактерии, энтерококки и эшерихии). Факультативная микрофлора представлена сапрофитами (бактериоиды, пептококки, стафилококки, стрептококки, бациллы, дрожжевые грибы), а также аэробными и анаэробными бациллами. К условно-патогенным энтеобактериям относятся представители семейства кишечных бактерий: клебсиеллы, протеи, цитробактеры, энтеробактеры и др. [8].

По характеру метаболизма кишечная микрофлора подразделяется на две группы: протеолитические и амилолитические бактерии. Протеолитические штаммы (бактериоиды, протеи, эшерихии, клостридии и др.) используют в качестве питательного субстрата продукты гидролиза белка и в качестве конечных метаболитов своей жизнедеятельности образуют токсичные вещества (аммиак, ароматические аминокислоты, эндогенные канцерогены, сульфиды и др.), вызывают гнилостные процессы, способствуя развитию воспаления, диареи, неоплазий. Большинство протеолитических микроорганизмов являются условно-патоген-

ными [8, 9]. Амилолитические бактерии (бифидобактерии, лактобактерии и др.), составляющие основную массу микробных клеток толстой кишки, используют в своей жизнедеятельности пищевые углеводные субстраты и полисахариды кишечной слизи. Метаболические функции, выполняемые амилолитическими микробами, полезны для организма хозяина – они поддерживают гомеостаз и нейтрализуют негативные влияния протеолитической микрофлоры [9].

Состав микрофлоры каждого биотопа пищеварительного тракта различен, постоянен, что связано со способностью бактерий фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки. В слизистой оболочке тонкой кишки имеются рецепторы для адгезии преимущественно аэробной флоры, в толстой кише преобладают рецепторы для фиксации анаэробных штаммов [10]. В двенадцатиперстной, тощей и начальных отделах подвздошной кишки общее число бактерий составляет 10^3 – 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г содержимого. Важно отметить, что в данном биотопе практически отсутствуют облигатно анаэробные бактерии, а также представители семейства энтеробактерий и в первую очередь – кишечная палочка. В тонкой кише микроорганизмы локализуются преимущественно пристеночно. В дистальных отделах тонкой кишки их концентрация возрастает и составляет 10^5 – 10^9 КОЕ в 1 г кишечного содержимого, и к описанным выше обитателям присоединяются облигатно анаэробные бактерии (бактериоиды, бифидобактерии и др.) [8].

Толстая кишка служит основным местом обитания нормальной кишечной флоры. Общая биомасса ее микробных клеток составляет около 1,5 кг, что соответствует 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г кишечного содержимого и приблизительно 1/3 сухой массы фекалий [11]. В силу такой высокой микробной контаминации толстая кишка несет самую большую функциональную нагрузку по сравнению с другими биотопами [12]. В данном биотопе обнаруживаются бактериоиды в количестве 10^{10} – 10^{12} , бифидобактерии – в 10^8 – 10^{10} , энтерококки и клоstrидии – 10^7 – 10^8 , лактобациллы – в 10^6 – 10^9 , кишечные палочки – в 10^6 – 10^8 , стрептококки и кандиды – в 10^4 – 10^5 , стафилококки – в 10^2 – 10^4 КОЕ/1 г и ряд других бактерий [13].

Несмотря на относительно небольшое количество микроорганизмов в проксимальном отделе тонкой кишки, их функции для жизнедея-

тельности этого биотопа очень важны, в частности, для поддержания просветного pH и иммунного статуса слизистой оболочки [9].

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта в целом выполняет метаболические, защитные, antimутагенные и антиканцерогенные функции. Метаболические и антиканцерогенные функции ложатся в основном на флору толстой кишки, а в реализации антитоксических, защитных и иммунных функций, а также поддержании колонизационной резистентности и микробного antagonизма по отношению к патогенам и условным патогенам участвует микрофлора всех биотопов [8]. В равной мере это касается верхних отделов тонкой кишки. Причины нарушения кишечного биоценоза разнообразны. Основными из них являются болезни желудочно-кишечного тракта, неполноценные диеты, перенесенные острые кишечные инфекции, лекарства, включая антибиотики, которые нарушают иммунный статус кишки и ее моторику. Здесь следует еще раз подчеркнуть, что понятие СИБР в международной литературе относится к избыточному росту флоры только в тонкой кише [4–6, 18].

Формирование кишечных проявлений СИБР обусловлено двумя механизмами [8]. Первый связан с продукцией органических кислот, которые повышают осмолярность кишечного содержимого, снижая внутрипросветный уровень pH, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки. С данными нарушениями связано появление боли в животе, метеоризма, осмотической диареи, которая уменьшается или купируется после 24- или 48-часового голодания, потери массы тела. Второй фактор – бактериальная деконъюгация желчных и гидроксилирование жирных кислот, которые стимулируют интестинальную секрецию воды и электролитов, вызывая химические повреждения слизистой оболочки. При этом развиваются секреторная диарея, которая не купируется после 24-часового голодания, а также воспалительные процессы и эрозии в слизистой оболочке [8]. Оба механизма приводят к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов за счет падения внутрикишечного уровня pH, разрушения ферментов бактериями, снижения их концентрации в результате разведения кишечного содержимого и структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов. Нарушения кишечной микрофлоры, как правило, ассоциируются с наличием раздражающих субстанций в кише и моторными рас-

стройствами, что в свою очередь повторно провоцирует избыточный бактериальный рост в тонкой кише [4]. Кроме того, данные нарушения могут быть недооцененной причиной развития лактазной (ди-сахаридазной) недостаточности [1, 4, 19], а также приводить к развитию воспалительных процессов в тонкой и толстой кише [8, 14, 15].

У больных ЦП избыточный бактериальный рост в тонкой кише приводит к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов, нарушению процессов пищеварения и всасывания в результате падения внутрикишечного уровня pH и разрушения ферментов микрофлорой, развитию структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов при адгезии к слизистой оболочке кишки условно-патогенных бактерий. В ряде случаев это сопровождается развитием воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника в результате прямого цитотоксического воздействия бактериальных эндо- и экзотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток или вследствие антигенной стимуляции слизистой оболочки с формированием патологических иммунных механизмов [1]. Развитие же портальной гипертензионной энтероколонопатии сопровождается нарушением кровотока и изменением структуры сосудистых стенок в слизистой оболочке кишки, повреждением кишечного слизистого барьера и транслокацией кишечной микрофлоры за пределы кишки, что приводит к повышению уровня эндотоксемии с активацией клеток Купфера, увеличению продукции противовоспалительных гепатотоксичных цитокинов и развитию системных проявлений [1].

Патологические процессы, дополнительно развивающиеся при циррозе печени при наличии избыточного бактериального роста в кишечнике, включают неалкогольную жировую дистрофию гепатоцитов, внутрипеченочный интраполубулярный холестаз, печеночно-клеточную дисфункцию (конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия), воспалительные процессы и дискинетические нарушения вне-печеночного билиарного тракта [1].

Диагностика СИБР зачастую весьма сложна, поскольку методы забора содержимого тонкой кишки достаточно инвазивны и затруднены по объективным причинам. Поэтому разработан простой и удобный метод, получивший название дыхательного водородного теста [4, 16]. Он заключается в определении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки глюко-

зой или галактозой, которая у пациентов с СИБР превышает 20 ppm.

При помощи дыхательного водородного теста можно мониторировать результаты лечения различными препаратами, подавляющими рост избыточной флоры в тонкой кишке. Метод дешев, прост в исполнении, однако, к сожалению, в России пока не стал рутинным.

Принципы лечения больных с синдромом избыточного бактериального роста включают:

- 1) лечение основного заболевания (этиологическое лечение);
- 2) восстановление нормального состава кишечных бактерий с помощью антибактериальных препаратов;
- 3) восстановление процессов пищеварения и всасывания [4, 8].

Подход к назначению антибактериальных средств для лечения СИБР в основном эмпирический [17, 18]. Исторически препаратом первой линии был тетрациклин, назначение которого в дозе 1000 мг/сут в течение 1 нед вызывало улучшение состояния, уменьшение симптоматики и признаков мальабсорбции. Хотя последний опыт применения показывает, что 60% пациентов с СИБР не отвечают на терапию тетрациклином, некоторые опубликованные исследования все еще демонстрируют эффективность тетрациклина и доксициклина как препаратов первой линии [19].

Амоксициллин и клавулановая кислота имеют широкий спектр антимикробной активности [12, 20]. Неконтролируемые исследования с малым количеством пациентов показали их эффективность в плане быстрого наступления улучшения общего состояния и исчезновения основных симптомов [21].

Антибиотики, спектр действия которых ограничен только анаэробной флорой (метронидазол, клиндамицин), не используют в качестве монотерапии. За недавними успешными исследованиями по использованию ципрофлоксацина у пациентов с СИБР последовало плацебо-контролируемое рандомизированное перекрестное исследование, в котором сравнивали лечение 10 пациентов фторхинолонами (норфлоксацин) в дозе 800 мг/сут, амоксициллином/клавулановой кислотой (1500 мг/сут) и пробиотиком с *Saccharomyces boulardii* (1500 мг/сут) [22]. Как норфлоксацин, так и амоксициллин/клавулановая кислота привели к значительному уменьшению частоты стула, существенному улучшению результатов нагрузочного теста с глюкозой и водородного дыхательного теста у пациентов с СИБР.

В большинстве наблюдений единственный курс лечения значительно улучшает состояние, и у пациентов может не возникать никаких симптомов на протяжении месяца. В других случаях возобновление симптомов происходит достаточно быстро, требует применения курсового лечения (1 курс каждые 4 нед). У некоторых пациентов длительность лечения может составить от 1 до 2 мес [18].

Последующее лечение СИБР включает назначение пробиотиков, использование ферментных препаратов и коррекцию дефицита различных нутриентов (кальций, калий, магний, железо и жирорастворимые витамины) [4, 18].

Пробиотики оказывают прямой антагонистический эффект в отношении условно-патогенных бактерий, повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек, способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника. Важным механизмом их действия является стимуляция иммунного ответа, реализуемая через так называемый «хоминг-эффект», в результате которого в слизистых оболочках организма, включая желудочно-кишечный тракт, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный иммуноглобулин A [13]. Кроме того, пробиотики необходимо рассматривать как компоненты полноценного функционального питания здорового человека, оказывающие оздоровляющие эффекты [23].

Использование пробиотиков в качестве монотерапии при СИБР по результатам исследования ряда авторов [18, 19, 24] оказалось неэффективным.

При СИБР у больных ЦП применяют курсовое лечение кишечными антисептиками, не оказывающими гепатотоксического эффекта. Препараты выбора – ципрофлоксацин, канамицина моносульфат, метронидазол, фталазол, сульгин, интетрикс, эрсефурил, бактисубтил в общепринятых дозах [1]. Продолжительность курсового лечения кишечным антисептиком составляет 5–7 дней с одновременным приемом дюофалака в пробиотической дозе (5–10 мл 1–2 раза в сутки) в течение 2–4 нед. По окончании антибактериальной терапии при наличии показаний на 2 нед назначают пробиотик (бииформ, пробифор, лактобактерин, бифидумбактерин форте и др.) в сочетании с дюофалаком. Одновременно с антибактериальными средствами и пробиотиком назначают ферменты (креп-

он, панкреофлат, панкреатин и др.), в состав которых не входят желчные кислоты, поскольку они, так же как многие холеретики, могут оказывать повреждающее действие на гепатоциты. Дозы и продолжительность приема ферментов определяются индивидуально [1].

Таким образом, тактика лечения ЦП с СИБР наряду с базисной терапией предусматривает восстановление и поддержание нормального состава кишечной микрофлоры с помощью курсов кишечных антисептиков в сочетании с пробиотиками с последующим назначением пробиотиков. Это приводит к прекращению транслокации кишечных бактерий за пределы кишечной стенки, снижению уровня эндотоксемии, уменьшению продукции противовоспалительных цитокинов и купированию системных проявлений ЦП, обусловленных бактериальной транслокацией.

Литература

1. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени: вопросы терапии. *Cons. Med.* 2006; 7: 13–6.
2. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–50.
3. Fukushima K, Sbindip K, Yamazaki R. Jejunal bacterial flora and deconjugation of bile acids. *J Germfree*; 5 (1): 54–9.
4. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curren. Treatment Options in Gastroenterology* 2004; 7: 19–28.
5. Bai JC. Malabsorption Syndromes. *J. Digestion* 1998; 59: 530–46.
6. Berg RD. Bacterial translocation. *Gut and Liver Proceeding of the Falk Symposium 100*. Kluwer Academic Publishers 1998: 47–60.
7. Бондаренко В.М. Микрофлора человека: норма и патология. Наука в России. 2007; 1: 28–35.
8. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Казарина А.В. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии. *Рос. мед. журн.* 2008; 2: 41–7.
9. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры. *Рос. мед. журн.* 2008; 6: 396–402.
10. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии (методическое пособие). М., 2000; с. 15.
11. Gibson GR, Macbarlane GT. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton: CRC Press 1995; 250.
12. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуринская Т.С., Златкина А.Р. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микрофлоры. *Cons. Med.* 2005; 1: 9–13.
13. Грачева Н.М., Ющук Н.Д., Чупринина Р.П., Мацулевич Т.В. и др. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов (пособие для врачей и студентов). М., 1999; с. 44.
14. Canay G, Swidsinski A, McCormick BA. Interactions of intestinal epithelial cells with bacteria and immune cells: methods to char-

- acterize microflora and functional consequences. *Methods Mol Biol* 2006; 341: 17–35.
15. Inoue S, Nakase H, Chiba T. Etiopathogenesis and aggravating factors in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63 (5): 757–62.
 16. Marteau P. Factor controlling the bacterial microflora. In *Gut microflora: digestive physiology and pathology*, 1st Ed; Rambaud JC, Buts JP, Cortier G, Flouri O B, Eds.; J. Libbey Eurotext DL. Paris, France 2006: 37–55.
 17. Bouhuisk Y. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1327–31.
 18. Gregg C.R. Enteric bacterial flora and small bowel bacterial overgrowth syndrome. In *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Edited by Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Philadelphia. WB Saunders 2002: 1783–93.
 19. Lewis SJ. The metabolic consequences of slow colonic transit. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (8): 2010–6.
 20. Desai A. Bacterial overgrowth syndrome. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2003; 5: 189–96.
 21. Virally-Monod M. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998; 23: 530–6.
 22. Attar A. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 794–7.
 23. Bouvier M. Effects of consumption of a milk fermented by the probiotic *Bifidobacterium animalis* DN 173 010 on colonic transit time in healthy humans. *Bioscience and Microflora* 2001; 20 (2): 43–8.
 24. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl. 2): S396–402.

Особенности стоматологического лечения больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование, как основа профилактики гнойно-септических осложнений

В.С.Герез
ГВКГ им. Н.Н.Бурденко

Dental treatment as a basis for the prevention of pyoseptic complications in coronary heart disease patients who have undergone aortocoronary bypass surgery

V.S.Gerez
N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из актуальных проблем современной медицины, которая, по данным авторов (Чазов Е.И., 2004; Беленков Ю.Н., 2005), занимает первое место среди причин смертности населения в мире. Общая сопутствующая патология и наличие очагов однотипной инфекции у данной категории пациентов делают весьма актуальным изучение врачами-стоматологами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

По данным ВОЗ, от подобных заболеваний страдает более 95% населения старше 45 лет. Они могут быть взаимосвязаны с ИБС, развивающейся на фоне иммунного воспалительного процесса в эндотелии коронарных артерий (Е.И.Чазов, 2004; Ю.Н.Беленков, 2005).

Сегодня наряду с консервативным лечением ИБС широко применяется хирургическая коррекция анатомических нарушений просвета коронарных артерий – аортокоронарное шунтирование (АКШ) или «байпас» – операция, разработанная в конце 1960-х годов кар-

диохирургами из Кливленда (США) Фаволоро и Эффлером. Несомненно, что реабилитационные мероприятия больных ИБС следует начинать в подготовительный (предоперационный) период АКШ. Специфика операций на сердце создает угрозу возникновения в послеоперационном периоде септических осложнений, поэтому Н.М.Амосов и Я.А.Бендет считают одной из важных задач предоперационной подготовки больных устранение гнойных очагов. Следовательно, помимо применения общеукрепляющей терапии, лечебной физкультуры для улучшения иммунобиологического состояния больных кардиохирург должен уделить особое внимание санации гнойных очагов (в том числе в полости рта, носоглотке и т.д.).

С появлением так называемой «единой теории атерогенеза», которая рассматривает атеросклероз, играющий основную роль в развитии ИБС, как иммунный воспалительный процесс, определен механизм влияния воспалительных заболеваний пародонта на атероген-

нез. Пародонтальные карманы, будучи резервуарами патогенных микроорганизмов, высвобождают бактериальные компоненты (эндотоксины) в кровоток и они опосредованно, с помощью провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, продуцируемых клетками-респондерами, вызывают альтерацию эндотелия сосудов, гиперлипидемию и липидную инфильтрацию сосудистой стенки, а также стимулируют и поддерживают воспалительный ответ. Так запускается и поддерживается атерогенный процесс.

Особенностями стоматологических заболеваний являются их высокая распространенность, интенсивность поражения зубочелюстной системы, одновременное развитие нескольких видов патологий, прогрессирующее хроническое течение патологических процессов, приводящее к формированию очагов хронической одонтогенной интоксикации. А.И.Рыбаков, Л.Н.Челидзе и Т.Б.Заболотный изучали влияние очагов хронической одонтогенной инфекции на протяже-

нии ряда лет. При изучении этих исследований можно отметить частое развитие пародонтитов, стоматитов на фоне ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза с воспалительными явлениями. Авторы указывают на нарушения кровообращения в слизистой оболочке полости рта, сопровождаемые атрофическими и гипертрофическими процессами; выявлены и значительные изменения в железах слизистой оболочки полости рта, нарушение функций которых приводит к образованию обширных эрозий и язв. К главным очагам хронической одонтогенной инфекции авторы причисляют кариозные зубы, корневые гранулемы и кисты челюстей, зубы, леченные по поводу пульпита и периодонтита. Микрофлора очагов одонтогенной инфекции представлена стрептококками, стафилококками и диплококками с грамположительными палочками.

И.А.Латфуллин, С.Б.Ковязина и А.М.Сафиуллина провели исследование влияния хронической одонтогенной инфекции на течение инфаркта миокарда. На основе обследования около 100 больных острым инфарктом миокарда авторы доказывают, что сопутствующая хроническая одонтогенная инфекция способна влиять на клиническое течение и показатели ферментативного спектра иммунологического состояния больных инфарктом миокарда, а следовательно, отрицательно складывается на диагностике, лечении и прогнозе заболевания.

В настоящее время увеличиваются послеоперационные осложнения, вызванные инфекцией и ослаблением противоинфекционного иммунитета у больных после АКШ. Одной из их причин являются одонтогенные очаги инфекции, поскольку в зубах с хроническими периодонтитами имеются наряду с нормальными тканевыми антигенами и патологические белки, изменяющие иммунный статус больного. В связи с этим очень актуально исследование И.Н.Цупруновой и И.Д.Киняпиной, которые причисляют хронические одонтогенные очаги инфекций к одной из весомых причин послеоперационных осложнений в кардиохирургии.

Целью работы В.Н.Царева, Р.В.Ушакова, Е.Н.Николаева и А.О.Акиншиной стало обоснование схем применения антибиотиков и антибактериальных химиопрепаратов для профилактики инфекционных осложнений при операциях на сердце и сосудах у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней

степени тяжести. По мнению авторов, причиной транзиторной бактериемии, вызванной различными стрептококками и энтерококками, могут быть и стоматологические манипуляции. Существует перечень стоматологических процедур, при которых возможно развитие инфекционного эндокардита у предрасположенных к этому лиц. К ним относятся удаление зуба, амбулаторные операции в полости рта – резекция верхушки корня, имплантация; эндодонтическое лечение, первичная постановка ортодонтических аппаратов, интралигаментарная анестезия, удаление зубных отложений ультразвуковым скейлером, кюретаж, профилактическая чистка зубов или имплантата, введение материала в пародонтальный карман. Полученные данные позволили рекомендовать пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом для профилактики инфекционного эндокардита и других инфекционно-воспалительных осложнений при операциях на сердце и сосудах определенные схемы применения антибактериальных препаратов.

Л.А.Бокерия, В.Н.Царев, М.А.Саркиян и соавт. показали в своих исследованиях крови и операционного материала у больных инфекционным эндокардитом с пороками атриовентрикулярных клапанов, перенесших операцию на открытом сердце, что резидентная микрофлора полости рта составляет до 30–40% всей выделенной микрофлоры. При этом частота обнаружения бактерий полости рта в целом была выше у больных с поражениями аортальных, а не митральных клапанов при бактериологическом исследовании операционного материала в сравнении с гемокультурами, а также при использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) по сравнению с бактериологическим. Авторы исследовали роль пародонтопатогенных видов микробов в развитии патологии сердца и сосудов, в частности инфекционного эндокардита. Были получены результаты оценки микробной контаминации тканей пародонта резенцированных клапанов сердца современными методами молекулярно-биологического исследования, разработанными на кафедре микробиологии МГМСУ (набор для проведения ПЦР Мультидент), и традиционного бактериологического исследования. Показано присутствие маркеров основных пародонтопатогенных анаэробов в исследуемом материале и определена их вероятная роль в развитии инфекционного эндокардита у части пациентов.

Одно из самых грозных осложнений одонтогенной инфекции – ее генерализация, результатом которой может стать развитие внутричерепных осложнений (серозный и гнойный менингит, арахноидит). В своей работе «Внутричерепные осложнения гнойно-септических стоматологических заболеваний: возможности современного лечения» М.А.Губин и О.В.Лазутников показывают важность совершенствования организационных и диагностических программ, интенсификации лечебных мероприятий (устранение интоксикации, проведение иммунокорригирующей терапии с обязательной санацией первичного и вторичных гнойных очагов). Оптимальным вариантом операции на первичном гноином очаге следует считать, по данным авторов, ее проведение по типу первичной хирургической обработки с максимально полным иссечением нежизнеспособных тканей. Однако в условиях исключительно сложных и крайне индивидуализированных топографо-анatomических соотношений челюстно-лицевой области и шеи нередко развивается воспалительный процесс в «глубокой» области лица.

Целью работы В.С.Мухаринской, З.И.Антадзе и др. стало уточнение неврологических синдромов, возникающих при хронических гнойных одонтогенных очагах, исследование роли бактериальной аллергии в их развитии. Результаты объективного обследования больных свидетельствовали о наличии диффузной неврологической симптоматики. Со стороны черепно-мозговых нервов у части больных наблюдалась нистагм при взгляде в стороны, слаженность носогубных складок, нагрузженность вен на глазном дне. При стоматологическом обследовании были обнаружены хронические инфекционно-одонтогенные очаги, чаще в виде пародонтита. При бактериологическом исследовании материала, взятого из лунки удаленного зуба, выявлялись стафилококк и гемолитический стрептококк. Таким образом, при одонтогенных инфекциях в определенных условиях могут развиваться четкие неврологические синдромы в основном в виде вегетативно-сосудистых проявлений. Хроническая гнойная одонтогенная инфекция определяет возникновение гиперчувствительности организма к определенным бактериальным факторам, что, по мнению авторов, является основным в патогенезе описанных неврологических синдромов.

Ю.М.Казакова и И.О.Походенько-Чудакова в своей работе проводили

статистический анализ частоты гнойно-воспалительных осложнений одонтогенной этиологии в околочелюстных мягких тканях нижней челюсти и определении их причины. Анализ полученных данных показал, что 39% составили больные с абсцессом челюстно-язычного желобка, 12% – с абсцессом субмассетериального пространства, 34% – с абсцессом крыло-челюстного пространства, 13% – с флегмонами дна полости рта. Источником инфекции при развитии гнойно-воспалительных осложнений рассматриваемых локализаций в подавляющем большинстве случаев являются моляры нижней челюсти, причем левые моляры достоверно чаще, чем правые. Это может быть связано с некоторыми особенностями их анатомо-топографического строения, расположения в альвеолярном отростке и по отношению к нижнечелюстному каналу. По данным ряда авторов, верхушки корней моляров слева располагаются на 0,5–2 мм ближе к нижнечелюстному каналу, чем справа, что может способствовать более легкому распространению инфекции их одонтогенного очага в околочелюстные мягкие ткани.

Н.В.Троцюк и О.А.Егорова описывают клинические наблюдения внутричерепных осложнений гнойных заболеваний одонтогенной этиологии. Опыт их клинических наблюдений показывает, что какой-либо закономерной зависимости в развитии менингеальных осложнений от степени распространенности первичного очага воспаления нет. Отсюда следует, что любое воспалительное заболевание тканей челюстно-лицевой области может привести к менингеальному осложнению, причем наибольшая вероятность его развития определяется локализацией первичного очага в области крыло-небной ямки, в ретробульбарном, подвисочном и вибочном пространствах.

Одонтогенный сепсис развивается по универсальным законам генерализации очаговой инфекции и имеет особенности. Клиническая манифестация системных реакций доминирует над местными проявлениями очаговой инфекции в полости рта, что затрудняет диагностический поиск и влечет тактические ошибки в курации больных. Снижение риска септических осложнений одонтогенной очаговой инфекции неразрывно связано со своевременной санацией полости рта, поскольку входными воротами инфекции служат любые дефекты твердых тканей зубов и околосзубных тканей. Своевременная профилактика одонтогенной ин-

фекции основана на детально разработанных правилах личной и профессиональной гигиены полости рта. Таким образом, одонтогенный сепсис, сопряженный с очаговой инфекцией полости рта, имеет свои особенности, несмотря на универсальность патогенетических механизмов системной воспалительной реакции в организме. Чрезвычайная распространенность хронической одонтогенной очаговой инфекции приводит к недооценке риска ее генерализации и больным, и врачами. Это влечет позднее распознавание уже развившегося сепсиса, что резко снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз заболевания.

Оказание стоматологической помощи в раннем послеоперационном периоде – важный аспект реабилитации после АКШ, сопряженный с определенными трудностями. Так, прием антиагрегантных препаратов повышает риск местного кровотечения, а применение антибактериальной терапии опосредовано приводит к дисбактериозу полости рта. Пока не существует обобщающих представлений о проведении стоматологической реабилитации данной категории больных в раннем послеоперационном периоде. Отсутствует единый взгляд на сроки начала и методы стоматологической помощи и в раннем послеоперационном периоде, не определен подход к лечению и ведению данной категории больных стоматологами стационарных лечебных учреждений.

Все вышеизложенное определяет выбор темы настоящего исследования и обуславливает его актуальность.

Цель исследования заключалась в повышении качества реабилитации больных ИБС, перенесших АКШ, в послеоперационном периоде путем разработки оптимального комплекса мероприятий специализированной стоматологической помощи.

В соответствии с целями были сформулированы следующие задачи:

- 1) оценка состояния полости рта больных ИБС, нуждающихся в АКШ, в кардиохирургическом отделении на этапе подготовки к операции;
- 2) оценка клинической эффективности стоматологической санации полости рта больных ИБС, перенесших АКШ, в раннем послеоперационном периоде кардиохирургического стационара;
- 3) уточнение особенности стоматологической терапевтической помощи пациентам, перенесшим АКШ, в периоде реабилитации на стационарном этапе;

4) определение сроков проведения специализированной стоматологической терапевтической помощи в раннем периоде реабилитации после АКШ в кардиохирургическом стационаре и реабилитационном отделении;

5) разработка методики применения индивидуальных средств гигиены полости рта в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании использованы клинические, специальные и дополнительные методы исследования.

Клинические:

- 1) изучение медицинской документации;
- 2) сбор анамнеза;
- 3) осмотр.

Специальные:

- 1) ортопантомограмма;
- 2) подвижность зубов (T.Flezar);
- 3) измерение глубины пародонтальных карманов;

- 4) индекс РМА;
- 5) индекс Green–Vermillion;
- 6) опросник ОНР-14.

Дополнительные:

- 1) ультразвуковая допплеровская флюметрия;
- 2) бактериологическое исследование пародонтальных карманов.

В исследование вошел анализ 68 клинических наблюдений пациентов, перенесших АКШ в госпитале им. Н.Н.Бурденко в 2009–2010 гг. Все больные были мужчинами, средний возраст составлял 59 лет. В структуре сопутствующих заболеваний, помимо ИБС, основное место занимали гипертоническая болезнь, хронические заболевания органов пищеварения, дисциркуляторная энцефалопатия.

Распределение больных по виду оперативного вмешательства проходило следующим образом: всем пациентам было проведено АКШ (100%) и одномоментно 29 пациентам (45%) было проведено МКА. Шунтирование одной артерии выполнено 30% больных, двух артерий – 35%, трех – 25%, четырех – 10%.

При обследовании больных, нуждающихся в АКШ, были выявлены частичная вторичная адентия в 87,5% случаев; кариес и его осложнения – в 46,9%; гигиенический индекс превышал норму в 75% случаев; зубные отложения имелись у 32% больных; диагноз хронического пародонтита был поставлен в 75% случаев. Наблюдалось повышение показателей постоянно присутствующих анаэробных видов стрептококковой флоры в полости рта, таких как стреп-с мутанс, сангвис, миллер, пептострептококки и появление коринобактерий, способных оказывать положительное влияние на микробиоценоз поло-

сти рта, что свидетельствует о низком уровне индивидуальной гигиены и наличии очагов одонтогенной инфекции в полости рта.

Нарушения кровотока микроциркуляторного русла маргинального отдела слизистой оболочки полости рта свидетельствует о наличии пародонтопатий обследованных пациентов, а данные ультразвуковой допплерографии отличались от нормы изменений скоростных характеристик, что подтверждает наличие форм хронического генерализованного пародонтита.

При проведении санации полости рта в предоперационном периоде было выполнено лечение кариеса в 13% случаев и его осложнений – в 8%, произведено удаление назубных и поддесневых зубных отложений в 16% случаев и лечение пародонтита – 24%. В зависимости от используемых методов стоматологической помощи больные были разделены на 2 группы, в которых ведущими признаками служили воспалительные явления в тканях пародонта. Факторами исключения были возраст старше 75 лет, сахарный диабет, полная вторичная аденития.

Первую (контрольную) группу составили 38 (54%) пациентов, которым были рекомендованы традиционные средства индивидуальной гигиены в послеоперационном периоде: зубная щетка средней жесткости, противовоспалительная зубная паста, зубочистки и зубные нити, ополаскиватели, жевательные резинки. Вторую группу составили 30 (46%) пациентов, которые в послеоперационном периоде использовали помимо традиционных средств гигиены разработанную нами методику.

Суть методики заключается в следующем:

- на 2–5-е сутки после операции рекомендуется применение профилактической пенки Персина для гигиены полости рта. При удовлетворительном общем состоянии пациента – зубная щетка и противовоспалительная зубная паста, ополаскиватели для полости рта, содержащие хлоргексидин (2 раза в день);
- на 5–10-е сутки послеоперационного периода отделения рекомендуется помимо основных средств гигиены применять ирригатор для полости рта с антисептическими растворами и дополнительные средства гигиены;

• с 10-х суток послеоперационного периода рекомендуется к основным средствам гигиены применение ирригатора и электрической зубной щетки (1 раз в день), которая выполняет массаж десен.

Пациенты 2-й группы отмечали значительное улучшение состояния тканей пародонта. Исчез запах изо рта, десна приобрела бледно-розовую окраску, правильную конфигурацию, значительно уменьшилась кровоточивость десен при чистке, отсутствовала болезненность при приеме пищи. У больных в контрольной группе также наблюдалась положительная динамика клинического состояния тканей пародонта, однако не была столь сильно выражена, как в основной. У пациентов контрольной группы показатели пародонтальных индексов снижались, но жалобы на кровоточивость десен, болезненность при приеме пищи и симптомы воспалительной реакции сохранялись.

При сравнении показателей бактериологического исследования обеих групп выявлено незначительное уменьшение показателей микробной обсемененности в 1-й группе и стабилизация микрофлоры – во 2-й, что наглядно доказывает положительный эффект от использования активных средств гигиены полости рта в раннем послеоперационном периоде АКШ.

Несмотря на проведенное лечение, снижение показателей относительно нормы, на наш взгляд, обусловлено отеком, воспалительными изменениями тканей десны. Снижение пульсации свидетельствует о сохраняющемся нарушении упругоэластических свойств сосудистой стенки.

Функциональные показатели значительно не отличались от исходных. Это объясняется тем, что всем пациентам проводилась операция АКШ с искусственным кровообращением, для которого характерны централизация кровотока и относительная недостаточность кровообращения периферических органов и тканей, особенно на уровне микрососудистого русла, в связи с чем в раннем послеоперационном периоде отмечается усиление отека и воспалительных явлений в тканях пародонта.

При проведении стоматологического лечения больных в раннем послеоперационном периоде нами выработаны следующие рекомендации:

- стоматологические манипуляции следует проводить при положении пациента в кресле с приподнятым головным концом на 120–135°, исключая повороты пациента набок во избежание нарушения иммобилизации грудины;

- для уменьшения ортостатических нагрузок на сердечно-сосудистую систему пациента следует изменять положение его тела в кресле минимально, используя слюноотсос и прибегая к помощи ассистента.

Анализ данных опросника показал существенное отличие в оценке качества жизни в раннем послеоперационном периоде у всех больных 1-й группы, перенесших АКШ, за счет присутствия болезненных ощущений, зуда, кровоточивости папиллярного отдела слизистой оболочки полости рта. Раздражение и стеснение, вызванное неприятным запахом изо рта, испытывали 27% пациентов. Показатели качества жизни пациентов 2-й группы достоверно улучшились по сравнению с 1-й по указанным параметрам.

Анализируя данные результатов лечения с методикой применения индивидуальных средств гигиены, следует отметить, что пациенты 2-й группы отмечали значительное улучшение состояния тканей пародонта. Данные исследования показали, что динамика клинических показателей состояния тканей пародонта у больных в раннем послеоперационном периоде АКШ зависит от метода лечения. Клинические показатели были наилучшими в группе, где пациенты использовали разработанную нами методику применения индивидуальных средств гигиены полости рта, поскольку она снижает физические нагрузки, не требует применения дополнительных средств гигиены (жевательные резинки, зубочистки, зубные нити).

Установлено, что специализированная стоматологическая помощь в предоперационном периоде совместно с разработанной методикой применения индивидуальных средств гигиены полости рта в раннем послеоперационном периоде в 1,5–2 раза быстрее позволяет купировать воспалительные процессы в тканях пародонта, сокращая количество осложнений в раннем послеоперационном периоде и уменьшая сроки пребывания в стационаре.

Посттравматическая эмпиема плевры

В.В.Багдасаров-мл.¹, Д.Н.Проценко^{2,3}, О.В.Игнатенко^{2,3}, Е.А.Багдасарова¹, А.Н.Антонов³,
В.В.Багдасаров¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова;

²Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова;

²Городская клиническая больница №7, Москва

Posttraumatic empyema

V.V.Bagdasarov-Jr.¹, D.N.Protsenko^{2,3}, O.V.Ignatenko^{2,3}, E.A.Bagdasarova¹, A.N.Antonov³,
V.V.Bagdasarov¹

¹I.M.Sehenov First Moscow State Medical University;

²N.I.Pirogov Russian State Medical University, Moscow;

³City Clinical Hospital Seven, Moscow

Представлены результаты лечения [36] больных с посттравматической эмпиемой плевры (ЭП) после закрытой сочетанной травмы груди (ЗСТГ) у 248 пострадавших. Установлено, что главными факторами, способствующими развитию посттравматической ЭП у пострадавших с ЗСТГ являются: массивная кровопотеря (64,3%), длительная экспозиция патологического содержимого в плевральной полости (34,8%), неэффективное дренирование полости плевры (29,2%) и затяжной экссудативный плеврит (18,6%). Проведена сравнительная характеристика традиционного лечения и лечебно-диагностической видеоторакоскопии (ВТС) у пострадавших с ЗСТГ. Сравнительный анализ результатов показал, что применение ВТС сопровождается быстрой нормализацией температуры, уменьшением продолжительности гнойного процесса (в среднем 101,3±4 дня в контрольной группе и 77±3 дня – в основной) за счет более быстрого спадания стенок гнойной полости и снижения частоты хронических форм ЭП (с 22 до 4%), требующих хирургического лечения.

Частота посттравматической ЭП по данным различных авторов после травмы груди составляет от 2 до 16% [2, 9, 10, 14]. Летальность при травме груди не имеет тенденции к снижению, а при развитии эмпиемы достигает 10–15% (N.Ilic и соавт., 1999; J.Hoth и соавт., 2003). По данным C.Finley и соавт., 2008 г. [21] в Канаде за 9 лет выявлено более 11 тыс. больных ЭП, при этом число больных ЭП среди терапевтических больных увеличилось в 1,3 раза, ЭП невыясненной этиологии увеличилось в 1,29 раза. Среди хирургических больных увеличение частоты больных ЭП не наблюдалось.

Причины возникновения посттравматической ЭП весьма различны [32]. К ним относят: позднюю диагностику, задержку и дефекты при оказании хирургической помощи, недекватное дренирование плевральной полости, свернувшийся гемоторакс и резистентный пневмоторакс [1–5, 7, 11, 32, 35]. Многие авторы считают, что при сочетанной травме, массивной кровопотере и шоке частота гнойных осложнений значительно возрастает.

Цель исследования – оптимизировать лечебно-диагностический алгоритм у больных с посттравматической ЭП.

Характеристика клинических наблюдений

Материалом настоящей работы являются результаты исследований, проведенных в период с 2000 по 2009 г. в клинике госпитальной хирургии №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (клиническая база – ГКБ №7), где находились на лечении 248 пострадавших с ЗСТГ. Наиболее часто повреждения груди сочетались с черепно-мозговой травмой – 202 (81,5%) случая и травмой живота – 184 (74,2%) случая. Из 248 пострадавших с ЗСТГ умерли 126 (50,8%) пациентов. Главной причиной смерти 42,7% пациентов была острая массивная кровопотеря в сочетании с травматическим шоком. Второй причиной по частоте летальных исходов были нозокомиальная пневмония (28,2%) и гнойно-воспалительные осложнения (18,1%).

У 36 (14,5%) пострадавших с осложненными переломами ребер ЗСТГ осложнилась посттравматической ЭП. Среди них было 32 мужчины и 4 женщины. Средний возраст пострадавших составил 42,2 года. Исходя из характера повреждений внутригрудных органов и объема первичной кровопотери у 36 по-

страдавших с осложненными переломами ребер при ЗСТГ в 16 (44,4%) наблюдениях произведено традиционное дренирование плевральной полости и вытяжение, у 7 (19,4%) пострадавших была выполнена экстренная торакотомия и у 20 (55,5%) – ВТС.

Для сравнительного изучения результатов лечения ЭП в зависимости от способа санации были составлены 2 группы из 36 больных: 1-я (контрольная) группа – 16 больных и 2-я (основная) – ВТС-санация – 20 больных. Сравнительную оценку результатов лечения выполняли на основании динамики клинического течения: температуры тела, частоты дыхания, частоты пульса, артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД) и данных лабораторных и биохимических показателей крови: сдвиг формулы крови влево, гемоглобина, гематокрита, калия, натрия сыворотки крови, белка, альбумина, мочевины, креатинина, бактериологического и цитологического контроля отделяемого из полости эмпиемы. В сравниваемых группах данные клинико-лабораторных показателей до санации достоверных различий не имели.

Методы исследования

Диагностика ЭП у 36 больных включала комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований: полипозиционную рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ), ВТС, пункцию плевральной полости, бактериологическое и лабораторное исследования пунктатов, фистулографию (плеврографию) через плевральный дренаж. Начальным и основным методом диагностики ЭП было рентгеновское исследование, по результата-

там которого ставили показания к плевральной пункции [13, 24]. Весьма важным является раннее распознавание характера внутриплеврального содержимого.

В соответствии с целью работы и поставленными задачами программа исследований включала:

- определение клинико-лабораторных параметров, необходимых для интегральной оценки по шкале APACHE II – возраст, наличие хронических заболеваний, уровень сознания, АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела, темп мочеотделения, кислотно-основное состояние и газы артериальной крови (PaO_2 , PaCO_2), электролиты плазмы, креатинин плазмы, общий билирубин, гемоглобин и лейкоциты крови;
- определение клинико-лабораторных параметров, необходимых для ежедневной оценки тяжести состояния по шкалам органной дисфункции SOFA (уровень сознания, соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, АД, ЧСС, ЦВД, потребность в вазопрессорах, билирубин, креатинин, тромбоциты);
- у больных с ЭП стратификация на группы была следующей: 1-я группа (контрольная) – традиционная хирургическая тактика, 2-я группа (основная) – хирургическая тактика включала ВТС.

Рентгенография позволяет в 89% наблюдений выявить патологическое содержимое в плевральной полости, однако судить о характере содержимого не представляется возможным. Оценивали наличие содержимого в полости плевры, переломов костного каркаса груди, патологических теней в легких. При подтверждении диагноза нагноения после пункции или дренирования всем больным выполняли фистулографию (плеврографию) – заполняли полость водорастворимым контрастным веществом (омнипак). Оценивали размеры, объем (в мл), форму, контуры гнойной полости, наличие сообщений с бронхами и степень адекватности дренирования полости эмпиемы при аспирации введенного контрастного вещества.

При УЗИ оценивали величину разобщения листков плевры, их толщину (в мм), локализацию внутриплеврального содержимого. Плевральную пункцию выполняли в точках, намеченных при УЗИ. Контрольное УЗИ выполняли сразу после дренирования плевральной полости, затем с интервалом в 2–3 дня.

Контрольную СКТ проводили через 7–12 дней после первичного исследования.

Бактериологический и цитологический контроль отделяемого осуществляли для оценки санкционной полости. Микробиологическое исследование плеврального содержимого включало микроскопию окрашенного по Граму препарата и культивальное исследование. Микробиологическим критерием верификации ЭП считали обнаружение возбудителя в диагностическом титре $>10^4$ КОЕ/мл. Исследование включало посев материала на искусственные питательные среды (5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро), выделение чистой культуры возбудителей и определение их чувствительности к исследуемым антибиотикам на среде Мюллер-Хинтона (для гемофильной палочки – с добавлением 5% крови) с использованием диско-диффузионного метода, либо с использованием автоматизированных систем с помощью прибора и панелей MicroScan фирмы DADE. Исследование гемокультур проводили с помощью прибора BACTEC 9050 фирмы Becton Dickinson. Плевральную жидкость всегда исследовали на белок, лактогидрогеназу (ЛДГ), глюкозу, окраску штамма по Граму, цитологически и для бактериологического посева. Для уточнения микробного состава полости эмпиемы в динамике исследование проводилось 1 раз в 5–7 дней. При установленном факторе нагноения плевральную полость дренировали двухпросветными, мягкоэластическими дренажами с внутренним просветом 1,0 и 1,5 см, обеспечивающими адекватное механическое отмывание плевральной полости за счет активной аспирационно-промывной системы с разрешением 70–100 мм рт. ст. Раствор, применяемый для санации, не имел значения.

ВТС выполняли в начале лечения, если после дренирования не отмечали реэкспансии легкого. После установления диагноза нагноения больным [36] выполняли рентгено-контрастную плеврографию. Через дренаж заполняли плевральную полость водорастворимым контрастным веществом (омнипак), оценивали объем гнойной полости (в мл), наличие плевробронхиальных сообщений и адекватность дренирования полости эмпиемы после аспирации контраста. Для выполнения эндоскопических вмешательств использовали аппаратные комплексы фирмы «Karl Storz» (Германия). Наиболее часто ВТС-санацию проводили в положении на здоровом боку на подложенном валике, обеспечивающем максимально возможное разведение ребер на

стороне оперативного вмешательства. ВТС проводили под общим обезболиванием с раздельной интубацией бронхов двухпросветной трубкой с положением пострадавшего и на боку (при отсутствии противопоказаний), и на спине. Стандартной точкой введения торако-капорта было пятое межреберье по среднеподмышечной линии. Ретракции легких во время ВТС для дополнительной визуализации плевральной полости добивались изменением положения операционного стола, а также созданием положительного давления в плевральной полости (карбокситоракса) 4 мм рт. ст. Поводом для повторной ВТС был цитологический критерий.

Результаты и обсуждение

У 36 (14,5%) пострадавших с осложненными переломами ребер ЗСТГ осложнилась посттравматической ЭП. Оперативное вмешательство при поступлении у этих пострадавших заключалось в дренировании плевральной полости по поводу пневмо-, гемоторакса, 7 (2,8%) пострадавшим с ЗСТГ во время госпитализации была выполнена торакотомия по поводу массивного внутриплеврального кровотечения. ВТС была выполнена с целью устранения свернувшегося гемоторакса у 20 пострадавших.

Частота развития ЭП составила 14,5%. При кровопотере, превышающей 1500 мл, гнойные осложнения в посттравматическом периоде наблюдали у 25,0% пострадавших.

Согласно классификации ГИЛукомского (1976 г.), тотальную ЭП наблюдали у 3 (8,3%), распространенную – у 19 (52,8%) и ограниченную – у 14 (38,9%) пострадавших.

Данные первичного заключения результатов рентгенологического исследования груди свидетельствовали о невозможности определения характера патологического содержимого в плевральной полости. Рентгенологически чаще ставился диагноз гидроторакса (22,9%) или гидропневмоторакса (10,2%), что в большинстве случаев соответствовало тотальной или распространенной ЭП. Отсутствие смещения патологической тени позволяло предположить осумкованный характер гидроторакса (12,8%), что соответствовало ограниченной ЭП. С помощью фистулографии, компьютерной томографии (КТ) и УЗИ удавалось объективно документировать динамику гнойно-воспалительного процесса и обосновать тактику дальнейшего лечения ЭП. При рентгеноконтрастной фистулографии бронхоплевральные

свищи были верифицированы у 2 больных.

Диагноз ЭП подтверждался при пункции (или дренировании) плевральной полости и на основании бактериологического исследования содержимого.

Результаты свидетельствовали, что микрофлора в полости эмпиемы чаще состоит из монокультуры (*Staphylococcus aureus* – 30,6%), реже – представители семейства *Enterobacteriaceae* (14,8%), *Enterococcus faecalis* (10,6%). Для динамики ЭП свойственна неустойчивость микробной флоры (98,4% наблюдений), изменение ее состава 1 раз в 5–7 дней, представленное ассоциациями золотистого стафилококка, синегнойной палочки, энтеробактерий, клебсиеллы.

Весьма важным является раннее распознавание характера внутриплеврального содержимого. Плевральный выпот обычно имеет характерные рентгенографические признаки. Даже 50 мл жидкости может привести к образованию тупого заднего реберно-диафрагмального угла на снимке в боковой проекции [16]. В условиях отделений интенсивной терапии большинство рентгеновских исследований проводится в положении лежа, что приводит к тому, что свободная жидкость оказывается лежащей сзади в определенной части грудной клетки. Следовательно выпот виден как снижение прозрачности легочной ткани с сохранением сосудистых теней. Объем плеврального выпота по рентгенограмме обычно меньше фактического и «нормальная» рентгенографическая картина не исключает наличие выпота [30]. Когда плевральная жидкость накапливается между диафрагмальной поверхностью легкого и диафрагмой, говорят о субпневмонических выпотах. В боковой проекции задний участок купола диафрагмы может быть уплощен с крутым спуском по основной борозде [12]. Однако данные первичного заключения результатов рентгенологического исследования груди свидетельствовали о невозможности определения характера патологического содержимого в плевральной полости.

По данным [16], клиническая оценка рентгенографии была сравнена с УЗИ при планировании плевральной пункции в исследовании, включающем 255 клинических оценок 67 больных [16]. Чувствительность и специфичность клинической оценки по сравнению с «золотым стандартом» УЗИ были 76,6% и 60,3% достоверно. УЗИ увеличило количество точных мест пункции до 26%, 15% точек, определенных

клинически, могли бы закончиться пункцией печени, селезенки или легкого и, хотя риск был при небольших или осумкованных выпотах, 60% потенциальных пункций органов могло случиться при больших или средних по объему выпотах по данным рентгенологического исследования [16].

УЗИ превосходит двухмерную рентгенографию в диагностике и оценке по объему плевральных выпотов и различает жидкость в плевральной полости от утолщений с высокой специфичностью, особенно при использовании допплерографии [20, 31]. Это особенно ценно в диагностике малых выпотов или при обследовании лежачих больных (на искусственной вентиляции легких или тяжелобольных) благодаря низкой чувствительности рентгенографии в этих ситуациях. Авторы считают, что диагностическая роль УЗИ грудной клетки в ранней диагностике плевральных выпотов простирается за пределы обнаружения и безопасной аспирации жидкости.

УЗИ определяет осумкованные выпоты с большей чувствительностью, нежели КТ [36]. КТ не различает внутренние характеристики жидкости с такой же чувствительностью, как УЗИ [25].

Признаки нагноения удалось выявить при УЗИ и КТ (рис. 1, 2) на основании наличия неоднородного содержимого в плевральной полости с газовыми включениями и воспалительных изменений плевральных листков.

Чувствительность ультразвукового метода для первичной диагностики ЭП составила 67,6%, КТ – 92,7%.

УЗИ увеличивает шансы успешной аспирации и минимизирует необходимость повторных попыток [17]. Предпочтительна пункция под непосредственным УЗ-контролем или УЗИ прямо перед процедурой с наметкой точки. Лучше использовать латеральный доступ, так как при нем адекватно видна жидкость при УЗИ и риск повреждения межреберных сосудов возрастает при доступе сзади или медиально.

Ограничения ЭП

Определение, является ли плевральный выпот экссудатом или транссудатом – важный ранний шаг в дифференциальном диагнозе и направлении последующих исследований и лечения.

Классический уровень белка жидкости больше 30 г/л говорит о том, что это экссудат, а меньше – транссудат. Эта классификация не точна, когда белок крови не соответствует нормальным значениям или когда

белок плевральной жидкости близок к 30 г/л. В этом случае рекомендуется применять критерии Light [26, 27]. Для дифференциальной диагностики экссудата и транссудата необходимо использовать критерии Light: общий белок и ЛДГ плевральной жидкости, ЛДГ крови [18].

Критерии Light: плевральная жидкость является экссудатом, если отвечает одному или более из следующих критериев:

- белок плевральной жидкости/белок крови больше 0,5;
- ЛДГ плевральной жидкости/ЛДГ крови больше 0,6;
- ЛДГ плевральной жидкости больше 2/3 верхних значений нормы ЛДГ крови.

При негнойных выпотах, когда подозревается инфекция, следует измерять pH жидкости при условии, что соблюдены правила забора жидкости и доступен анализатор газов крови. Включения в образцы воздуха или местного анестетика могут значительно изменить значение pH. При парапневмонических выпотах pH меньше 7,2 служит показанием к дренированию.

Ацидоз плевральной жидкости (рН меньше 7,30) имеет место при осложненных плевральных инфекциях [22]. Ацидоз плевральной жидкости отражает увеличение выработки молочной кислоты и углекислого газа в связи с местной метаболической активностью и нарушением транспорта ионов водорода через плевральные мембранны. Повышенное потребление глюкозы без замещения при таких условиях означает, что в плевральной жидкости низкие pH и концентрация глюкозы [29].

При отсутствии патологии плевры глюкоза свободно проходит через мембранны в плевре и концентрация ее в плевральной жидкости равна таковой в периферической крови [33, 34].

Низкий уровень глюкозы (меньше 3,4 ммоль/л) может быть при осложненных парапневмонических выпотах, эмпиеме, туберкулезе, злокачественных новообразованиях и разрыве пищевода. Наиболее низкий уровень глюкозы (меньше 1,6 ммоль/л) имеет место при эмпиеме [27, 34].

Хотя глюкоза при плевритах обычно низкая и коррелирует с pH, это все равно менее точный показатель, чтобы опираться на него при решении вопроса о дренировании [23].

Сравнительная оценка диагностических возможностей методов исследования позволила выделить УЗИ и СКТ, пункцию плевральной полости в качестве наиболее информативных методов для первичной диагностики посттравматической ЭП.

Рис. 1. СКТ. В левой плевральной полости определяется распространенная ЭП, расположенная парамедиастинально – паракостально и наддиафрагмально.

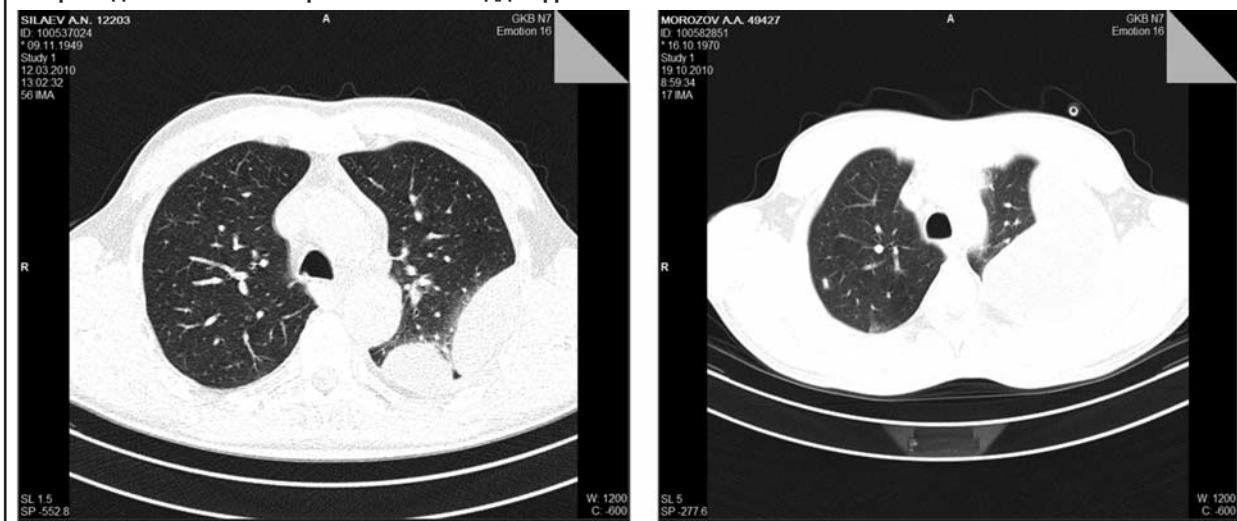


Рис. 2. СКТ. В проекции S6 правого легкого определяется осумкованная полость с толстой капсулой (толщиной 1,5 см). Костальная и медиастинальная плевры значительно утолщены.



Основным методом лечения ЭП в 1-й группе (традиционное лечение) ($n=16$) явилась санация и дренирование плевральной полости с аспирационно-промывным лечением, что позволило добиться полного выздоровления в 70,0% случаев после ЗСТГ. Санация полости эмпиемы подразумевает механическое отмывание гнойной полости. Состав санирующего раствора, применяемого для этой цели, особого значения не имеет. Как самостоятельный метод лечения плевральная пункция была применена при ограниченных небольших гнойных полостях без бронхоплевральных свищей. Средняя продолжительность ЭП (1-я группа) при традиционном лечении составила 101,3 дня.

Во 2-й (основной) группе главным методом лечения ЭП у 20 больных наряду с дренированием плевральной полости и аспирационно-промывным лечением была ВТС-санация с направленным установлением дренажа.

Для оценки эффективности хирургической тактики и оценки качества лечения мы провели анализ сравниваемых групп (1-я – контрольная, 2-я – основная).

Состояние больных ЭП в обеих группах перед санацией было тяжелым, что проявлялось высокой температурой ($39,2 \pm 1,2$ и $39,4 \pm 1,0^\circ\text{C}$ соответственно), ознобом, болью в боку, выраженной одышкой (36 ± 2 в 1-й группе и 34 ± 2 – во 2-й), различия недостоверны. Тяжесть состояния по APACHE II – $17,5 \pm 7,2$ балла, а по шкале SOFA – 4 балла.

Дренирование плевральной полости с активной аспирацией у больных в обеих группах к концу первых суток позволило предупредить ухудшение состояния ($p=0,30$).

Следует отметить, что состояние больных к концу первой недели в основной группе было существенно легче, чем у больных в контрольной группе.

У больных в основной группе после ВТС отмечена более ранняя

положительная клиническая и рентгенологическая динамика. Это объясняется тем, что при ВТС удается обработать все ее стенки, добиваясь непосредственного контакта промывной жидкости с криптами и лакунами, особенно верхушки полости. ВТС-санацию завершали направленным установлением дренажей для последующего аспирационно-проточного промывания гнойной полости. На 7–21-е сутки после дренирования ЭП динамика ее объема в основной группе существенно не отличалась по сравнению с контрольной. Это потребовало выполнение контрольной ВТС. На 22–36-е сутки наблюдения в контрольной группе отмечено резкое снижение темпа уменьшения объема гнойной полости по сравнению с основной: цитоз более 100 лейкоцитов в поле зрения плеврального отделяемого, снижение содержания нейтрофилов. Эти данные соответствовали динамике клинического течения патологического процесса. Количество

лейкоцитов и особенно палочкоядерных клеток оставалось повышенным (лейкоциты – 16,2±2,6, палочкоядерные клетки 14±2; $p=0,01$) у больных контрольной группы. Повышенная температура и тахикардия сохранялись (температура – 37,8±0,2°, пульс 88±4 удара, $p=0,05$; 4 балла по шкале SOFA). В основной группе температура была субфебрильной – 37,6±0,1°, пульс 80±2 удара, $p=0,01$; 2 балла по шкале SOFA. На 37–51-е сутки наблюдения темп уменьшения объема полости в основной группе оказался значительно выше по сравнению с пациентами контрольной группы: в плевральном содержимом цитоз более 100 лейкоцитов в поле зрения, отрицательный бактериологический посев, высокое содержание нейтрофилов при уменьшающемся содержании лейкоцитов. После ВТС у больных основной группы наблюдалась дальнейшая положительная динамика, что в конечном итоге привело к более раннему спаданию стенок полости эмпиемы без формирования остаточных полостей. В контрольной группе традиционная тактика у 7 больных привела к хронизации процесса. В основной группе у 1 больного переход эмпиемы в хроническую форму потребовал выполнения плеврэктомии и декортексации легкого. Плеврэктомия была выполнена 7 больным 1-й группы. При этом в 2 наблюдениях выполнена резекция легкого, у 2 больных – резекция ребер. Отказ от торакотомии в большинстве наблюдений был обоснован наличием у них тяжелых сочетанных повреждений. Средняя продолжительность ЭП у больных основной группы, не подвергшихся плеврэктомии, составила 77,3 дня. Полное выздоровление наступило у 8 (53,3%) больных контрольной группы, переход заболевания в хроническую форму наблюдался у 7 (46,7%) больных, что явилось показанием для плеврэктомии. У 1 больного возник рецидив эмпиемы с бронхоплевральным свищом. Средняя продолжительность ЭП у пострадавших контрольной группы составила 101,3 койко-дня. Использование ВТС при лечении ЭП позволило сократить продолжительность ЭП в среднем до 77,3 сут, снизить частоту развития хронических форм нагноения, требующих плеврэктомии, с 46,7 до 20%, при этом показания к торакотомии и плеврэктомии возникали в 26,2% наблюдений.

В результате проведенного исследования установлены факторы, способствующие развитию ЭП после ЗСТГ:

1. Кровопотеря (более 1200,0 мл).

2. Неадекватное дренирование плевральной полости при пневмо-, гемотораксе.
3. Инфицирование плевральной полости содержимым желудка при разрыве диафрагмы.
4. Трансформация затяжного экссудативного плеврита в эмпиему.
5. Нагноение внутрилегочной гематомы.
6. Резистентный пневмоторакс.
7. Тактические и диагностические ошибки в лечении пострадавших с сочетанной травмой.

Если рассматривать ЭП независимо от характера травмы груди, то выясняется, что основной причиной нагноения являются: массивная кровопотеря, длительная экспозиция патологического содержимого в плевральной полости и неэффективное дренирование полости плевры (27,5%) с развитием свернувшегося гемоторакса (39,1%) и затяжного экссудативного плеврита (17,4%).

Таким образом, лечение ЭП, независимо от объема полости клинического течения должно включать направленное дренирование, аспирационно-промывное лечение, ВТС-санацию гнойной полости, антибактериальную и интенсивную терапию. Из 36 больных ЭП умерли 8 (22,2%); в основной группе умер 1 больной и в контрольной – 7 больных. Летальные исходы наблюдались у больных с острым течением ЭП и были обусловлены наличием тяжелых сочетанных повреждений, неэффективным дренированием полости плевры, массивной кровопотери и сепсисом.

Список использованной литературы

1. Абакумов М.М., Погодина А.Н., Абакумов А.М. и др. Свернувшийся гемоторакс. Принципы диагностики и лечения. Методические рекомендации Департамента здравоохранения Москвы, 2001.
2. Бисенков Л.Н. Хирургия огнестрельных ранений груди. СПб., 2000.
3. Брунс В.А. Хирургическая тактика при тяжелой сочетанной травме груди в остром периоде травматической болезни: Автoref. дис. – д-р мед. наук. Пермь, 1993.
4. Вагнер Е.А. Предупреждение и лечение хирургических осложнений и последствий травм груди. М., 1986.
5. Колесников И.С., Лыткин М.И., Чепчерук Г.С. Предупреждение и лечение гнойных осложнений после ранений груди. Воен.-мед. журн. 1982; 12: 39–41.
6. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры. М.: Медизд, 1976.
7. Погодина А.Н., Абакумов М.М., Снигирев М.В., Кваракова О.В. Хирургическое лечение острой посттравматической эмпиемы плевры. Матер. XII научных чтений памяти академика ННБурденко. Пенза, 2000; с. 172–3.
8. Трофимова Е.Ю., Соколова Е.П. Ультразвуковое исследование у больных с эмпиемой плевры. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002; 2: 310.
9. Чепчерук Г.С. Патогенетические основы профилактики и лечения неспецифической эмпиемы плевры: Автoref. дис. – д-ра мед. наук. Л., 1988.
10. Шапот Ю.Б., Карташин В.Л., Селезнев А. Осложнения раннего периода травматиче-
- ской болезни у пострадавших с закрытой сочетанной травмой груди, сопровождавшейся шоком. Осложнения шокогенной травмы и травматической болезни. СПб., 1994; с. 87–91.
11. Agular MM, Battistella FD, Owing JT. Posttraumatic empyema. Risk factor analysis. Arch Surg 1997; 132 (6): 647–50.
12. Armstrong P, Wilson AG, Dee P et al. Imaging of diseases of the chest. New York: Mosby, 2001; 4.
13. Astgen M, Trendelenburg F. Diagnostik und Konservative Therapie des Pleuraempyema. Prax Klin Pneumol 1993; 37: 372–5.
14. Bailey RC. Complication of tube thoracostomy in trauma. J Accid Emerg Med 2000; 172: 111–4.
15. Bellamy RF. History of surgery for penetrating chest trauma. Chest Surg Clin N Am 2000; 10 (1): 55–70.
16. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV et al. Pleural fluid volume estimation: a chest radiographs rule. Acad Radiol 1996; 3: 103–9.
17. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites. A prospective comparison of clinical examination with ultrasound. Chest 2003; 123: 436–41.
18. Clare Hooper YC, Gary Lee, Nick Maskell. Investigation of unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 Thorax 2010; Suppl. 2: 4–17.
19. Empyema and restrictive pleural processes after blunt trauma: an underrecognized cause of respiratory failure. Watkins JA, Spain DA, Richardson JD, HC Jr Polk. Am Surg 2000; 66 (2): 210–4.
20. Eibenberger KL, Dock WI, Amman ME. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. Radiology 1994; 191: 681–4.
21. Finley C, Clifton J, FitzGerald JM et al. Empyema: An increasing concern in Canada. Can Respir JK 2008; p. 85–9.
22. Good JT, Tariye DA, Maulitz RM et al. The diagnostic value of pleural fluid pb. Chest 1980; 78: 55–9.
23. Heffner JE, Brown IJ, Barbieri C et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1700–8.
24. Khodadashevyan C, Hoffman NP, Neuman K. Diagnostische Aussagekraft der Thorax – Computertomographie beim schweren Thoraxtrauma. Chirurg 1995; 66 (11): 1097–108.
25. Kearney SE, Davies CWN, Davies RJO. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. Clin Radiol 2000; 55: 542–7.
26. Light RW, MacGregor I, Luchsinger PC et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507–13.
27. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. JAMA 1973; 225: 257–60.
28. Mandal AK, Thabedpalli H, Chettipalli U. Posttraumatic empyema thoracis: a 24-year experience at a major trauma center. J Trauma 1997; 43 (5): 764–71.
29. Potts DE, Tariye A, Sabin SA. The glucose-pb relationship in parapneumonic effusions. Arch Intern Med 1978; p. 138–80.
30. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK et al. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. AJR Am J Roentgenol 1987; 148: 681–3.
31. Rock A, Bojan M, Michelet P et al. Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions >500 ml in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2005; 127: 224–32.
32. Richardson JD. Thoracic infection after trauma. JD Richardson, E Carrillo. Chest Surg Clin N Am 1997; 7 (2): 401–27.
33. Sabin SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In Light RW, Lee YCG Textbook of pleural diseases. 2nd edn London: Arnold Press, 2008; p. 209–26.
34. Sabin SA. Pathogenesis and clinical features of diseases associated with low pleural fluid glucose. In Bretten J, Bignon J, Hirsch A. The pleural in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1985; p. 267–85.
35. Watkins JA, Spain DA, Richardson JD. Empyema and restrictive pleural processes after blunt trauma: an underrecognized cause of respiratory failure. Ann Surg 2000; 66 (2): 210–4.
36. Yang PC, Lub KT, Chang D et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol.

Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах

М.Г.Плющ, Н.Н.Самсонова, М.В.Абрамян, З.В.Попок, Е.И.Назарова, О.С.Ступченко,
М.Б.Ярустовский

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва

Резюме. Эндотоксин играет одну из ключевых ролей в патогенезе септического процесса. В последние годы при оценке концентрации эндотоксина стал использоваться анализ уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – EAA), основанный на применении хемилюминесцентного метода.

Цель исследования – оценка прогностической значимости данных EAA и эффективности проведения комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после кардиохирургических операций.

Материалы и методы. Обследовано 35 пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после операций на сердце и сосудах. 21-му больному в комплекс интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений были включены методики LPS-сорбции (по 2 процедуры). Динамику EAA в крови проводили на следующих этапах: до начала, через 24 ч после 1-й процедуры и 24 ч после 2-й процедуры. Исследование EAA (Spectral Diagnostics Inc, Canada) проводилось методом хемилюминесцентной люминесценции.

Результаты. 8,6% (1-я группа) пациентов имели низкий EAA – 0,31 (0,28–0,33); 28,5% (2-я группа) – умеренный уровень EAA 0,52 (0,45–0,59); у 62,9% (3-я группа) больных отмечался высокий EAA – 0,79 (0,69–0,85). EAA снижался на 18% после включения в комплекс интенсивной терапии пациентов LPS-сорбции. У пациентов с низким EAA 28-дневная выживаемость составила 100%. Среди пациентов 2 и 3-й групп после проведения LPS-сорбции выживаемость составляла 80 и 27,3% соответственно.

Заключение. В работе показано высокое диагностическое и прогностическое значение современной тест-системы для определения EAA, позволяющей на ранних сроках определить показания к проведению этиопатогенетической интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических вмешательств и способствующей оценке ее эффективности.

Ключевые слова: анализ уровня активности эндотоксина, LPS-сорбция, эффективность лечения.

Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with sepsis after operations on the heart and vessels

M.G.Plyushch, N.N.Samsonova, M.V.Abramyan, Z.V.Popok, E.I.Nazarova, O.S.Stupchenko,
M.B.Yarustovsky

A.N.Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow

Summary. Endotoxin plays a key role in the pathogenesis of a septic process. Endotoxin activity assay (EAA) based on the use of a chemiluminescent test has recently come into use to measure endotoxin concentrations.

Objective: to assess the prognostic value of EAA data and to evaluate the efficiency of complex intensive therapy for sepsis in patients after cardiac surgery.

Subjects and methods. Thirty-five patients with infectious and septic complications after operations on the heart and vessels were examined. LPS adsorption techniques (2 procedures) were incorporated into a complex of intensive therapy for infectious and septic complications in 21 patients. The time course of blood EAA changes were examined at the following time points: before, 24 hours after the first procedure and 24 hours after the second procedure. EAA (Spectral Diagnostics Inc, Canada) was carried out by chemiluminescence.

Results. 8,6% of Group 1 patients had a low EAA level [0,31 (range 0,28–0,33)]; 28,5% in Group 2 had a moderate EAA level [0,52 (range 0,45–0,59)]; 62,9% in Group 3 had a high EAA one [0,79 (range 0,69–0,85)]; The EAA level decreased by 18% after LPS adsorption being included into a complex of intensive therapy. In the patients with a low EAA level, 28-day survival was 100%. After LPS sorption, the survival rates were 80 and 27,3% in Groups 2 and 3 patients, respectively.

Conclusion. The study has shown the high diagnostic and prognostic value of the current test system for EAA that can define indications for the etiopathogenetic intensive therapy of infectious and septic complications in the early periods after cardiac surgical interventions and contribute to the evaluation of its efficiency.

Key words: endotoxin activity assay, LPS adsorption, efficiency of treatment.

Сепсис на протяжении многих лет остается одной из сложных медицинских проблем, являясь причиной высокой летальности, несмотря на достижения в разработке методов диагностики и совершенствование форм лечения [1–5]. По данным J.Hurley более 50% септических состояний вызвано грамотрицательными бактериальными инфекциями, причем летальность этих больных в 2 раза

выше, чем при грамположительных, в силу значительно более патогенного влияния эндотоксина на организм больного [6, 7].

Роль эндотоксина в патогенезе сепсиса общеизвестна [2, 8]. Вступая во взаимодействие с LPS-связывающим белком клеток, он активизирует выброс цитокинов и других биологически активных веществ. Это запускает каскад реакций системного воспалительного ответа, приводя к

нарушению проницаемости мембранных с развитием синдрома полиорганной недостаточности и нередко смерти пациента. Безусловно, в этой связи клиницистам требуется точная лабораторная диагностика для своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Впервые эндотоксин был описан в конце XIX в. R.Pfeiffer и E.Centanni, которые отметили, что после гибели холерного вибриона его токсиче-

ская субстанция вызывает реакцию, подобную живому микроорганизму. Этот «внутренний» токсин был назван эндотоксином, который является постоянным структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов и его высвобождение происходит при разрушении клеточной оболочки микробной клетки. По структуре это липополисахарид, состоящий из длинной цепи жирной кислоты (липид А), соединенной с сахарной цепью, которая одинакова у всех грамотрицательных бактерий. К сердцевине сахарной цепи прикреплена вариабельная углеводная цепочка (O-антител). O-антител уникален для каждой бактерии и определяет ее серотип [9].

Методы количественного определения уровней эндотоксина в плазме больных сепсисом известны более 40 лет [9, 10] и основаны на применении LAL-теста (*Limulus Ameboocyte Lysate*). Идея использования LAL-теста принадлежит Bang [11], который в 1956 г. отметил, что грамнегативная инфекция у раколов-меченосцев рода *Limulus polyphemus* приводит к внутрисосудистой коагуляции. В основе LAL-теста лежит реакция взаимодействия эндотоксина и лизата амебоцитов крови рака рода *Limulus*. В ходе реакции эндотоксин вызывает помутнение лизата и образование геля. Концентрация эндотоксина измеряется в единицах эндотоксина на 1 мл (едЭ/мл). Контролем качества реакции является эндотоксин из *E. coli* штамма 055:B5.

Существует несколько модификаций LAL-теста: качественный гельтромб тест, качественный гельтромб тест, кинетический турбидиметрический тест, кинетический хромогенный тест.

Основным предназначением LAL-теста является определение количества эндотоксинов в инъекционных препаратах для человека и животных, LAL-тест также применяется для валидации растворов и сырья, используемых в производстве фармпрепаратов.

В плазме или цельной крови эндотоксин связывается со многими плазменными белками, что требует специальной пробоподготовки при выполнении теста, а также оказывает влияние на результаты анализа. Поэтому исследователями был продолжен поиск новых методов более быстрой и точной диагностики эндотоксемии [12–14].

В последние годы при оценке концентрации эндотоксина стал использоваться анализ уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – EAA) [12, 15–17, 18–22], предложенный компанией Spectral Diagnostics Inc. (Канада).

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что повышение EAA *in vitro* соответствует увеличению концентрации LPS в крови. Так, при значении EAA до 0,39 концентрация эндотоксина достаточно низкая и составляет около 100 пг/мл, а при увеличении EAA до 1,0 концентрация эндотоксина возрастает до 8000 пг/мл [18].

Определение EAA способствует раннему выявлению пациентов с высоким риском развития тяжелого сепсиса и септического шока грамотрицательной этиологии, а также дает возможность оценить эффективность проводимой интенсивной терапии. EAA менее 0,4 представляет низкий риск развития тяжелого сепсиса и чаще всего исключает наличие грамотрицательной инфекции. EAA в пределах 0,4–0,59 является средним и определяет повышенный риск развития тяжелого сепсиса. EAA, соответствующий 0,6 и более, является высоким и говорит о высоком риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. Эти данные находят отражение и в оценке тяжести состояния пациентов, основанной на интегральной шкале APACHE II. По данным исследования Marshall и соавт. [18] низкий EAA соответствовал летальности 11% и 13,3 балла по шкале APACHE II, тогда как при среднем и высоком EAA летальность составляла уже 13 и 17% соответственно и тяжесть состояния по APACHE II – 15,3 и 17,6 балла. Проделанное в 2007–2008 гг. D.Klein и соавт. проспективное исследование среди 53 пациентов с септическим шоком выявило летальность 16% при значении EAA менее 0,4, и 34% в интервале 0,4–0,59, тогда как при EAA более 0,6 летальность возрастала до 50% и выше [16, 17].

В настоящее время в клинической практике принято комплексное лечение сепсиса, включающее гемодинамическую и респираторную поддержку, гормональную и иммунокоррегирующую терапию, профилактику тромбоэмболий, защиту желудочно-кишечного тракта, нутритивную поддержку, детоксикационную терапию, одной из форм которой является экстракорпоральная гемокоррекция, основанная на применении селективных сорбентов [5, 23–31].

Лабораторные показатели эндотоксемии совместно с клинической картиной и данными других исследований используют в качестве критериев оценки тяжести сепсиса, прогноза заболевания и эффективности лечения. На сегодняшний день мало исследований, дающих возможность оценить прогностическую значимость EAA-теста.

Цель исследования – оценка прогностической значимости показателя активности эндотоксина – EAA и эффективности проведения комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного исследования нами было обследовано 35 пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после операций на сердце и сосудах. Средний возраст исследуемых больных составил 54,4 (43,7–68,9) года.

Среди обследуемых 29 пациентов были оперированы по поводу клапанной патологии сердца, причем 11 из них осуществлена сочетанная операция по реваскуляризации миокарда; 3 больным выполнены операции по изолированной коррекции коронарной патологии; 2 больных оперированы по поводу гипертрофической кардиомиопатии с устранением обструкции выводного отдела левого желудочка и 1 пациенту с дилатационной кардиомиопатией осуществлена ортопедическая трансплантация сердца.

У всех пациентов в послеоперационном периоде наблюдались инфекционно-септические осложнения с наличием синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности (недостаточности двух и более органов), положительными результатами бактериологических исследований, повышенным уровнем прокальцитона (более 2 нг/мл), что указывает на избыточную микробную нагрузку. Ранний послеоперационный период у всех больных осложнился развитием синдрома низкого сердечного выброса (фракция выброса левого желудочка 15–28%), что требовало кардиотонической поддержки двумя или более симпатомиметическими препаратами, в ряде случаев применялась внутриаортальная баллонная контрапульсация. Наличие дыхательной недостаточности с ухудшением газового состава крови требовало проведения пролонгированной вентиляции легких.

Из всех пациентов 21 больному (13 мужчин и 8 женщин), средний возраст которых составил 55,0 (53,0–61,0) лет, в комплекс интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений были включены методики LPS-сорбции (по 2 процедуры). Гемoperфузия с использованием Alteco-LPS-adsorber (ALTECO Medical AB, Lund, Sweden) проводилась 5 пациентам, а 16 больным применялась сорбционная колонка *Toraymyxin* – PMX-F (Toray, Japan).

Japan). Оба картриджи являются селективными в отношении сорбции эндотоксинов грамотрицательных бактерий: Alteco-LPS-adsorber иммобилизирован специальным пептидом НАЕ27, а Toraumuxin – PMX-F – полимиксином В, способным связывать и адсорбировать эндотоксин. Влияние процедур селективной сорбции на динамику активности эндотоксина в крови проводили на следующих этапах: до начала, через 24 ч после 1-й процедуры и 24 ч после 2-й процедуры.

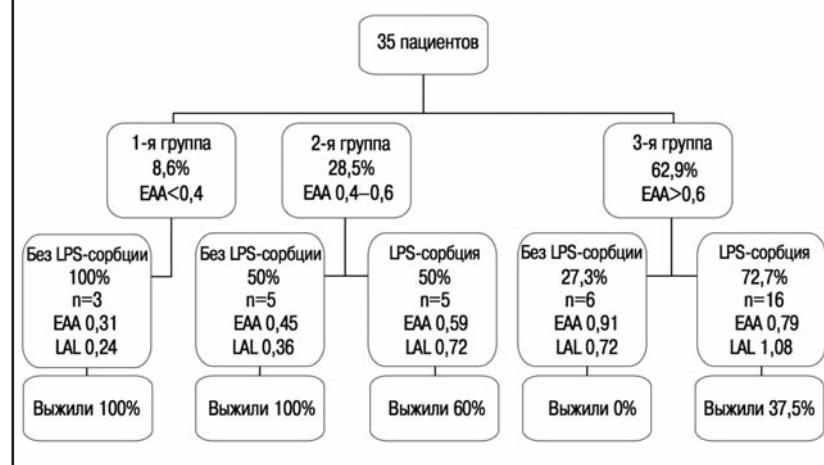
Все пациенты были старше 18 лет, с диагностированным тяжелым сепсисом (SIRS + очаг инфекции + недостаточность двух и более органов), обусловленным грамотрицательной инфекцией. На момент включения в исследование у 100% пациентов ЕАА составлял 0,6 и более, титр по LAL-тесту – 0,72 ЕД/мл и выше, а показатель прокальцитона превышал 2 нг/мл. В день начала процедуры производилась смена антибактериальной терапии согласно микробиологическому статусу пациента.

Ряд больных не были включены в исследование по причине либо наличия несанкционированного очага хирургической инфекции, либо активно продолжающегося кровотечения. Кроме того, из исследования были исключены больные с терминальной сердечной недостаточностью (сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м² и среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст.; при условии зависимости от высоких доз катехоламинов: адреналин более 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин более 0,2 мкг/кг/мин, дофамин более 15 мкг/кг/мин, добутамин более 15 мкг/кг/мин), а также с тяжестью состояния по шкале APACHE II более 32 баллов.

Методики

В настоящем исследовании применяли методику оценки ЕАА в плазме крови при помощи диагностических наборов, выпускаемых компанией Cambrex (Biowhittaker, USA): LAL-тест, гель-тромб тест. Гель-тромб тест – оригинальный полукачественный метод LAL-теста, не требующий применения специального оборудования. Лиофилизованный LAL-реактив растворяют в LAL-воде, а затем добавляют его в пробирки с серийным разведением исследуемого образца (например, плазма крови, моча). Далее пробирки помещают на водяную баню и инкубируют 60 мин при температуре 37°C. Положительной считается реакция, при которой плотный гель на дне пробирки не разрушается при ее переворачивании на 180°, это означает, что

Рис. 1. Мониторинг концентрации эндотоксина у кардиохирургических больных с инфекционно-септическими осложнениями.



концентрация эндотоксина в пробе больше или равна чувствительности LAL-реактива. Отрицательной реакцией теста считается отсутствие плотного геля или его разрушение при переворачивании, это означает, что концентрация эндотоксина в данной пробе слегка или значительно ниже чувствительности LAL-реактива.

Исследование ЕАА (Spectral Diagnostics Inc., Canada) проводилось методом хемолюминисценции, принцип которого заключается в том, что присутствующий в крови эндотоксин распознается и связывается антиэндотоксиновыми антителами (иммуноглобулины M), после чего доставляется к нейтрофилам через комплементные рецепторы. В присутствии зимозана нейтрофилы подвергаются респираторному взрыву, который сопровождается излучением света. Количество испускаемого света, определяемого на хемолюминометре, пропорционально количеству эндотоксина. Чувствительность данного теста при диагностике грамотрицательной инфекции составляет 85,3%, чувствительность – 44,0%.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для описания и анализа данных применялись методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, минимального и максимального значений.

Результаты исследования

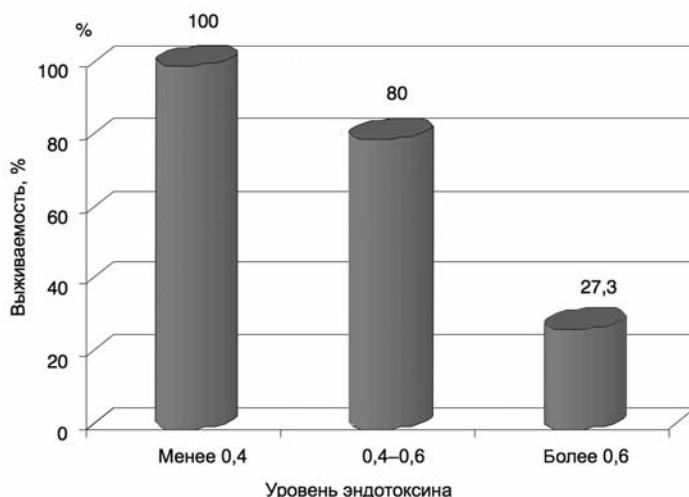
На основании лабораторной оценки эндотоксиновой нагрузки нами были определены группы исследования. Для оценки уровня эндотоксемии и в дальнейшем эффективности проводимого лечения лабораторный мониторинг включал специальные тесты: LAL-тест и ЕАА-

тест. В 1-ю группу вошли пациенты (8,6%), у которых ЕАА был низкий – 0,31 (0,28–0,33); во 2-ю группу включены больные (28,5%) с умеренным ЕАА – 0,52 (0,45–0,59); 3-ю группу составили пациенты (62,9%) с высоким ЕАА 0,79 (0,69–0,85). Средние значения LAL-теста в 1 и 2-й группах находились в пределах нормальных границ – 0,24 (0,18–0,36) едЭ/мл и 0,72 (0,36–0,72) едЭ/мл соответственно; в 3-й группе отмечались высокие концентрации эндотоксина – 0,72 (0,72–1,44) едЭ/мл (рис. 1).

В результате исследования мы придерживались следующих лабораторных критериев включения в комплексную терапию инфекционно-септических осложнений сорбционных методов: ЕАА более 0,6 и значение LAL-теста более 0,72 едЭ/мл [18, 30].

В ходе проведенного исследования у пациентов 1-й группы, несмотря на наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-септического процесса, были выявлены низкие уровни эндотоксиновой нагрузки в крови: ЕАА 0,31 (0,28–0,33) и значение LAL-теста – 0,24 (0,18–0,36) едЭ/мл. В связи с этим им проводилась стандартная консервативная терапия согласно рекомендациям кампании «Переживем сепсис» [32]. Половина пациентов 2-й группы (n=5), у которых ЕАА составлял в среднем 0,45 (0,43–0,47) и значение LAL-теста 0,36 (0,36–0,36) едЭ/мл, также находились на стандартной консервативной терапии без экстракорпорального лечения.

При лечении других 5 пациентов 2-й группы использовались методы селективной LPS-сорбции, показаниями к которым являлись клиническое состояние больного и высокие уровни ЕАА – в среднем 0,59 (0,54–0,59) – и LAL-теста 0,72 (0,72–1,08) едЭ/мл.

Рис. 2. Зависимость между ЕАА и 28-дневной выживаемостью пациентов.

Среди пациентов 3-й группы включение в интенсивную терапию процедур селективной LPS-сорбции было у 16 пациентов (72,7%). ЕАА у этих больных составлял 0,79 (0,69–0,85), значение LAL-теста также было высоким – 1,08 (0,72–2,88) едЭ/мл.

Оценка степени тяжести пациентов из 2 и 3-й групп, которым проводились процедуры селективной сорбции, по интегральной шкале APACHE II соответствовала 27 (22,5–33) баллам, а степень органной недостаточности, связанной с сепсисом, по шкале SOFA – 14 (10–15) баллам.

Оставшимся 6 пациентам 3-й группы, несмотря на высокие значения показателей ЕАА и концентрации эндотоксина по LAL-тесту: 0,91 (0,63–1,07) и 0,72 (0,72–1,44) едЭ/мл соответственно, сорбционные процедуры не проводились из-за тяжести клинического состояния. Тяжесть клинического состояния (по APACHE II более 30 баллов) оценивалась как терминальная (сердечный индекс менее 2,0 л/мин² и среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст; при условии зависимости от высоких доз катехоламинов: адреналин более 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин более 0,2 мкг/кг/мин, дофамин более 15 мкг/кг/мин, добутамин более 15 мкг/кг/мин), и эта когорта пациентов подходила под критерии исключения для подключения экстракорпорального лечения.

В итоге процедура LPS-сорбции не выполнялась 14 больным (7 мужчинам и 7 женщинам), средний возраст которых составил 53,3 (49,9–57,1) года. Среди них – пациенты, у которых уровень эндотоксина был менее 0,5 (n=8), а также больные с высоким уровнем эндотоксина, но находящиеся в терминальном состоянии.

Лабораторная оценка эндотоксической нагрузки позволяла нам определить показания для экстракорпоральной терапии, в частности LPS-сорбции.

В процессе проведения комплексной интенсивной терапии, включающей применение селективных сорбентов, отмечалось достоверное снижение ЕАА и уровня концентрации эндотоксина ($p<0,05$) после двух сеансов селективной гемоперfusionи: до проведения процедуры LPS-сорбции уровень ЕАА – 0,72 (0,61–0,84), через 24 ч после 1-й процедуры – 0,61 (0,46–0,91), через 24 ч после 2-й процедуры – 0,59 (0,45–0,72). Аналогичная динамика сопровождалась в изменении показателя LAL-теста – 1,08 (0,72–2,88) едЭ/мл до начала сорбционной терапии и 0,72 (0,36–1,44) после ее окончания (см. таблицу).

После завершения гемосорбции (после двух процедур) концентрация эндотоксина в крови пациентов была на 18% меньше, чем до начала LPS-сорбции. С положительной динамикой этого показателя коррелировало улучшение клинического состояния и других лабораторных параметров (снижение уровня прокальцитонина и количества лейкоцитов).

Все пациенты в группе с низким ЕАА в крови (1-я группа) и пациенты 2-й группы со средним уровнем концентрации эндотоксина в крови 0,45 (0,43–0,47) были переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в профильные отделения, и 28-дневная выживаемость у них составила 100%.

У больных 2-й группы с ЕАА 0,59 (0,54–0,59), которым была проведена сорбционная терапия, летальность в ОРИТ составила 60%. Общая 28-дневная госпитальная выживаемость во 2-й группе – 80%.

У 16 пациентов 3-й группы, несмотря на применение в комплексе лечения LPS-сорбции, была отмечена высокая летальность в ОРИТ, и показатель 28-дневной выживаемости составил 27,3% (рис. 1, 2).

У остальных пациентов 3-й группы с септическими осложнениями, находившимися в ОРИТ в терминальном состоянии, наблюдалась высокие значения ЕАА 0,91 (0,63–1,07) и летальность в ОРИТ составила 100%.

Обсуждение

При диагностике и лечении инфекционно-септических осложнений в широком спектре лабораторно-диагностических анализов сегодня все большее внимание уделяется точной и своевременной оценке уровня эндотоксемии. На протяжении многих лет определение содержания бактериальных эндотоксинов проводилось на основании данных LAL-теста [33]. В настоящее время канадской компанией Spectral Diagnostics создана новая иммунодиагностическая система для хемолюминесцентного определения ЕАА, позволяющая быстро и объективно оценить изменения концентрации эндотоксина в крови пациента.

Разработанные для теста ЕАА интерпретации результатов указывают, что ЕАА, достигающий 0,6 и более, является значимым и говорит о риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. Полученные нами данные позволяют предположить, что ЕАА выше 0,5 при наличии других клинических признаков инфекционного процесса является достоверным критерием в диагностике септических состояний и предрасполагает к более раннему введению в комплекс лечения больных селективной LPS-сорбции как метода, позволяющего воздействовать на этиологические механизмы развития и прогрессирования сепсиса.

Своевременное применение селективной гемоперfusionи позволяет улучшить результаты комплексной интенсивной терапии сепсиса и полиорганной недостаточности. Следует отметить, что в процессе проведения селективной LPS-сорбции наблюдалась положительная динамика ЕАА и LAL-теста, что, вероятно, обусловлено эффективным удалением эндотоксина из крови пациентов с инфекционно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде. Аналогичные результаты достоверного снижения ЕАА (с 0,69 до 0,43) после двух процедур селективной LPS-сорбции были отмечены и в других исследованиях [20]. Снижение ЕАА на 33–80% также продемонстрировано в по-

Изменение концентрации эндотоксина у больных после проведения LPS-сорбции (n=21)

Показатель	До проведения LPS-сорбции	После проведения LPS-сорбции
EAA	0,72 (0,61–0,84)	0,59 (0,45–0,72)
LAL-тест, едЭ/мл	0,72 (0,72–1,44)	0,72 (0,36–1,44)

следнем Европейском многоцентровом исследовании EUPHAS. Одновременное снижение уровня протактионина и количества лейкоцитов у пациентов, на наш взгляд, связано с эффективной элиминацией эндотоксина как основного этиологического фактора прогрессирования грамотрицательного инфекционного процесса.

J.Marshall и соавт. (2004 г.) при оценке прогностической значимости EAA показали, что летальность пациентов при уровнях эндотоксина менее 0,4 в ОРИТ составляла 10%, а госпитальная летальность – 14%; при среднем EAA (0,4–0,6) летальность в ОРИТ и госпитальной летальности были 12 и 29% соответственно, а при высоких значениях EAA (более 0,6) показатели летальности в ОРИТ и госпитальной летальности составили 15,5 и 30%. В исследовании D.Klein и соавт. (2009 г.) представлена зависимость летальности больных с инфекционно-септическими осложнениями от EAA: при низком EAA – (менее 0,4) ее значение составило 16%, при EAA 0,4–0,6 – 34%, при высоком EAA более 0,6 – 50%.

Снижение показателя выживаемости во 2 и 3-й группах после перевода пациентов из ОРИТ в основном было связано с развитием осложнений неинфекционного генеза – нарушение ритма, кровотечение, прогрессирование сердечной недостаточности.

В результате исследования показано, что пациенты с инфекционно-септическими осложнениями после кардиохирургических вмешательств с низким уровнем эндотоксина в крови (до 0,5) имеют благоприятный прогноз. Больным, EAA в крови которых составляет 0,5 и выше, необходима более ранняя целенаправленная интенсивная терапия с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции, что положительно коррелирует с клиническим улучшением состояния и 28-дневной выживаемостью пациентов.

В работе показано высокое диагностическое и прогностическое значение современной тест-системы для определения EAA, позволяющей на ранних сроках определить показания к проведению этиопатогенетической интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических вмешательств и способствующей оценке ее эффективно-

сти. Появление быстрого (30 мин), информативного экспресс-теста в комплексе лабораторной диагностики уровня эндотоксемии является значимым для диагностики и оценки результатов лечения.

Кроме того, применение EAA-теста позволяет объективно оценивать эффективность комплексной интенсивной терапии больных с тяжелым сепсисом после кардиохирургических операций.

Литература

- Бокерия ЛА, Белобородова НВ. Инфекция в кардиохирургии. М.: НЦСХ им. АНБакулева РАМН, 2007.
- Назаренко ГИ, Кишикун АА. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина, 2002.
- Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Int Care Med* 2004; 30 (4): 580–8.
- Engel Chr, Brunkhorst F, Bone H-G. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606–618.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 534–53.
- Hurley J. Endotoxemia: Methods of Detection and Clinical Correlates. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8 (2): 268–92.
- Hurley J. Endotoxemia and gram-negative bacteremia as predictors of outcome in sepsis: CALL for DATA, *J of Endotoxin Research* 2001; 7: 467.
- Guadagni G, Cruz D, Shoji H, Ronco C. Toraymyxin and other endotoxin adsorption systems. *Critical Care Neph* 2009; 284: 1557–60.
- Ситников АГ, Травина ЛА, Багирова ВЛ. ЛАГ-тест. Современные подходы к определению пирогенности. М., 1997.
- Douglas GW, Seller FK, Debroyer CH. The demonstration of endotoxin in the circulating blood of patients with septic abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 780.
- Bang FB. A bacterial disease of Limulus polyphemus. *Bull John Hopkins Hosp* 1956; 98 (5): 325–37.
- Romaschin A, Harris D, Ribeiro M et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* 1998; 212: 169–85.
- Rotb RI, Levin FC, Levin J. Optimization of detection of bacterial endotoxin in plasma with the Limulus test. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 153–61.
- Tamura H, Tanaka S, Obayashi T et al. A new sensitive method for determining endotoxin in whole blood. *Clin Chim Acta* 1991; 200: 35–42.
- Kjelgaard-Hansen M, Wiinberg B, Aalbek B et al. Endotoxin activity in whole blood measured by neutrophil chemiluminescence is applicable to canine whole blood. *Compar Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; 31 (6): 477–85.
- Klein D, Derzko A, Foster D et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. *Shock* 2007; 28: 524–9.
- Klein D, Monti G, Bottioli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in
- septic shock. *Crit Care Med (Suppl)* 2009; 37 (12): 462.
- Marshall J, Foster D, Vincent J et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004; 190: 527–34.
- Marshall J, Walker P, Foster D et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care* 2002; 6 (4): 342–8.
- Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 2): 134.
- Nadbari Z, Takats A, Offenbauer K, Bertok L. Plasma endotoxin level of healthy donors. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2002; 49 (1): 151–7.
- Romaschin A, Foster D, Walker P, Marshall J. Let the cells speak: neutrophils as biologic markers of the inflammatory response. *Sepsis* 1998; 2: 119–25.
- Попцов ВН, Сускова ВС, Воронина ИВ. и др. Результаты применения липополисахаридной адсорбции в кардиохирургии с prolonged искусственным кровообращением. Бюллетень НЦСХ им. АНБакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания (Прил.). 2009. Т.10; 3: 125.
- Яруговский МБ, Абрамян МВ, Попок ЗВ. и др. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций. Анетезиология и реаниматология. 2008; 6: 49–55.
- Яруговский МБ, Абрамян МВ, Попок ЗВ. и др. Эффективность применения селективной гемoperфузии с иммобилизированным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009; 6: 27–34.
- Blomquist S, Gustafsson V, Manopoulos T, Pierre L. Clinical experience with lipopolysaccharide adsorber in cardiac surgery. *Crit Care* 2007; 11 (Suppl 4): 43. 10.1186/cc6022.
- Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52 (7): 1024–5.
- Kulabukhov V. Use of novel technique for adsorption of lipopolysaccharide in the combined treatment of patients with severe organ negative sepsis. An International sepsis symposium, Paris, France. *Sepsis* 2008; Abstr 78.
- Yakovleva I, Gelfand B, Yaroustovsky M et al. The first experience of use of lipopolysaccharide adsorption in patients with severe sepsis. *Sepsis* 2007; Programme and Abstract Book: p. 64.
- Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z et al. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. *Blood Purif* 2009; 14: 28 (3): 227–33.
- Yaroustovsky MB, Gelfand B, Popok Z et al. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 2): 178.
- Dellinger P, Levy M, Carlet J et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17–60.
- Levin J, Bang FB. Clottable protein in Limulus: its localization and kinetics of coagulation by endotoxin. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 19: 186–97.

Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза

М.Д.Дибиров, М.В.Костюченко, Ю.И.Рамазанова, А.А.Юанов, Р.Р.Нухов, А.А.Ашимова,
Б.М.Бекеров, А.М.Абдурахманов, А.А.Магомедов
ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме. Проанализированы результаты лечения 586 пациентов с острым панкреатитом и эндотоксикозом. На основании риска гепатопротернальной дисфункции и прогноза тяжести течения заболевания уточнена схема комплексного патогенетического лечения больных в разные фазы панкреатогенного эндотоксикоза. Примененная тактика с внедрением ранней экстракорпоральной детоксикации при тяжелом панкреатогенном эндотоксикозе значительно улучшает результаты комплексного лечения панкреонекроза.

Ключевые слова: панкреонекроз, хирургический эндотоксикоз, экстракорпоральная детоксикация.

The prognostic factors and pathogenetic treatment of pancreatic endotoxicosis

M.D.Dibirov, M.V.Kostuchenko, U.I.Ramazanova, A.A.Uanov, R.R.Nuhov, A.A.Ashimova,
B.M.Bekerov, A.M.Abdurahmanov, A.A.Magomedov
Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. The results of treatment 586 patients with acute pancreatitis and endotoxicosis was analyzed. Basing on the risk of hepatoprotential dysfunction and the prognosis of severity of acute pancreatitis the pathogenetic treatment in different phases of pancreatogenic endotoxicosis is specified. Applied tactics with usage of early extracorporeal detoxification at severe pancreatogenic endotoxicosis considerably improves results of complex treatment of pancreonecrosis.

Key words: pancreonecrosis, surgical endotoxicosis, extracorporeal detoxification.

Сведения об авторах

Дибиров Магомед Дибирович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, засл. врач РФ, зав. каф. хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ. E-mail: m.dibirov@yandex.ru

Костюченко Марина Владимировна – канд. мед. наук, врач-хирург ГКБ №15, каф. хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Рамазанова Юлия Иршатовна – канд. мед. наук, зав. отд-ием функциональной диагностики ГКБ №50, асс. каф. хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Юанов Аслан Аскербиевич – канд. мед. наук, каф. хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Нухов Рашид Русланович – аспирант каф. хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Ашимова Айзанат Амелиашаевна – аспирант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Бекеров Бекер Мевlidович – аспирант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Абдурахманов Абдурахман Магомедович – аспирант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Магомедов Арсен Атавович – аспирант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ

Введение

При панкреатогенном эндотоксикозе основными факторами агрессии являются энзимы (трипсин, липаза), свободные кинины (брadiкинин), биоактивные вещества (гистамин, серотонин), полипептиды, простагландины, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), циркулирующие иммунокомплексы, резорбирующиеся продукты распада поврежденных тканей, вызывающие воспалительный ответ, что в стадии инфицирования добавляется микробной интоксикацией и гнойно-некротическими очагами [1]. Эндотоксиковая агрессия и спровоцированные ею макро- и микроциркуляторные расстройства являются основными звенями патогенеза острого повреждения печени и почек с дисфункцией этих органов [2, 3]. При этом наиболее выраженные изменения происходят в микроциркуляторном русле: уменьшение линейной скорости кровотока, агрегация и стаз

форменных элементов крови, увеличение проницаемости капилляров. Грубые нарушения микроциркуляции приводят к гипоксии паренхимы печени и почек, извращению тканевого обмена, развитию морфологических и функциональных повреждений [4–7]. По мере прогрессирования острого панкреатита (ОП) и повреждения печени и почек нарастающая гиперпродукция оксида азота приводит к цитотоксическому эффекту, образованию токсичных пероксинитритов, нарушению функций митохондрий, фрагментации ДНК, активации апоптоза, накоплению токсических субстанций незавершенных метаболических процессов, что в свою очередь ведет к более быстрому прогрессированию заболевания, запуску «порочного круга» синдрома «взаимного отягощения» и неблагоприятному прогнозу [8–10]. Существующие до настоящего времени в хирургии схемы лечения ОП и панкреонекроза не всегда позво-

ляют полностью предотвратить патофизиологические процессы, выражающиеся в острых морфофункциональных повреждениях печени и почек и метаболических расстройствах, что определяет необходимость дальнейшего активного научного поиска.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 586 больных ОП в возрасте от 17 до 86 лет (в стадии отека поджелудочной железы – ПЖ – 425 человек, в стадии панкреонекроза – 161). Для оценки состояния печени в различные стадии поражения ПЖ определяли выраженность синдрома цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности (по следующим параметрам: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза – АЛТ, АСТ; фибриноген, альбумин, показатели ПОЛ) и холестаза (билирубин, щелочная фосфатаза, фермент-холемический и холелипидемический

коэффициенты), состояние системы гемостаза (протромбин, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, время кровотечения, время свертывания крови, Международное нормализованное отношение, протромбиновое и тромбиновое время), белково-синтетической функции печени (общий белок и его фракции, коэффициенты-характеристики диспротеинемии, синдром гиперкатаболизма, фибриноген), состояние иммунной системы (иммуноглобулины – IgG, IgM, фагоцитоз, Т- и В-системы), проявления энцефалопатии (оценивали состояние центральной нервной системы по шкале Глазго и специализированным тестам для выявления энцефалопатии). Признаки повреждения почек выявляли по результатам исследования креатинина, клиренса креатинина, уровня натрия и калия, почасовому диурезу. Оценку проводили с применением шкалы AKIN. Функциональный резерв почек (ФРП) определяли как прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ), выраженный в процентах, после введения дофамина в дозе 2–3 мкг/кг/мин. Расчет производили по формуле:

$$\text{ФРП} = (\text{СКФ}_1 - \text{СКФ}) \times 100\%.$$

В норме функциональный резерв почек составляет 10–15%. Диагностику органных нарушений подтверждали также данными инструментального обследования (ультразвуковое и допплерографическое исследование печени и почек, компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия печени и почек). Эти данные сопоставляли с тяжестью повреждения ПЖ, оцениваемой с помощью шкалы Ranson, и степенью выраженности эндотоксикоза. Оценку тяжести эндогенной интоксикации проводили по уровню веществ средней молекулярной массы, индексу интоксикации, индексу сдвига нейтрофилов, лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), уровню мочевины, амилазы крови, гистамина, серотонина, альбуминсвязывающей способности плазмы, прокальцитона, рассчитываемого показателя токсичности, равного отношению эффективной концентрации альбумина к его общей концентрации, а также по известным показателям реакции иммунной системы на токсичемию (IgG, IgM, фагоцитоз, Т- и В-система). Для выявления динамического илеуса определяли доступными методами моторно-эвакуаторную и всасывательную активность кишечника (фенохарактеристика, биотест на всасывание).

Тяжесть общего состояния пациентов при этом дополнительно

уточняли по шкалам Simplified Acute Physiological Score (SAPS II), Acute Physiological and Chronic Health Estimation (APACHE II). Статистический анализ проводили с помощью программы Медстатистика 6.0 по общепринятым стандартам.

Результаты и обсуждение

По тяжести состояния пациенты распределились на 3 группы: у 57% было отмечено легкое течение (0–20 баллов по шкале SAPS II), у 32% – среднетяжелое течение (21–50 баллов), у 11% – тяжелое (от 51 и более баллов). При поступлении в хирургический стационар у 76 (12,9%) заболевших уже имелись нарушения функции печени и почек различной тяжести. Из них у 52 (68,4%) эти нарушения протекали с ярко выраженным клинико-лабораторными отклонениями от нормы. Скрытая фаза нарушений печени и почек выявлена у 24 (31,6%). При этом изолированные повреждения печени выявлены у 43% пациентов, изолированные повреждения почек – у 19%, сочетанное нарушение функций печени и почек – у 38% пациентов. Возникающие различные по глубине и выраженности структурные и функциональные изменения паренхимы и стромы печени зависели от фазы процесса. Для стерильной формы панкреатита с относительно легким течением

были характерны кратковременная амилазурия и амилаземия (до 1–2 сут) при отсутствии функциональных нарушений печени и почек, а также без значимых микроциркуляторных расстройств. У больных со среднетяжелым течением выявлялось кратковременное повышение амилазы в крови, моче и перitoneальном выпоте (в течение 3–5 сут). При этом АСТ и АЛТ возрастили в зависимости от тяжести процесса с 25,6±5,4 и 34,7±3,8 до 143,1±8,2 и 267,8±4,5 соответственно, билирубин повышался в 2 раза у 32% больных (до 56,4±11,8 мкмоль/л). Отмечалось нарастание ЛИИ, концентрации средних молекул, нарушение коэффициентов-показателей холестаза, появлялась незначительная олигурия. Функциональный резерв почек (по клиническим данным и результатам допплерографии и сцинтиграфии) значительно снижался в зависимости от тяжести токсикоза, что указывало на прогрессирующую снижение функции почек при развитии тяжелого панкреонекроза. При тяжелом течении, выраженному панкреонекрозе (подтвержденном результатами ультразвукового исследования (УЗИ), КТ, а также на основании лабораторных данных о существенном уклонении ферментов в кровь и нарушении

инкременторной функции ПЖ в виде высокой гипергликемии) более ярко проявлялись характеристики интоксикации и интенсивность системной воспалительной реакции, позволявшие предположить распространенность некротического процесса (лейкоцитоз, нейтрофилез, высокие СОЭ, ЛИИ, рост молекул средней массы, проявления тромбогеморрагического синдрома, показатели ПОЛ, рост амилазокреатининового индекса значительно выше 7%). Выраженность этих изменений соответствовала тяжести поражения ПЖ по Ranson и была сопоставима с тяжестью хирургического эндотоксикоза по классификации В.К.Гостищева (2002 г.). При этом 1-я степень тяжести хирургического эндотоксикоза нами наблюдалась у 168 (28,6%) больных, 2-я – у 212 (36,2%), 3-я – у 206 (35,2%). Развитие глубоких деструктивных и гнойно-воспалительных изменений в ПЖ оказывало существенное влияние на функциональные и структурные поражения печени и почек в виде панкреатогенного гепатита и нефрита, что подтверждено материалами морфологических исследований, выполненных у умерших от полиорганной недостаточности больных, развившейся вследствие панкреонекроза и эндогенной интоксикации (см. рисунок).

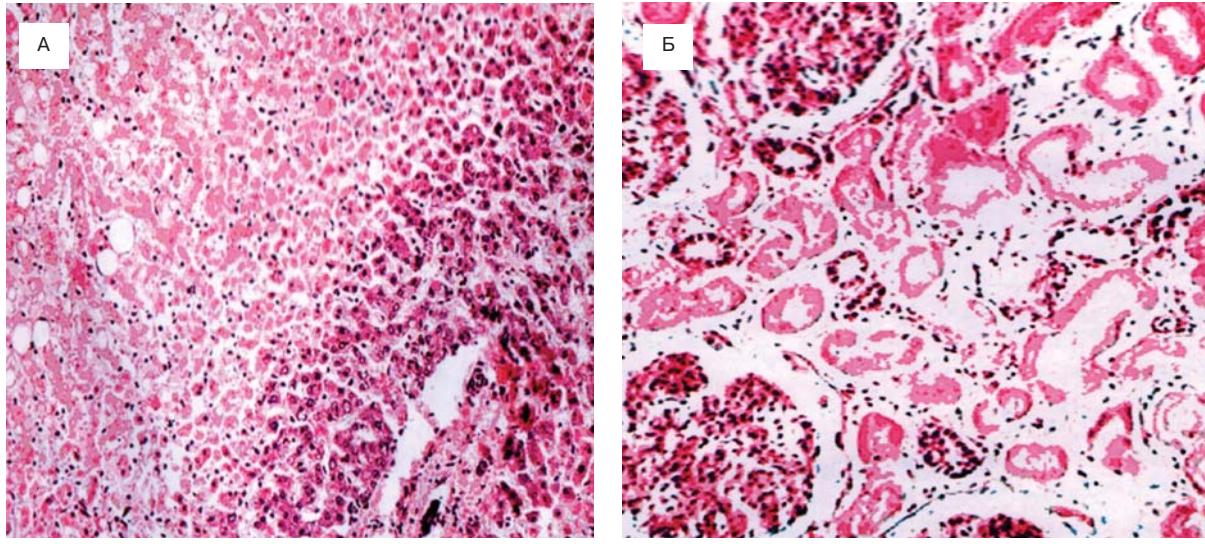
Сопоставление полученных результатов о морфофункциональных повреждениях печени и почек в динамике развития панкреатогенного эндотоксикоза с данными о времени, прошедшем от начала заболевания, возрасте пациента, исходной степени тяжести (агgressivности развития поражения ПЖ), наличии соответствующей сопутствующей патологии у больного, а также экстренности произведенной при неотложной хирургической патологии операции (при ее выполнении) позволило уточнить факторы риска развития гепаторенальных осложнений в виде Шкалы прогноза развития печеночно-почечного синдрома (табл. 1), а также маркеры неблагоприятного прогноза течения панкреатогенного эндотоксикоза, что положено в основу выбора тактики лечения панкреатогенного эндотоксикоза в хирургическом стационаре.

Учитывая громоздкость известных шкал прогноза ОП, нами на основании проведенного скрининга отобраны наиболее доступные и информативные. С нашей точки зрения, показателями неблагоприятного прогноза панкреатогенного эндотоксикоза могут служить маркеры раннего выявления печеночно-почечной дисфункции в сочетании

Морфологические проявления выраженных панкреатогенных интоксикационных поражений печени и почек:

А – печень. Прослеживались как воспалительно-инфилтративные изменения в виде неспецифического реактивного гепатита (выраженное полнокровие, отек межуточной ткани, пространств Диссе, лимфоидно-нейтрофильной инфильтрации портальных трактов и внутрирольковой стромы, гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов), так и дегенеративно-дистрофические и некротические процессы (токсическая дистрофия печени, выраженная жировая дистрофия гепатоцитов с последующим развитием в жировой некроз гепатоцитов). Последние свидетельствовали о наличии у пациента острой печеночной недостаточности. При этом в 15% наблюдений на аутопсии имел место массивный некроз гепатоцитов (фаза необратимой недостаточности органа).

Б – почки. Основными изменениями являлись: белковая дистрофия эпителия канальцев, отек, кровоизлияния в строму (в некоторых случаях – некроз канальцевого эпителия). При этом микроскопические изменения в почках при распространенном перитоните оказались неспецифичны и в зависимости от реактивности организма, длительности заболевания и ряда других факторов варьировали от полнокровия, инфильтрации стромы с отеком и баллонной дистрофией эпителия почечных канальцев в реактивной и токсической стадиях заболевания до типичных морфологических проявлений «шоковой почки» (тотальный некротический нефроз, десквамация почечного эпителия, тубулорексис, множественные кровоизлияния в паренхиму почки) в терминальной стадии заболевания, особенно в фазу необратимой органной недостаточности. Достоверным морфологическим проявлением острой почечной недостаточности являлся острый канальцевый некроз.



с данными о состоянии ПЖ при прогрессировании эндогенной интоксикации:

- повышение АЛТ и АСТ более чем в 3 раза при снижении коэффициента де Ритис;
- повышение лактатдегидрогеназы более чем в 4 раза;
- гипербилирубинемия более чем в 2 раза;
- переход из гипокоагуляции в гипокоагуляцию;
- снижение белково-синтетической функции печени (по альбумину менее 26 ммоль/л);
- снижение IgG, IgM;
- функциональный резерв почек менее 10%, рост мочевины и креатинина более чем в 2 раза;
- стойкое повышение амилазы крови, мочи и перитонеального выпота в течение 3 и более сут;
- характер УЗИ, допплерографии и КТ ПЖ, печени и почек;
- более 3 баллов по шкале Ranson;
- парез кишечника более 24 ч.

При наличии у больных хотя бы трех из перечисленных показателей возможность неблагоприятного прогноза при стандартной комплексной терапии составляет около 5%, более семи – около 90%. В связи с этим нами усовершенствована тактика ведения рассматриваемой категории больных.

Особенностью хирургического эндотоксикоза при ОП, как выявлено в наших наблюдениях, оказалась фазность процесса, зависящая от стадий течения панкреатита. При остром отечном панкреатите основой эндотоксиковой агрессии являлась гиперферментемия в стадии развития некротических изменений (лизис ферментсintéтирующих клеток) – накопление продуктов промежуточного обмена (аммиак, ацетальдегиды, ацетон, изопропанол, триметиламин, криоглобулины, продукты деградации фибрлина, гуаниды, фенолы, индол, меркаптаны и др.). Как правило, эндогенная интоксикация при ОП состояла из трех фаз: I – ферментативная, без выраженных нарушений функций органов и систем; II – полиорганская дисфункция; III – инфекционно-токсическая.

Степень эндотоксикоза в совокупности с критериями неблагоприятного прогноза влияли и являлись определяющими в выборе хирургической тактики и алгоритма профилактических и лечебных мероприятий, а также в определении показаний к экстракорпоральным методам детоксикации (табл. 2).

В зависимости от полученных данных определяли тактику. У больных с благоприятным прогнозом в лече-

нии скрытого панкреатогенного эндотоксикоза и ранних печеночно-почечных нарушений (фаза I) применяли:

- ингибиторы протеолитических ферментов (сандростатин, октреатид, контрикал);
 - инфузционная терапия с целью гиперволемической гемодилюции и коррекции микроциркуляторных расстройств (реополиглюкин 400–800 мл, трентал 10–20 мл/сут, клексан 0,4/1 раз в сутки);
 - препараты, улучшающие портальный и почечный кровоток (HAES-steril, Инфукол, альбумин);
 - антибактериальная терапия (фторхинолоны в сочетании с метрогилом, ципрофлоксацин 500 тыс. ед. 2 раза в сутки);
 - антигипоксическая терапия (ингаляции кислорода);
 - антигистаминные препараты (су-прастин);
 - антиоксидантные препараты (α-токоферол, витамин С, мексидол и др.);
 - регуляторы и субстраты цикла Кребса (реамберин, янтавит, сукцинаты, фумараты и др.);
 - коррекция гемодинамики и водно-электролитных расстройств, инфузционная детоксикация.
- У больных с сомнительным прогнозом и высоким риском развития

гепаторенальных нарушений к основным лечебным мероприятиям также добавляли:

- гепато- и нефропротективную терапию (Гептрагал 20–30 мг, Гепамерц 10–15 мл, Леспенефрил, Леспефлан 20–60 мл/сут);
- профилактику синдрома кишечной недостаточности и протекцию слизистых оболочек (Хилак-форте рект. ос, Квамател, Лосек – 80 мг/сут);
- прием энтеросорбентов;
- при выявлении маркеров снижения функции печени и почек, нарастания эндотоксикоза – раннюю эфферентную терапию (плазмаферез и вено-венозная гемодиафильтрация и др.).

В fazu органной (печеночно-почечной) и полироганной недостаточности (фаза II), когда резко возрастала концентрация веществ низкой, средней и высокой молекулярной массы в крови (билирубин, аммиак, мочевина, креатинин, продукты ПОЛ, циркулирующие иммунные комплексы и др.) в сочетании с выраженной олигурией, анурией к приведенной схеме коррекции эндотоксикоза добавляли:

- детоксикационное лечение, поддержку функций печени и почек (инфузионная детоксикация, энтеросорбция через назоэнтеральный зонд, экстракорпоральные методы – плазмаферез, плазмообмен, продленная вено-венозная гемодиафильтрация);
- антибактериальную терапию (карбапенемы: тиенам 100–2000 мг, меронем 1–2 г);
- препараты для снижения аммиака в организме и церебропротекции (L-орнитин-L-аспартат 20 г/сут);
- гепато- и нефропротективную терапию (эссенциале 5–10 мл/сут, гептрагал 400–800 мг/сут, Леспенефрил, Леспефлан 5–15 мл/сут);
- антиоксидантную и мембранныстабилизирующую терапию (α -токферол, витамин С, никотинамид 1–2 мл/сут, мексидол и др.);
- коррекцию коагулопатии (инфузии плазмы, криопреципитата, плазмаферез и др.);
- профилактику синдрома внутрибрюшной гипертензии и протекцию слизистых оболочек (энтэральный лаваж через зонд, клизмы, периуральный блок, Хилак-форте, лактулоза, антистакс);

Таблица 1. Шкала прогноза развития печеночно-почечного синдрома

Параметры	Баллы
Время от начала заболевания:	
до 6 ч	0
6–12 ч	1
12–24 ч	2
до 3 сут	4
3–5 сут	5
более 5 сут	6
Тяжесть состояния по шкале APACHE II, баллы:	
<10	1
10–15	2
15–20	3
>20	5
Пожилой возраст, лет:	
до 50	0
50–60	1
60–70	2
70–80	3
>80	4
Сопутствующая патология:	
заболевания печени	3
хронический алкоголизм	3
сахарный диабет	4
заболевания почек	3
критический стеноз или окклюзия брюшного отдела аорты и ее ветвей	2
аллергические реакции	2
Экстренная операция, длительность, ч:	
до 1	2
до 3	3
>4	4
Релапаротомия	5
Длительная гипотония	3

Примечание. Риск развития осложнений со стороны печени и почек: при сумме баллов до 10 – низкий; от 10 до 20 – средний; от 20 до 30 – высокий; более 30 – крайне высокий.

- коррекцию белково-энергетической недостаточности (с адекватным восполнением потерь аминокислот и витаминов с эффилюэнтом, преимущественное применение препаратов направленного действия: Аминосол-гепа, Аминосол-нефро, Нефрамин), раннюю нутритивную поддержку через назоэнтеральный зонд (в том числе Нефрдиал, Интестамин).

В инфекционно-токсическую fazu панкреатогенного эндотоксикоза, кроме вышеуказанных положе-

ний (в I и II фазе), в лечебный алгоритм добавляли:

- хирургические вмешательства – лечение осложнений с преимущественным применением мини-инвазивных технологий: лапароскопическое дренирование и санации брюшной полости и сальниковой сумки, санации с использованием мини-доступов, дренирование жидкостных образований под ультразвуковым контролем, некрэктомии и севвестрэктомии, открытые **этапные** дрени-

Таблица 2. Прогностические критерии, определяющие тактику при панкреатогенном эндотоксикозе

Критерии	Прогноз		
	благоприятный	сомнительный	неблагоприятный
Эндотоксикоз (по В.К.Гостищеву)	1	2	3
Тяжесть по Ranson, баллы	0–2	3–5	>5
Тяжесть по APACHE II, баллы	<7	8<APACHE<15	>15–20
Прогноз по шкале МГМСУ, учитывающей гепаторенальную дисфункцию, количество факторов	1–3	3–7	>7

Таблица 3. Тактика выбора метода ЭКД

Плазмообмен, плазмаферез 3–5 сеансов (n=68)		Гемодиафильтрация (n=112)
Коагулопатия		Гипербилирубинемия <70 мкмоль/л
Иммунопатия		Преобладание дисфункции почек
Высокий уровень гипербилирубинемии (общий билирубин >70 мкмоль/л)		Гиперкоагуляция
Гиперамилаземия		
Белково-энергетическая недостаточность		
Сочетание методов ЭКД при наличии гепаторенального синдрома (n=34)		

Таблица 4. Эффективность усовершенствованной хирургической тактики при ОП

Фаза ОП	Тактика ранней ЭКД и КД + выбор подхода к хирургическому лечению на основе прогноза развития ГРС* + фаза ОП (основная группа)		Традиционная тактика (ЭКД при АРАСНЕ 20–25 + фаза ОП) (контрольная группа)	
	койко-день	летальность	койко-день	летальность
I	12±5,2	4,8%	15±4,1	5,7%
II	25±3,6	25,6%	31±5,6	36,4%
III	35±4,5	57,8%	54±5,3	78,2%

Примечание. *ГРС – гепаторенальный синдром.

- рования при забрюшинных флегмонах, гнойном перитоните;
- раннюю активную детоксикацию, целесообразность которой нами была выявлена при сравнении групп больных, которым экстракорпоральная детоксикация (ЭКД) и энтеросорбция выполнялись в ранние сроки при АРАСНЕ II ≥ 15 баллов в отличие от традиционно предлагаемых (при АРАСНЕ II $>20–25$ баллов). ЭКД проводилась на аппаратах Prisma и Prisma flex (Gambro). При этом плазмаферез был абсолютно показан при наличии желтухи, холестаза, коагулопатии, а гемодиафильтрация – при выявлении нарушения функции почек. У 34 пациентов с развившимся гепаторенальным синдромом было выполнено сочетание методов ЭКД – плазмаферез и гемодиафильтрация. Выбор тактики и метода ЭКД представлен в табл. 3;
 - респираторную поддержку (дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела, давление плато <30 см водн. ст.), применение маневров открытия альвеол («рекрутмент», преимущественное использование вспомогательных режимов);
 - вазопрессорную и инотропную поддержку: при нестабильной гемодинамике препаратами выбора являлись дофамин и норадреналин (мезатон). Подбор доз до восстановления адекватной органной перфузии (АДср. >65 мм рт. ст., диурез $>0,5$ мл/кг/ч). При неадекватном сердечном индексе ($SvO_2 <70\%$, гиперлактатемия) необходимо добавление к терапии добутамина. При рефрактерном септическом шоке при адекватной объемной нагрузке и высоких дозах вазопрессоров возможно подключение вазопрессина в дозе 0,01–0,04 МЕ/мин;
 - коррекцию полиорганных расстройств (сердце, легкие – ост-

рый респираторный дистресс-синдром; нервная система – коррекция энцефалопатии; иммунная система, эндотелиальная дисфункция – антистакс; синдром кишечной недостаточности).

Использование приведенной тактики, основанной на анализе прогноза печеночно-почечных нарушений, фазности течения хирургического панкреатогенного эндотоксикоза и его прогноза позволило определить показания к выполнению ранней ЭКД-поддержки и снизить летальность. Эффективность от примененной дифференцированной тактики с применением ранней комплексной детоксикации (КД) в сравнении с традиционной приведена в табл. 4, откуда видно, что раннее применение ЭКД-мероприятий при тяжелом панкреатогенном эндотоксикозе значительно улучшает результаты комплексного лечения панкреонекроза.

Выходы

- Тяжесть моррофункциональных нарушений печени и почек в различные фазы ОП сопоставима со степенью выраженности хирургического эндотоксикоза.
- Маркеры скрытой и манифестирующейся фазы печеночно-почечной дисфункции при панкреатогенном эндотоксикозе являются достоверными диагностическими критериями.
- Определение риска развития гепаторенальных осложнений и прогноза панкреатогенного эндотоксикоза на основе выявления маркеров скрытой фазы печеночно-почечной несостоятельности позволяет определять показания к выбору тактики лечения различных фаз панкреонекроза.
- Общую схему комплексной профилактики и лечения нарушений

функций печени и почек при панкреатогенном эндотоксикозе можно кратко отразить следующими позициями:

- Эффективная антибактериальная терапия.
- Ранняя ЭКД (при тяжелой и среднетяжелой форме нарушения функции печени и почек).
- Энтеросорбция (через назоинтестинальный зонд и перорально) с первых суток после поступления и устранение пареза кишечника.
- Зашита слизистых оболочек.
- Улучшение портального и почечного кровотока.
- Коррекция микроциркуляторных расстройств.
- Гепатопротекторы и нефропротекторы.
- Иммунокоррекция.
- Антиоксиданты, регуляторы и субстраты цикла Кребса.
- Коррекция белково-энергетической недостаточности.
- Зашита эндотелия и эпителия кишечника, профилактика дисбактериоза.
- Мини-инвазивная хирургическая санация брюшной полости, сальниковой сумки и забрюшинных клетчаточных пространств.

Литература

- Мусатов С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. М., 2008.
- Havel E. Acute pancreatitis. Vnitr Lek 2004; 5 (50): 399–403.
- Visconti M, Rabitti PG, Uomo G et al. The multiple-organ failure syndrome in acute pancreatitis. Its pathogenesis and treatment. Recenti Prog Med 1995; 2 (86): 81–5.
- Дибиров М.Д., Ларичев Д.В., Юанов А.А. и др. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите. Инф. в хирургии, 2010; 2: 7–11.
- Корольков А.Ю., Макаров М.А. Морфологические изменения в печени при деструктивном панкреатите. XII Международный конгресс хирургов-гепатологов, 2005; с. 199.
- Ларичев Д.В. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при

остром панкреатите: Автoref. дис. ... канд. мед. наук, М., 2010.
 7. Мининев ОД, Щеголев АИ. Печень при эндотоксикозах. М.: Изд-во РАМН, 2001.
 8. Мороз ВВ, Решетняк ВИ, Муравьева МЮ. и др. Обмен холестерина, ДНК-повреждения, апоптоз и некроз клеток в

крови при тяжелой сочетанной травме. Общая реаниматология, 2008; 1 (4): 5–12.
 9. Пасечник ИН. Оксиститильный стресс и критические состояния у хирургических больных. Вестн. интенсив. терапии, 2004; 3: 27–30.

10. Петухов ВА, Магомедов МС. Современный взгляд на проблему эндотоксической агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии. Cons. Med. Хирургия, 2008; 2: 37–46.

Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальных пневмоний в условиях больницы скорой медицинской помощи

С.Г.Фоминых

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, МУЗ ГК БСМП-1

Резюме. Нозокомиальная пневмония является наиболее угрожающей жизни хирургических больных внутрибольничной инфекцией. Изучение количественной и качественной характеристики возбудителей нозокомиальной пневмонии наряду с фармакоэкономическими исследованиями назначаемых при этой патологии противомикробных средств предопределяют построение протокола стартового эмпирического выбора антибиотика. Осуществление закупки противомикробных средств в соответствии с предполагаемой клинической эффективностью позволяет существенно повысить эффективность работы стационара в целом.

Ключевые слова: противомикробные средства, нозокомиальная пневмония, чувствительность микроорганизмов, фармакоэкономика, протоколы лечения.

Of antimicrobial drugs potential for nosocomial pneumoniae treatment on the basis of emergency care hospital

S.G.Fominykh

Omsk State Medical Academy,
Federal Public Agency for Health Social Development

Summary. Community-acquired pneumonia is the most life threatening complication for surgical patients with nosocomial infection. The study of nosocomial pneumonia agents quantitative and qualitative characteristics equally with pharmacoeconomic investigation of assigned antimicrobial drugs predetermines a standard building for initial empiric option of antibiotic. Antimicrobial drugs purchase implementation according to estimated clinical efficacy allows to enhance a hospital work efficiency in whole considerably.

Key words: antimicrobial drugs, nosocomial pneumonia, bacteriological analysis, pharmacoeconomics, treatment standartization.

Сведения об авторе

Фоминых Стелла Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. курса клинической фармакологии каф. фармакологии ОмГМА, врач клинический фармаколог МУЗ ГК БСМП-1 г. Омска, победитель областного этапа конкурса «Лучший врач» в номинации «Клинический фармаколог» в 2010 г. E-mail: stella@omskmail.ru

Госпитальная пневмония среди внутрибольничных инфекций представляет наибольшую опасность. Примерно в 60% именно она является причиной смерти от нозокомиальных инфекций. Самыми важными факторами риска развития нозокомиальной пневмонии (НП) являются эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких [1]. Частота развития НП в экстренной абдоминальной хирургии составляет 34,5%, при остром респираторном дистресс-синдроме – 55% [2]. По сравнению с внебольничной пневмонией пациенты с НП имеют значительные факторы риска колонизации или инфекции широким спектром микрофлоры, резистентной к противо-

микробным препаратам [3]. Ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является незамедлительное назначение эффективной эмпирической антибактериальной терапии [4]. В настоящее время не вызывает сомнения необходимость локального мониторинга качественных свойств возбудителей для определения потенциально эффективного стартового противомикробного препарата или их комбинации [5].

Цель исследования

Продемонстрировать способ оценки потенциальной эффективности противомикробных средств для лечения больных НП и методологию построения и внедрения

протокола стартового эмпирического выбора антибиотика в практике врача клинического фармаколога больницы скорой медицинской помощи.

Задачи исследования:

- Изучить этиологию НП в условиях больницы скорой медицинской помощи за 5 лет.
- Оценить качественные свойства лидирующих респираторных патогенов.
- Показать способ оценки потенциальной эффективности (с учетом фармакоэкономических преимуществ) противомикробных средств для лечения больных НП и технологию составления и внедрения внутрибольничного

Таблица 1. Показатели работы МУЗ ГК БСМП-1 г. Омска (2005–2009 гг.)

Год	2005	2006	2007	2008	2009
Развернутое коек	630	630	630	640	640
Число госпитализированных больных	27 263	28 361	27 978	28 632	28 244
Средний койко-день	8,5	8,4	8,5	8,1	8,2
Показатель летальности	5,2	5,1	5,1	4,6	4,8
Число пневмоний	1078	1101	1056	1030	960
Доля пневмоний у госпитализированных больных, %	3,95	3,88	3,77	3,6	3,4

Таблица 2. Структура возбудителей, выделенных из мокроты больных с НП (МУЗ ГК БСМП-1, г. Омск, 2005–2009 гг.)

Возбудитель, %	Год наблюдения				
	2005	2006	2007	2008	2009
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,68	20,65	22,42	22,40	31,49
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10,91	3,46	8,61	11,39	4,93
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,14	0,22	0	0	0,11
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,57	5,95	2,11	2,49	5,27
<i>Streptococcus faecalis</i>	7,65	0,65	2,84	0,68	0
<i>Streptococcus viridans</i>	0,28	0,22	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,84	0,86	0,32	0	0,67
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	0	0,11
Всего Г ⁺ бактерий	42,07	32,01	36,3	36,96	42,58
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28,47	29,95	27,78	29,03	36,55
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,01	13,41	15,52	15,23	8,74
<i>Escherichia coli</i>	2,55	2,38	5,28	4,45	4,48
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,70	0,86	0,24	0,68	0,56
<i>Proteus mirabilis</i>	0,57	9,62	5,52	3,54	6,50
<i>Proteus vulgaris</i>	0,85	1,95	2,44	1,51	1,46
<i>Providencia rettgeri</i>	0,14	0,32	0	0	0,11
<i>Citrobacter</i> spp.	0,14	0,22	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,22	0	0,15	0,11
Всего Г ⁻ бактерий	49,43	58,93	56,78	54,59	58,51
Грибы	8,82	8,63	6,35	7,31	6,41

протокола стартовой эмпирической антибактериальной терапии больных НП.

Материалы и методы

Выделение и идентификация возбудителей из мокроты больных, находящихся на лечении в МУЗ ГК БСМП-1 г. Омска с 2004 по 2009 г., осуществлены стандартными бактериологическими методами. Результаты оценены в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и рекомендациями CLSI2008 [6]. Закупка противомикробных средств изучена посредством АВС, VEN-анализа. Фармакоэкономические расчеты проводили способом минимизации затрат на противомикробные средства [7]. Качественные показатели работы стационара компилированы из государственных годовых отчетов. Для установления взаимосвязи признаков применен метод корреляционного анализа Спирмена. Расчеты проведены на базе прикладного пакета статистических программ Statistica 6.0 [8]. Уровень значимости различий принят как $p<0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. В исследуемый период времени (табл. 1) пневмонию по данным статистических отчетов зарегистрировали у 5225 человек из 140 478 (3,72%) госпитализированных. Удалось установить корреляцию между показателем летальности и средним пребыванием больного в стационаре ($r=0,92, p<0,05$), показателем летальности и наличием пневмонии ($r=0,87, p<0,05$).

Во все годы наблюдения в структуре респираторных патогенов преобладали грамотрицательные бактерии (табл. 2), среди которых с очевидным преимуществом и с тенденцией к увеличению доли определялась *Klebsiella pneumoniae* (рис. 1). На 2-м месте обнаруживали *Pseudomonas aeruginosa*, хотя ее представительство за 5-летний период практически вдвое уменьшилось. Среди грамположительных возбудителей бессспорно доминировал *Staphylococcus aureus* (см. табл. 2, рис. 1).

Небольшая доля *Streptococcus pneumoniae* (менее 0,5%) и одновременное существенное присут-

ствие кишечной палочки (до 5,28% в 2007 г.) и бактерий семейства протея (11,57% в 2006 г.) соответствовали нозокомиальному характеру пневмонии.

При изучении структуры затрат на лекарственные средства выяснили, что уровень затрат на антибиотики всегда был очень высоким. В группе А (самых затратных лекарственных позиций) на их закупку отводили в разные годы от 31,25 до 39,85% финансов, выделяемых на приобретение лекарственных средств.

В 2005 г. наиболее затратными были цефалоспорины, причем на 1-м месте был сульперазон, на 2-м – цефазолин, на 4-м – цефотаксим, на 8-м – цефтриаксон (рис. 2). При этом сульперазон относился к категории препаратов высокой стоимости и должен был бы оправдывать свой самый высокий ранг соответствующей клинической эффективностью. Цефазолин оказался на 2-м месте из-за высокого уровня потребления. В группе А в 2005 г. на 3-м месте регистрировали тиенам, на 5-м – амикацин, на 7-м – ампициллин и замыкал группу наиболее затрат-

Таблица 3. *Klebsiella pneumoniae* и цефотаксим (ЦТК)

ПМС ¹ , год	ЦТК, 2005	ЦТК, 2006	ЦТК, 2007	ЦТК, 2008	ЦТК, 2009
Число случаев	69	216	203	187	171
Медиана ²	0	0	0	0	0
Нижний quartиль (25-й перцентиль ³)	0	0	0	0	0
Верхний quartиль (75-й перцентиль ⁴)	0	0	0	0	0
Контрольное значение	21	21	21	21	21

Примечание. Здесь и в табл. 4–8: показатели зоны торможения роста колоний исследуемых микроорганизмов приводятся в общепринятых единицах измерения (мм). ¹ПМС – противомикробное средство. ²Значение зоны торможения, встречающееся в 1/2 случаев. ³Значение, встречающееся в 1 из 4 случаев. ⁴Значение, встречающееся в 3 из 4 вариантов.

Таблица 4. *Klebsiella pneumoniae* и цефтриаксон (ЦТРИ)

ПМС, год	ЦТРИ, 2005	ЦТРИ, 2006	ЦТРИ, 2007	ЦТРИ, 2008	ЦТРИ, 2009
Число случаев	69	179	143	102	–
Медиана	0	0	0	0	–
Нижний quartиль (25-й перцентиль)	0	0	0	0	–
Верхний quartиль (75-й перцентиль)	0	0	0	0	–
Контрольное значение	21	21	21	21	21

Таблица 5. *Klebsiella pneumoniae* и сульперазон (SCP)

ПМС, год	SCP, 2005	SCP, 2006	SCP, 2007	SCP, 2008	SCP, 2009
Число случаев	24	7	47	15	52
Медиана	18	21	14	0	17
Нижний quartиль (25-й перцентиль)	15,5	20	0	0	15
Верхний quartиль (75-й перцентиль)	19,5	22	20	0	20
Контрольное значение	21	21	21	21	21

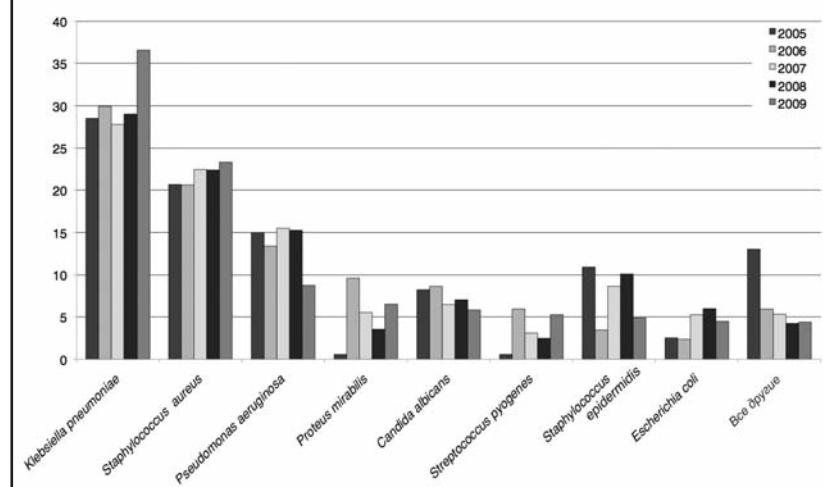
ных лекарственных позиций противогрибковый препарат флуконазол.

Нами установлены корреляции между рангом карбапенемов, гликопептидов (как потенциально самых эффективных при лечении НП) и сульбактама/цефоперазона (как самого закупаемого в период 2005–2007 гг.) и качественными показателями работы стационара. Установлено, например, что чем выше ранговое место имипенема/циластината, тем меньше среднее пребывание больного ($r=0,89, p<0,05$).

Изучение качественных свойств *Klebsiella pneumoniae* показало практически полную бесперспективность применения цефалоспоринов III поколения у больных НП (табл. 3). Медиана значений диаметров зон подавления цефотаксимом роста *Klebsiella pneumoniae* равна нулю и 75-й перцентиль также имеет нулевое значение.

Актуальность цефтриаксона (табл. 4) при респираторных инфекциях клебсиеллезной этиологии настолько незначительна, что в последние 2 года чувствительность данного возбудителя к этому препарату не определяли.

Особенный интерес вызывал сульперазон, поскольку в течение 3 лет именно этот препарат возглавлял группу А (наиболее затратных лекарственных позиций). В 2006 г. единственный раз значение медианы превышало контрольное (табл. 5), но число наблюдений

Рис. 1. Динамика микробных представительств (%) в этиологии НП за 5-летний период наблюдения (МУЗ ГК БСМП-1, г. Омск, 2005–2009 гг.).

в выборке оказалось небольшим. Во все последующие годы резистентность *Klebsiella pneumoniae* к сульперазону не вызывала сомнений.

В последние годы значительно снизилась частота клинического применения амикацина, в том числе в комбинациях с β-лактамными антибиотиками и фторхинолонами. И хотя значение медианы по-прежнему ниже контрольного (табл. 6), отмечена тенденция к повышению порога чувствительности в 2008 и 2009 гг. (медиана зоны торможения роста колоний с нулевого значения поднялась до 10 и 12 мм соответственно).

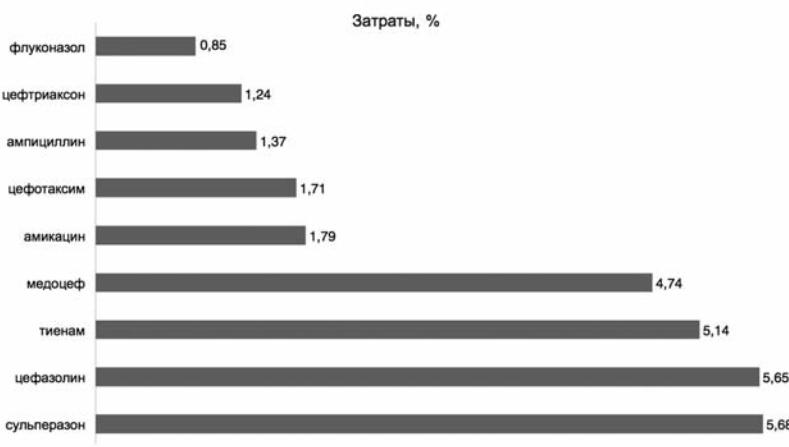
Такая же динамика качественных свойств *Klebsiella pneumoniae* прослеживается и по отношению к цiproфлоксацину. Явное повышение порога чувствительности в последние 2 года наблюдений (табл. 7) мы объяснили применением более адекватных тяжести состояния больных дозовых режимов, в том числе благодаря использованию более удобных лекарственных форм для парентерального введения (флаконы по 200 мг), а также более целевым применением фторхинолонов ввиду более широкого назначения левофлоксацина и моксифлоксацина.

Таблица 6. *Klebsiella pneumoniae* и амикацин (АМК)

ПМС, год	АМК, 2005	АМК, 2006	АМК, 2007	АМК, 2008	АМК, 2009
Число случаев	175	257	332	355	285
Медиана	0	0	0	10	12
Нижний quartиль (25-й перцентиль)	0	0	0	0	0
Верхний quartиль (75-й перцентиль)	17	14	15	17	21
Контрольное значение	17	17	17	17	17

Таблица 7. *Klebsiella pneumoniae* и ципрофлоксацин (ЦИПР)

ПМС, год	ЦИПР, 2005	ЦИПР, 2006	ЦИПР, 2007	ЦИПР, 2008	ЦИПР, 2009
Число случаев	177	215	132	174	201
Медиана	15	9	0	16	16
Нижний quartиль (25-й перцентиль)	0	0	0	0	0
Верхний quartиль (75-й перцентиль)	18	18	15	22	26
Контрольное значение	21	21	21	21	21

Рис. 2. Распределение финансов на противомикробные средства в группе А в 2005 г.

В течение 2010 г. структура закупки противомикробных средств существенно изменилась. Первые 10 позиций в группе А представлены следующим образом: меропенем – 5,59%, тиенам – 5,32%, таваник – 4,38%, авелокс – 4,22%, медоцеф – 4,03%, фрагмин – 3,52%, аксетин – 3,33%, ципрофлоксацин – 3,26%, венофундин – 3,23%, ванкомицин – 2,58%. Таким образом, кроме фрагмина и венофундина, все остальные в первой десятке относятся именно к антибактериальным средствам. В отличие от всех предшествующих лет наряду с карбапенемами в лидерах присутствовали и респираторные фторхинолоны. Расстановку приоритетов при закупке осуществили, изучив качественные свойства лидирующих патогенов, в том числе респираторных, в 2009 г.

В качестве примера рассмотрим ответ колоний *Klebsiella pneumoniae* и других грамотрицательных бактерий (рис. 3) на имипенем/циластин и *Staphylococcus aureus* на ванкомицин и другие препараты, активные в отношении грамположительной флоры (рис. 4).

В 2009 г. исследовали 161 случай ответа колоний *Klebsiella pneumoniae*

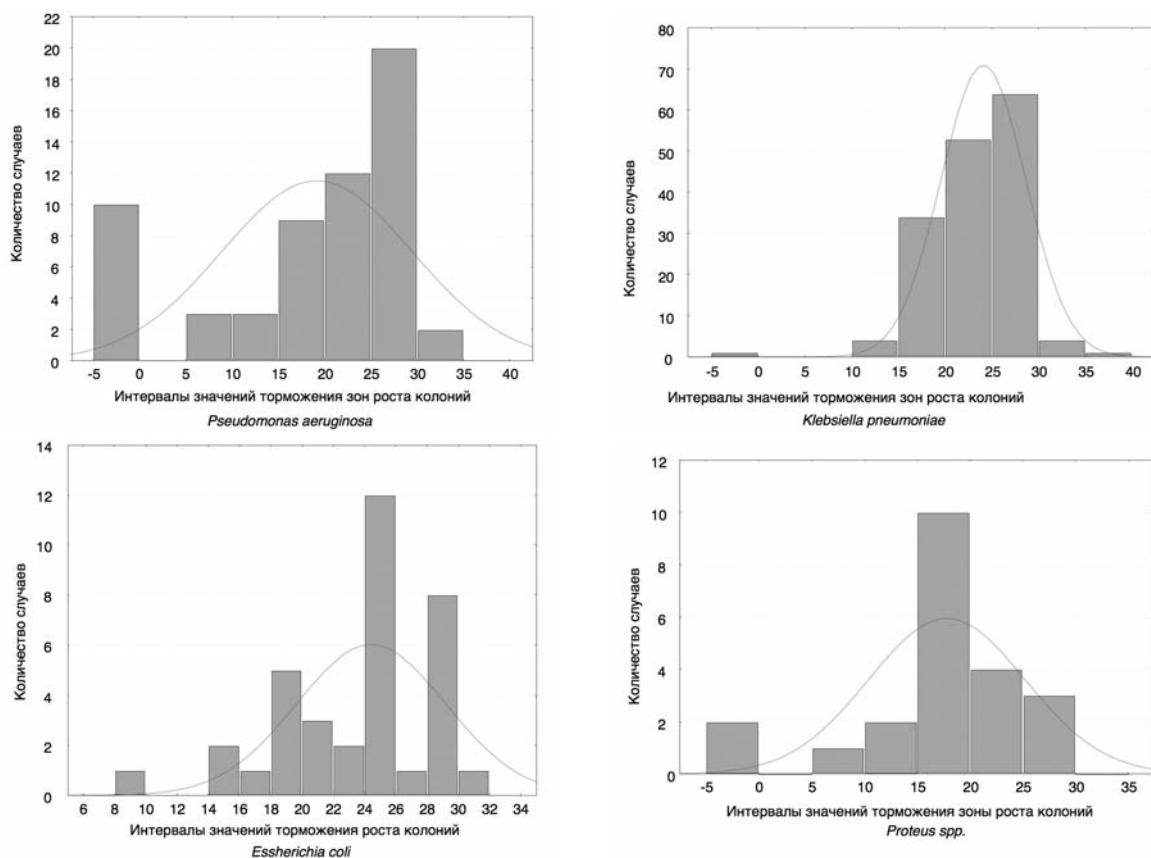
на имипенем/циластин. Среднее значение зоны торможения роста составило 23,84 мм (контрольное значение 16 мм), медиана – 24,65 мм, 75-го перцентиля – 27 мм. Интересно, что за период наблюдений, начиная с 2003 г. и по настоящее время среднее значение зоны торможения роста колоний *Klebsiella pneumoniae* оставалось неизменно выше контрольного показателя. Так, в 2003 г. среднее значение равнялось 20,82 мм, в 2004 г. – 18,82 мм, в 2005 г. – 19,19 мм, в 2006 г. – 19,85 мм, в 2007 г. – 19,57 мм, в 2008 г. – 21,7 мм. Эти данные продемонстрировали 100% порог чувствительности колоний *Klebsiella pneumoniae* к имипенему/циластину без всякой тенденции к появлению штаммов, продуцирующих карбапенемазы. На гистограмме (см. рис. 3) наглядно отражены варианты с величиной изучаемого признака – зоны торможения роста колоний клебсиеллы, превышающей контрольное значение 16 мм, расположенные в диапазоне, 16 мм существенно превышающем.

Несколько иная картина открылась при изучении качественных

свойств *Pseudomonas aeruginosa* (см. рис. 3). В 2009 г. при исследовании 59 случаев выявили, что среднее значение зоны торможения роста колоний составило 19,05 мм, медиана – 23 мм. Однако 25-й перцентиль равнялся всего 11 мм, а это значит, что у 25% колоний зона торможения была меньше 11 мм. При этом 75-й перцентиль – 26 мм, поэтому вероятность успешного применения имипенема/циластатина при НП, вызванной синегнойной палочкой, хоть и не 100%, как в случае с клебсиеллой, но тем не менее находится в диапазоне 75%. Метод построения гистограмм удобен тем, что позволяет более точно проводить сравнительный анализ исследуемого препарата с альтернативными возможностями в определенный промежуток времени. Так, в 2004 г. среднее значение торможения зоны роста колоний *Pseudomonas aeruginosa* равнялось 12,94 мм, медиана – 17 мм, а в 2005 г. среднее значение составило всего 7,31 мм, а медиана вовсе равнялось нулю. Уже в 2006 г. ситуация поменялась, среднее значение было 16,24 мм, а медиана – 19 мм. Скорее всего подобное «возвращение» активности объясняется снижением скорости распространения штаммов синегнойной палочки, устойчивых к имипенему/циластину, за счет более широкого внедрения в практику фторхинолонов IV поколения и применения при синегнойной этиологии инфекций меропенема и дорипенема.

Изучение ответа колоний *Escherichia coli* на имипенем/циластин показало, что среднее значение равнялось 24,33 мм, медиана – 26 мм и верхний и нижний quartili также превышали контрольное значение почти на 5 мм. Вариационный ряд представлен всего 23 случаями, что легко объяснимо, поскольку при данной этиологии НП высокую эффективность имеют аминопенициллины и цефалоспорины, осо-

Рис. 3. Примеры гистограмм, отражающих интервалы значений зон торможения роста (мм) колоний грамотрицательных микроорганизмов, полученных из мокроты больных НП, имипенемом/циластатином (МУЗ ГК БСМП-1, г. Омск, 2009 г.).



бенно в комбинации с ингибиторами β -лактамаз.

Построение гистограмм, характеризующих качественные свойства *Staphylococcus aureus*, позволило подтвердить 100% вероятность потенциальной эффективности ванкомицина и линезолида (см. рис. 4). На примере 137 случаев среднее значение зоны торможения роста колоний *Staphylococcus aureus* ванкомицином составило 20,59 мм (контрольное значение – 15 мм), медиана также превышала контрольное значение и составила 21 мм. Активность линезолида в отношении золотистого стафилококка определялась в 2009 г. на 130 случаях и была 100% (среднее значение – 27,37 мм, медиана – 26 мм, 25-й перцентиль – 24 мм, 75-й перцентиль – 30 мм, контрольное значение – 21 мм). Для сравнения посмотрим ответ колоний *Staphylococcus aureus* на цефазолин (см. рис. 4). Исследовали 138 случаев, среднее значение зоны торможения роста колоний составило 5,38 мм, медиана, квартили равнялись нулю (контрольное значение 18 мм). Рифампицин изучали в 139 случаях, среднее значение равнялось 16,37 мм, медиана – 19 мм, 25-й перцентиль был нулевым, а 75-й – 29 мм (контрольное значение –

20 мм). Особенно пристальное внимание было удалено активности моксифлоксацина как респираторного фторхинолона в отношении колоний *Staphylococcus aureus*. Вариационный ряд, состоящий из 66 эпизодов, продемонстрировал нам следующие показатели: среднее значение 23,7 мм, медиана – 14 мм, 25-й перцентиль – 22 мм, 75-й перцентиль – 26 мм (контрольное значение 18 мм). При изучении влияния имипенема/циластатина на *Staphylococcus aureus* на 87 случаях получили, что среднее значение зоны торможения роста колоний составило 13,72 мм, медиана 12 мм и лишь 75-й перцентиль равнялся 26 мм. Поэтому при тяжелом течении НП с учетом смешанной этиологии при эмпирическом выборе обоснованным будет назначать комбинацию гликопептидов или оксазолидинонов с карбапенемами. При 100% прогностической эффективности ванкомицина и линезолида в случае стафилококковой природы НП такие препараты как моксифлоксацин имеют вероятность успеха лишь в каждом 2-м случае.

Исходя из оценки качественных свойств микроорганизмов, мы провели фармакоэкономическую оценку потенциально эффективных противомикробных средств

способом минимизации стоимости суточной дозы (табл. 8).

Суточная доза ванкомицина оценивалась в комбинации с карбапенемами. Таким образом, с тиенамом гликопептид в сутки стоил 2000,9 руб., с меронемом – 6570,96 руб. В то же время применение левофлоксацина и моксифлоксацина с учетом широты спектра действия не требовало комбинаций с другими противомикробными средствами, поэтому применение респираторных фторхинолонов имело экономический эффект.

Внедрение полученных результатов и перераспределение финансового потока в пользу потенциально эффективных противомикробных средств позволило улучшить статистические показатели работы лечебно-профилактического учреждения уже в первые 10 мес 2010 г. Если в 2005 г. при доминировании в группе А цефалоспоринов показатель летальности составлял 5,2, а оборот койки – 8,5, то по предварительным данным 2010 г., при высоком ранговом положении карбапенемов, респираторных фторхинолонов и гликопептидов в реестре закупаемых препаратов эти показатели равнялись 4,7 и 8,1 соответственно.

Рис. 4. Примеры гистограмм, отражающих интервалы значений зон торможения роста колоний (мм) *Staphylococcus aureus*, полученных из мокроты больных НП, противомикробными средствами (МУЗ ГК БСМП-1, г. Омск, 2009 г.).

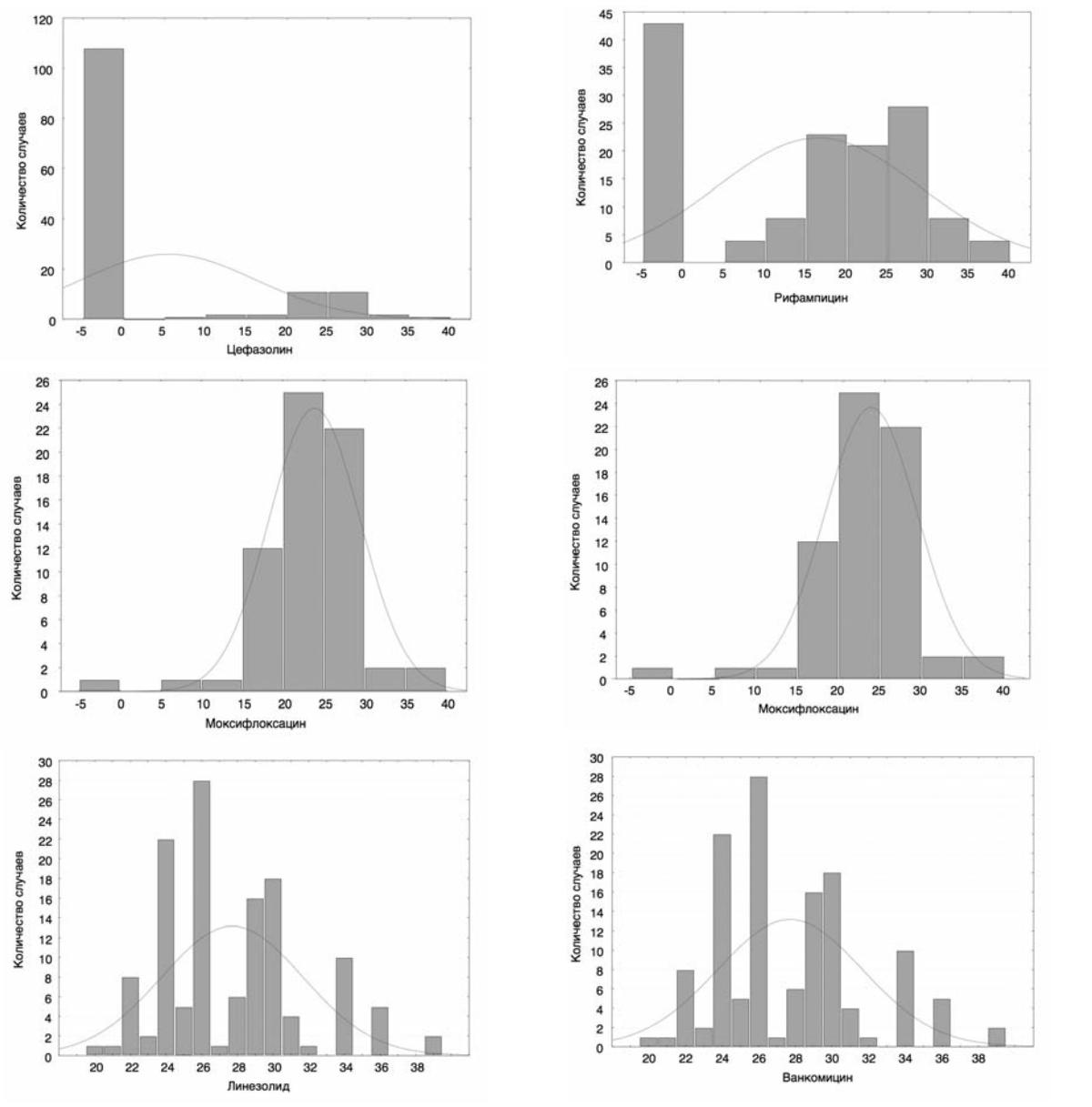


Таблица 8. Расчет стоимости суточной дозы ПМС при НП способом минимизации стоимости (по данным за III квартал 2010 г.)

ПМС	Разовая доза, г	Стоимость разовой дозы, руб.	Суточная доза, г	Стоимость суточной дозы, руб.
Ванкомицин	1,0	317,65	2,0	635,3
Тиенам	0,5	341,4	2,0	1365,6
Меронем	1,0	1978,52	3,0	5935,66
Таваник	0,5	1749,44	0,75	2624,16
Авелокс	0,4	2681,48	0,4	2681,48

Выводы

Способом оценки потенциальной эффективности противомикробных средств для лечения больных с НП может служить метод построения гистограмм, свидетельствующих о частотном распределении популяции микроорганизмов по степени чувствительности. При составлении формуляра потенциально эффективных противомикроб-

ных средств следует учитывать значимость корреляций между учитываемой патологией (НП) и показателями работы стационара в целом. Для лечения больных НП в условиях больницы скорой медицинской помощи препаратами 1-го выбора должны выступать карбапенемы, при тяжелом течении – в комбинации с гликопептидами. Среди возможных альтернатив мо-

гут рассматриваться фторхинолоны IV поколения, цефалоспорины III поколения в комбинации с ингибиторами β -лактамаз, цефалоспорины IV поколения, но с меньшей экономической эффективностью. Проведение фармакоэкономических исследований при мониторинге чувствительности микроорганизмов позволяет совершенствовать закупку противомикроб-

ных средств и достигать значимого повышения эффективности работы стационара в целом.

Литература

1. Guy W, Soo Hoo MD, MPN et al. Значение клинических стандартов лечения больных тяжелой госпитальной пневмонией. *Chest* 2005; 4 (128): 2778–87.
2. Гельфанд Б.Р. и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии: методические рекомендации. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2003; 5/6 (5): 124–9.
3. Белобородов В.Б. Практические рекомендации по диагностике и лечению нозокомиальной пневмонии: что нового? *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 2 (7): 60–6.
4. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 2. Под ред. Р.С.Козлова, А.В.Дехничича. Смоленск: МАКМАХ, 2010.
5. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии. *Cons. Med.* 2001; 3 (3): 142–8.
6. Семина Н.А. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2004; 4 (6): 306–59.
7. Звягинов С.К., Петров В.И., Сабанов А.В. Фармакоэкономика. Клин. фармакол. Национальное руководство. Под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукса, В.К.Лепахина, В.И.Петровой. М: ГЭОТАР, 2009; 305–33.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. М: Медиасфера, 2006.

Особенности течения раневого процесса при использовании местных гемостатических средств на основе гранулированного цеолита

В.В.Бояринцев, А.С.Самойлов, А.Б.Юдин, Р.А.Коваленко

НПЦ «Фармзашита» ФМБА России, Москва

ГосНИИИ военной медицины Министерства обороны РФ

Резюме. В статье отражен современный подход к лечению массивных наружных кровотечений с использованием местных гемостатических средств. В обзоре литературы описывается механизм действия и побочные эффекты при использовании препаратов на основе цеолита. В исследовании изучались особенности течения раневого процесса и характер заживления ран при использовании отечественного препарата для остановки массивных кровотечений «средства перевязочного гемостатического «ТЕМОСТОП», стерильного». Приведены рекомендации для хирургов при лечении раненного, у которого на догоспитальном этапе было использовано гемостатическое средство на основе гранулированного цеолита.

Ключевые слова: травма, кровотечение, ГЕМОСТОП, повреждение, рана, раневой процесс, воспаление, цеолит, местные гемостатические препараты.

The course of a wound process during use of local hemostatics based on granulated ceolite

V.V.Boyarintsev, A.S.Samoilov, A.B.Yudin, R.A.Kovalenko

Farmzashchita (Pharmaceutical Protection) Research-and-Production Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

State Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Summary. In article the modern approach to treatment of massive external bleedings with use of local hemostatics is presented. In the literature review is described the mechanism of action and by-effects at use of agents on the basis of zeolite. In research features of a current of a wound process and character of healing of wounds were studied at use of a domestic preparation for a control of massive bleedings «HAEMOSTOP», sterile. References for surgeons are resulted at treatment of the casualties at which at a pre-hospital stage the haemostatic on the basis of the granulated zeolite has been used.

Key words: injury, bleeding, HEMOSTOP, damage, wound, wound process, inflammation, ceolite, hemostatics.

Введение

Одной из основных причин летальных исходов при ранениях и травмах на догоспитальном этапе является острая кровопотеря. У пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами это жизнеугрожающее последствие обуславливает более половины смертей в 1-е сутки [3, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 22, 29, 32, 46].

В настоящее время в практику оказания первой помощи при наружных кровотечениях активно внедряются местные гемостатические средства. В Российской Федерации это направление активно

развивается, тогда как за рубежом (США, Израиль, Канада, Великобритания и др.) местные гемостатические средства используются для остановки кровотечений как военнослужащими на поле боя, так и гражданскими службами экстренного реагирования [4, 25, 38, 40, 44].

Среди большого числа гемостатических препаратов наибольшей эффективностью (подтвержденной в многочисленных экспериментах на животных и в клинической практике) для остановки массивных кровотечений обладают средства на основе гранулированного

цеолита. В США они выпускаются под торговой маркой «QuikClot» (Z-Medica, Wallington Connecticut, США). Единственным российским препаратом, содержащим гранулированный цеолит, является средство перевязочное гемостатическое «ГЕМОСТОП» (НПЦ «Фармзашита») [13–15, 18, 23–25, 37].

Считается, что гемостатический эффект цеолитов связан с участием как в сосудисто-тромбоцитарном, так и в плазменно-коагуляционном механизме свертывания крови. За короткий промежуток времени поглощается большой объем воды от-

Рис. 1. Микропрепарат бедренной вены (а) и артерии (б) при использовании препарата «QuikClot» [21].

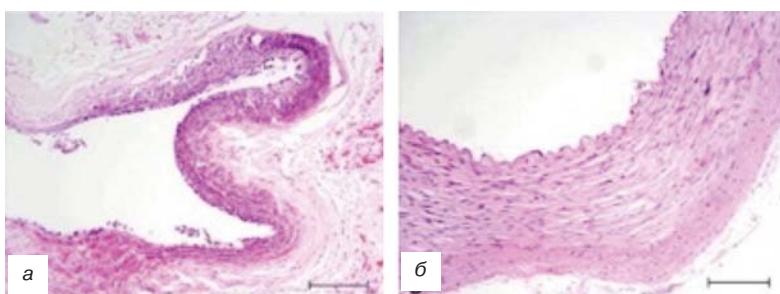


Рис. 2. Микропрепарат нормальной скелетной мышцы (а) и мышц, контактирующих с препаратом «QuikClot» (б) [21].

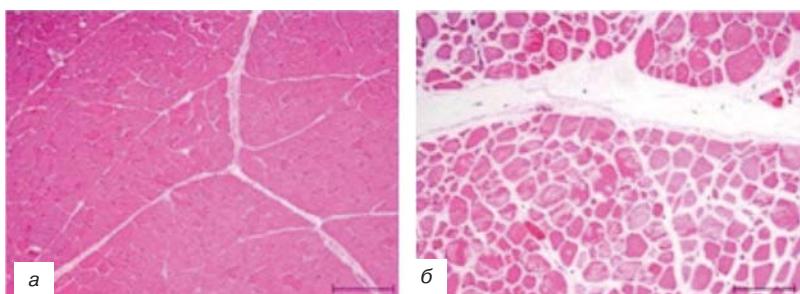


Рис. 3. Микропрепарат нормального бедренного нерва (а) и нерва, контактирующего с препаратом «QuikClot» (б) [21].

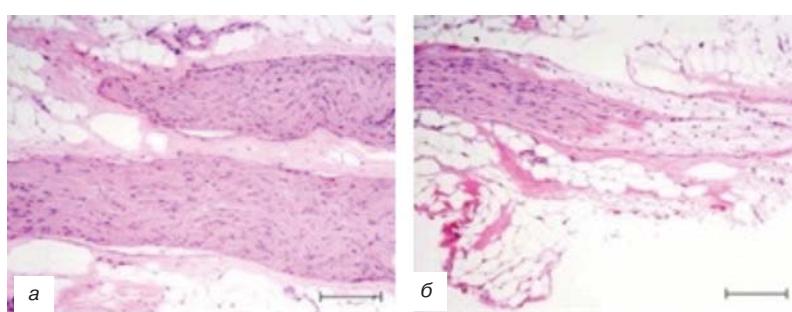
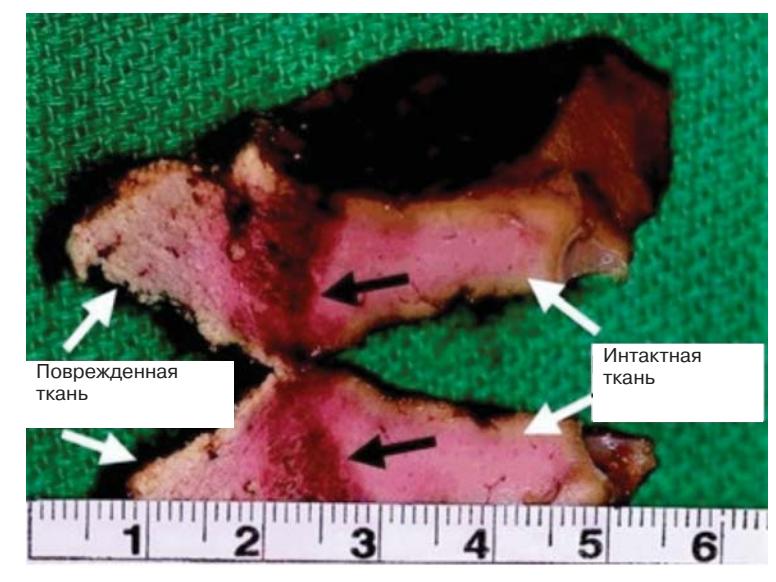


Рис. 4. Макропрепарат печени в месте контакта с цеолитом [43].



носительно массы и объема препарата, что приводит к локальной концентрации клеточных и крупных белковых компонентов крови, факторов свертывания, индуцируя формирование кровяного сгустка [18, 23, 40]. Таким образом, процесс гемостаза осуществляется собственными системами организма и основан на физических свойствах цеолита, главным из которых является способность к поглощению воды [40, 41]. Однако следует отметить, что процесс адсорбции воды цеолитом и образования водородных связей является экзотермическим, что в случае большого скопления крови может приводить к выделению тепла, достаточного для образования ожогов. По разным данным использование препарата сопровождается нагреванием тканей от 50 до 95°C [21, 43, 48].

E.Acheson и соавт. при выполнении эксперимента на модели феморальной артериотомии сообщают о повышении температуры в ране при использовании «QuikClot» до $70,8 \pm 4,2^\circ\text{C}$. При гистологическом исследовании в бедренной вене были обнаружены элементы трансмурального некроза, выраженная инфильтрация нейтрофилами. В бедренной артерии изменения характеризовались дистрофией гладкомышечных волокон, кариопикнозом и внутриклеточным отеком (рис. 1).

В скелетных мышцах, контактирующих с препаратом, определялись дегенеративные изменения в виде неравномерной окраски, отека миофибрил и интерстициальной ткани. Наблюдалась цитоплазматическая вакуолизация и фрагментация (рис. 2).

При микроскопии бедренного нерва морфологические изменения характеризовались очагами демиелинизации, кроме того, был обнаружен отек периневральной жировой ткани (рис. 3).

В другом эксперименте на модели повреждения печени у свиней применение «QuikClot» сопровождалось повышением температуры в месте аппликации препарата до $93,3 \pm 10,5^\circ\text{C}$, что привело к формированию некрозов печеночной ткани (рис. 4).

В исследовании, выполненном J.Wright и соавт., проводилось изучение термического эффекта при использовании цеолитов на животных, для чего свиньям наносились повреждения различной локализации (кожные раны, повреждения печени, селезенки и сосудов). Отмечено повышение температуры на поверхности тканей, контактирующих с препаратом, до 95°C, а в толще тканей на глубине до 3 мм – до 50°C [48].

Такое нагревание приводило к формированию некрозов подкожной жировой клетчатки и мышц, а также к образованию поверхностных и глубоких ожогов кожи (рис. 5).

Естественно, некротизированные ткани являлись предпосылкой к развитию инфекции. При наблюдении за животными в течение длительного времени было выявлено развитие местных инфекционных осложнений в местах использования препарата. В паховой области наблюдалось нагноение раны с формированием абсцесса.

При использовании препарата на основе гранулированного цеолита «ГЕМОСТОП» максимальная температура в ране составила 78°C. Пик температуры отмечался в течение 5–10 с во время использования препарата, после чего происходило постепенное снижение температуры [15, 18]. Температурная кривая представлена на рис. 6.

Литературные данные о последствиях воздействия такой температуры на ткани противоречивы и ограничиваются описанием повреждений, возникающих непосредственно после аппликации препарата. В связи с этим представляло интерес подробное изучение степени тканевых повреждений и особенностей заживления ран при использовании гемостатических препаратов на основе цеолита.

Цель исследования – оценить влияние применения гемостатических средств на основе гранулированного цеолита на течение раневого процесса.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 24 крысах-самцах средним весом $2,8 \pm 0,3$ кг. Всем животным в условиях операционной под комбинированной анестезией наносились кожно-мышечные раны по задней поверхности бедра длиной 4–4,5 см. После заполнения раны кровью в опытной группе ($n=12$) засыпался исследуемый препарат, осуществлялась ручная компрессия в течение 5 мин, после чего накладывалась давящая повязка (рис. 7).

В контрольной группе ($n=12$) никаких препаратов не использовалось. Через 4 ч производилась перевязка, в ходе которой в опытной группе препарат удалялся из раны промыванием.

Выполняли макроскопическую оценку реакции тканей и забор биоптатов. На гистологическое исследование направлялись фрагменты мышц, фасций, подкожной жировой клетчатки, кожи. После удаления препарата раны обрабатывались раствором антисептика (хлоргексидин), ушивались редкими кож-

Рис. 5. Образование поверхностных ожогов кожи (а) и повреждение глубжележащих тканей (б) при использовании «QuikClot» [48].

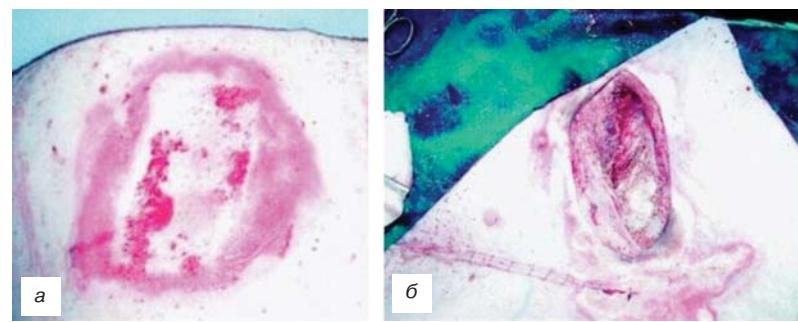


Рис. 6. Повышение температуры в ране при использовании препарата «ГЕМОСТОП».

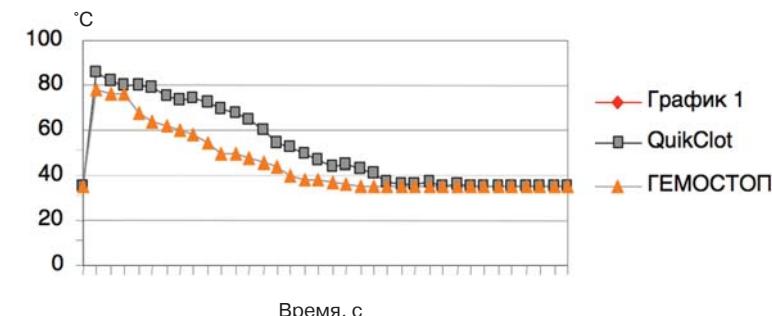


Рис. 7. Нанесена кожно-мышечная рана (а), засыпан исследуемый препарат (б).



Рис. 8. Термический ожог 2-й степени в опытной группе через 4 ч после использования препарата.



Рис. 9. Повреждение кожи через 4 ч после применения препарата. Краевое стояние полиморфно-ядерных лейкоцитов.

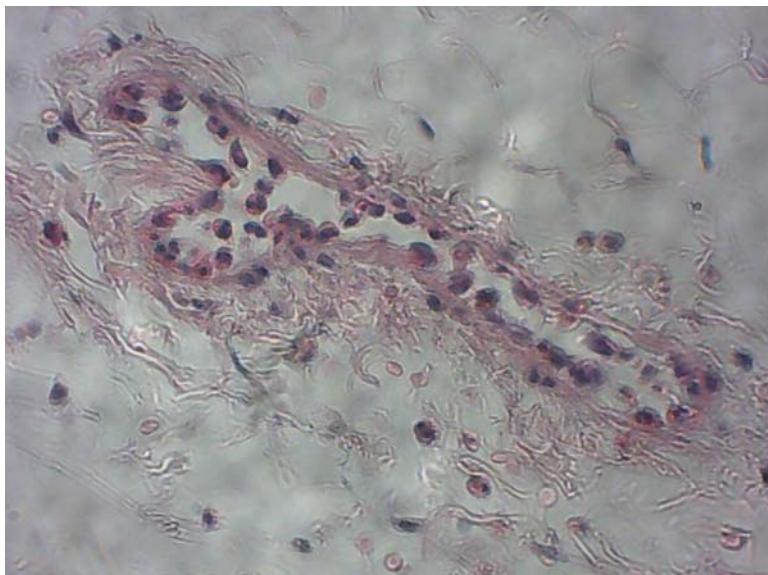


Рис. 10. Микропрепараты мышечной (а) и нервной (б) ткани в опытной группе через 4 ч.

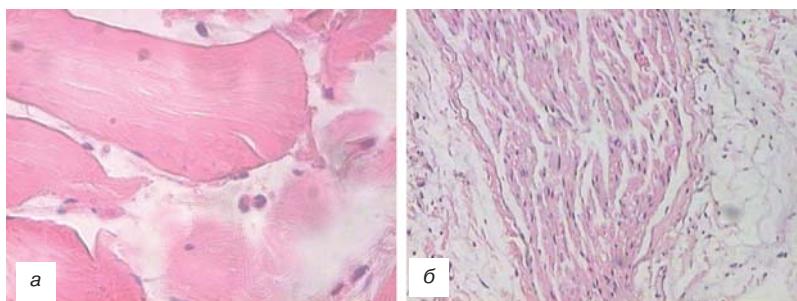
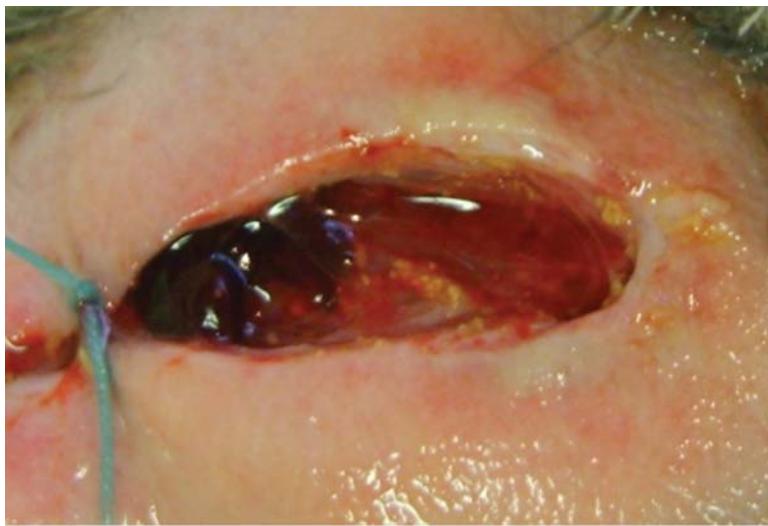


Рис. 11. Формирование краевого некроза кожи через 1 сут после использования препарата.



ными швами, накладывались стерильные повязки. На ежедневных перевязках оценивался внешний вид раны, наличие признаков воспаления и раневой инфекции. Снятие швов, забор биопсии и экссудата для проведения микроскопии и

микробиологического мониторинга в обеих группах осуществлялся на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки из 4 ран в каждой группе (см. таблицу).

Макроскопически после снятия швов оценивались жизнеспособность тканей, характер раневого

отделяемого, наличие затеков. Гистологическому исследованию подвергались биоптаты из наиболее поврежденных участков. На посев отправлялись как фрагменты тканей, так и раневой экссудат.

Результаты

В процессе исследования выявлено, что у всех животных в контрольной группе отсутствовали признаки развития инфекции, все раны зажили первичным натяжением на 7–10-е сутки. При гистологическом исследовании никаких особенностей течения раневого процесса выявлено не было.

В опытной группе через 4 ч у всех животных отмечена гиперемия кожи по краю раны, в 3 (25%) случаях наблюдалась отслойка эпидермиса с образованием пузырей с серозным содержимым (рис. 8).

Данные изменения были расценены как термические ожоги 1–2-й степени. Видимых повреждений подкожной жировой клетчатки и мышц не было.

В микропрепаратах опытной группы через 4 ч в соединительной ткани дермы и интерстиции мышечного волокна отмечалась слабая диффузная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, отек, спазм артериол и полнокровие капиллярного и венозного русла, краевое стояние полиморфно-ядерных лейкоцитов в венулах, диффузные кровоизлияния. Отмечался некроз эпидермиса и частично дермы с сохранением придатков кожи (потовых желез, волоссяных фолликулов) (рис. 9).

Мышечная ткань в глубине раны характеризовалась исчезновением поперечной исчерченности, а также фрагментацией отдельных мышечных волокон. При микроскопии нерва определялся выраженный отек нервных волокон (рис. 10).

Через 24 ч после применения препарата во всех ранах определялись частичные некрозы подкожной жировой клетчатки и мышечной ткани на глубину 1–2 мм, что было подтверждено микроскопически. В одной ране выявлен краевой некроз участка кожи 1×3 мм (рис. 11).

В микропрепаратах в соединительной ткани дермы и интерстиции мышечного волокна отмечалась выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, выраженный отек, полнокровие капиллярного и венозного русла, краевое стояние полиморфно-ядерных лейкоцитов и скопление их вокруг венул, диффузные кровоизлияния (рис. 12).

Мышечная ткань в глубине раны характеризовалась исчезновением поперечной исчерченности, а так-

же фрагментацией отдельных мышечных волокон и кариолизисом. Вокруг некоторых волокон отмечались скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов по типу муфт. Ткань нерва была резко отечна, волокна фрагментированы (рис. 13).

На 3–5-е сутки в опытной группе отмечались признаки развития раневой инфекции в виде выделения гноя белого цвета без запаха. Макроскопически определялись отек кожи, мышечной ткани, гиперемия кожных покровов. При инструментальном исследовании выявлено скопление гноя в полости раны (рис. 14).

При микроскопии на 3-и сутки в соединительной ткани дермы и интерстиции мышечного волокна определялась выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами до образования гнойного экссудата, выраженный отек, полнокровие капиллярного и венозного русла, диффузные кровоизлияния.

Отмечался дефект эпидермиса и частично дермы до придатков кожи (потовых желез, волоссяных фолликулов), поверхность дефекта прикрыта некротическими массами с выраженной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами.

Повреждения мышечной ткани в глубине раны характеризовались исчезновением поперечной исчерченности, а также фрагментацией групп мышечных волокон и кариолизисом, вокруг которых отмечались скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов в отдельных участках (рис. 15).

В микропрепаратах опытной группы через 5 сут сохранялся дефект эпидермиса и частично дермы до придатков кожи (потовых желез, волоссяных фолликулов) с повреждением поверхности расположенных потовых желез, в отдельных участках отмечалось начало эпителизации, поверхности дефекта была прикрыта некротическими массами с выраженной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 16).

На 7-е сутки раны самостоятельно полностью очистились от гноя и некротизированных тканей, признаки воспаления у всех животных уменьшились. Начали выявляться признаки регенерации в виде образования грануляций.

В микропрепаратах опытной группы через 7 сут в соединительной ткани дермы и интерстиции мышечного волокна отмечалась умеренная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, умеренно выраженный отек, полнокровие капиллярного и венозного русла, очаговые кровоизлияния, выраженная

Рис. 12. Микропрепараты кожи (а) и соединительной (б) ткани в опытной группе через 1 сут.

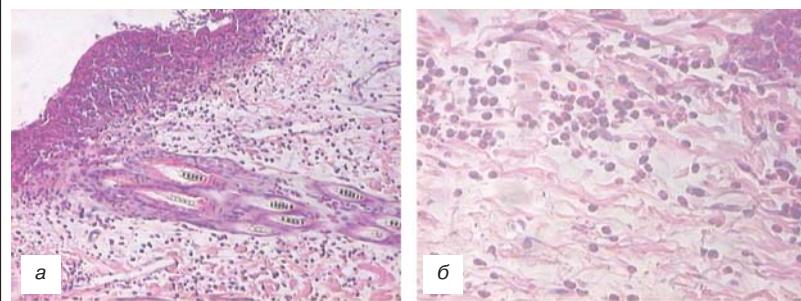


Рис. 13. Микропрепараты мышечной (а) и нервной (б) ткани в опытной группе через 1 сут.

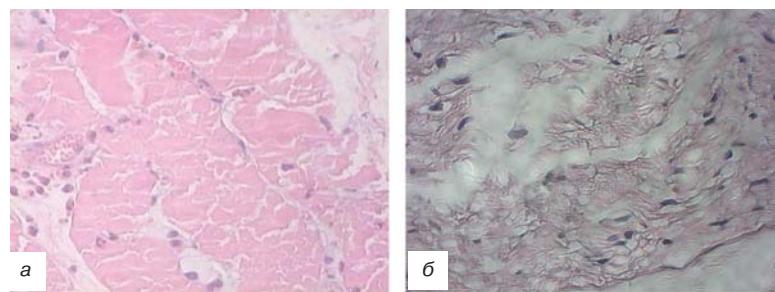
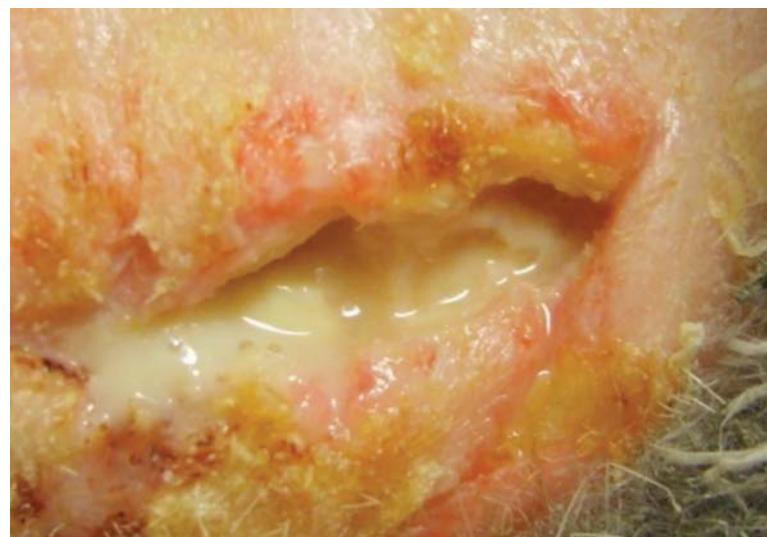
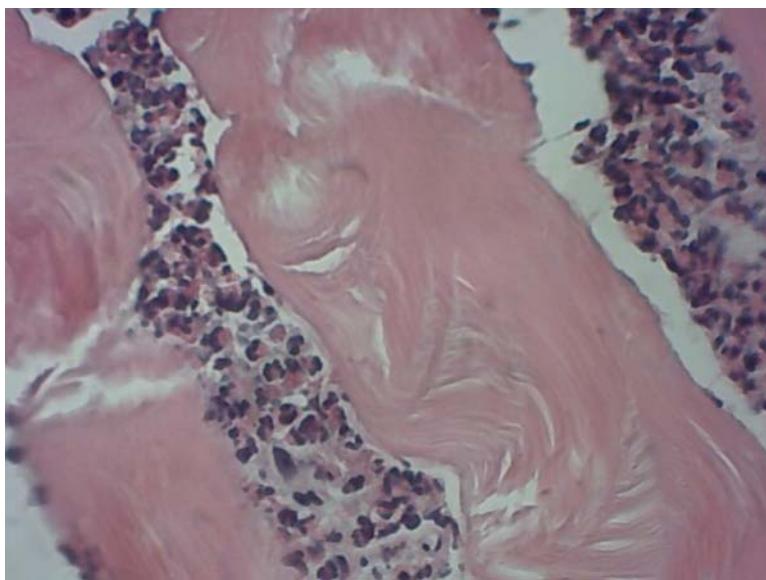
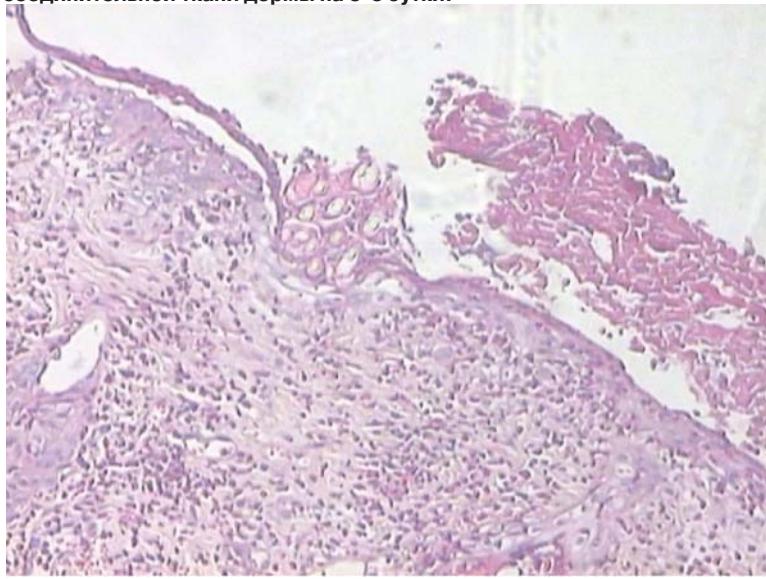


Рис. 14. Признаки развития инфекционного процесса в ране на 3–5-е сутки.



Сроки забора биоптатов для гистологического исследования

Срок забора биоптатов	Количество контролируемыx ран	
	Опытная группа	Контрольная группа
4 ч	4	4
1-е сутки	4	4
3-и сутки	4	4
5-е сутки	4	4
7-е сутки	4	4
10-е сутки	4	4
Всего	24	24

Рис. 15. Микропрепарат мышечной ткани в опытной группе на 3-и сутки.**Рис. 16. Эпителизация раневого дефекта под некротическими массами, выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами соединительной ткани дермы на 5-е сутки.**

пролиферация фибробластов, разрастание соединительной ткани, выраженный рост кровеносных сосудов капиллярного типа.

Между мышечными волокнами в ране наблюдалось разрастание соединительной ткани (рис. 17).

На 10-е сутки у всех животных в ранах определялись грануляции ярко-красного цвета, признаки эпителизации и рубцевания (рис. 18).

В микропрепаратах опытной группы через 10 сут в соединительной ткани дермы и интерстиции мышечного волокна отмечалась слабая инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, умеренная пролиферация фибробластов, выраженный рост кровеносных сосудов капиллярного типа.

Дефект кожи начал эпителизироваться многослойным плоским эпителием, поверхность дефекта была прикрыта расслаивающимся детритом. Между мышечными волокнами в дне раны определялось разрастание соединительной ткани.

На 14-е сутки в опытной группе все раны закрылись с формированием плотного рубца, признаков воспаления и раневой инфекции не было. В микропрепаратах в дерме отмечалась умеренная пролиферация фибробластов, разрастание и созревание соединительной ткани, выраженный рост кровеносных сосудов капиллярного типа, единичные полиморфно-ядерные лейкоциты. Дефект кожи эпителизировался многослойным плоским эпителием. Между

мышечными волокнами в глубине раны наблюдалось выраженное разрастание соединительной ткани.

На протяжении всего периода наблюдения проводился микробиологический мониторинг. Как в опытной, так и в контрольной группе высеивались следующие микроорганизмы: *S. aureus*, *S. pyogenes*, в ряде случаев *P. aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae, что свидетельствует об отсутствии микробной специфичности в ране после применения гемостатических средств на основе цеолита.

Таким образом, все раны в опытной группе зажили вторичным наружением, признаки воспаления и раневой инфекции прошли полностью к 7–10-м суткам эксперимента. Случаев распространения гнойного очага за пределы раны в виде затеков, флегмоны выявлено не было. Нагноение раны в данном случае расценено как естественный механизм очищения от некротизованных тканей.

Летальных исходов за время периода наблюдения не было. Следует отметить, что у всех животных на протяжении эксперимента сохранилась функция поврежденной конечности.

Заключение

В ходе исследования было установлено, что выделение тепла при использовании средства гемостатического перевязочного «ГЕМОСТОП» способно вызвать поверхностный некроз тканей в месте контакта с препаратом, что является риском развития раневой инфекции и должно быть учтено при определении последующей лечебной тактики на госпитальном этапе.

В то же время, при использовании «ГЕМОСТОПа» никаких специфических тканевых реакций обнаружено не было – течение раневого процесса было типичным для термического повреждения легкой степени тяжести. При микробиологическом исследовании специфической микробиоты обнаружено не было, спектр возбудителей носил случайный, «уличный» характер, что подтверждалось совпадением качественного состава высеваемых микроорганизмов в опытной и контрольной группах. Можно также предположить, что при обширных травмах, в том числе огнестрельных и минно-взрывных ранениях, данные повреждения будут нивелироваться формированием зон первичного и вторичного некроза вследствие воздействия повреждающего фактора.

Соответственно, в условиях стационара в случае использования средства «ГЕМОСТОП» тактика веде-

ния ран не отличается от лечения остальных ранений с возможным формированием зон вторичного некроза и включает стандартные мероприятия. При поступлении на госпитальные этапы пострадавших, у которых для временной остановки массивного наружного кровотечения было использовано средство перевязочное гемостатическое «ГЕМОСТОП», необходимо выполнить первичную хирургическую обработку раны, направленную на удаление нежизнеспособных тканей, предупреждение осложнений и создание благоприятных условий для заживления раны [9].

В случае формирования зон некроза выполняется повторная первичная хирургическая обработка в объеме некрэктомии. Эмпирическую антибактериальную терапию и лечение местных инфекционных осложнений при их возникновении рекомендуется проводить в соответствии с российскими национальными рекомендациями «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» в зависимости от выраженности процесса и типа возбудителя.

Список использованной литературы

1. Агаджанян В.В. Политравма: проблемы и практические вопросы. Политравма. 2006; 1: 5–7.
2. Адамян А.А., Добыш С.В., Килимчук Л.Е. и др. Биологические активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран. Методические рекомендации №2000/156. М., 2000.
3. Анкин Л.Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы). М.: МЕДпресс-информ, 2004.
4. Багненко С.Ф., Мирошниченко А.Г., Верткин А.Л., Хубутия М.Ш. Руководство по скорой медицинской помощи. М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
5. Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Тулупов А.Н. и др. Сочетанная травма. Скорая мед. помощь. 2007; 2: 56–74.
6. Величко М.А. и др. Причины смерти раненых. Воен.-мед. журн. 1999; 2: 39–44.
7. Гаджиев Н.А., Косенков А.Н. Организация лечения пострадавших с ранениями магистральных сосудов на этапах эвакуации. Хирургия. 2003; 6: 22–7.
8. Гайдаев Г.М., Новожилов А.В., Апарин К.А., Макаров С.В. Роль trauma-центра в снижении летальности при сочетанной травме. Сиб. мед. журн. 2008; (6): 63–6.
9. Гуманенко Е.К. Политравма. Актуальные проблемы и новые технологии в лечении политравм. Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мицрого времени». СПб, 2006; с. 2–12.
10. Дорожно-транспортный травматизм – национальная программа. Материалы общественных слушаний Комиссии Общественной палаты Российской Федерации по здравоохранению от 25.07.2009. Электрон. ресурс. Режим доступа: <http://medvestnik.ru/1/56/27217.html>
11. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А. и др. Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме. Хирургия им. НИПирогова. 2003; 12.
12. Ермолов А.С., Леменев В.Л., Михайлов И.П. Лечение больных с травмой сосудов в условиях мегаполиса. Хирургия им. НИПирогова. 2003; 12: 73–5.
13. Коваленко Р.А., Бояринцев В.В., Назаров В.Б., Самойлов А.С. Сравнительный анализ эффективности местных гемостатических препаратов на модели артерио-венозного кровотечения. Материал XVII Российской национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2010.
14. Коваленко Р.А., Самойлов А.С. Возможность использования перевязочного гемостатического средства на основе цеолита при паренхиматозных кровотечениях. Материалы конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». СПб: МАПО, 2010.
15. Коваленко Р.А., Самойлов А.С. Сравнительный анализ эффективности новых гемостатических препаратов для остановки кровотечения на догоспитальном этапе. Материалы IV международной конференции молодых ученых. Курск: КТМУ, 2010. Т. 2; с. 78–81.
16. Линева А. Физиологические показатели нормы животных. Справочник. М: Аквариум.ЛТД, 2001.
17. Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф. Шок. Теория, клиника, организация противошоковой помощи. СПб: «Политехника»; 2004.
18. Самойлов А.С., Коваленко Р.А. Новые методы гемостаза при повреждении магистральных сосудов конечностей. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской науки». Ярославль, 2010.
19. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. М: Литтерра, 2006.
20. Сингаевский А.Б., Карнасевич Ю.А., Малых И.Ю. Причины летальных исходов при тяжелой сочетанной травме. Вестн. хирургии им. Грекова. 2002; Т.161; 2: 62–5.
21. Acheson E, Kheirabadi B, Deguzman R et al. Comparison of hemorrhage control agents applied to lethal extremity arterial hemorrhages in swine. J Trauma 2005; 59: 865–74.
22. Acosta J, Yang J, Winchell R et al. Lethal injuries and time to death in a level one trauma center. J Am Coll Surg 1998; 186: 528–33.
23. Alam H, Chen Z, Jaskille A et al. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury. J Trauma 2004; 56: 974–83.
24. Alam H, Uy G, Miller D et al. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. J Trauma 2003; 54: 1077–82.
25. Alam H, Burris D, DaCorta J et al. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. Mil Med 2005; 170: 63–9.
26. Arnaud F, Tomori T, Carr W et al. Exothermic reaction in zeolite hemostatic dressings: Quikclot Acs and Acs+. Ann Biomed Eng 2008; 36: 1708–13.
27. Bellamy R. Causes of death in conventional warfar. Mil Med 1984; 49: 55–62.
28. Bilski T, Baker B, Grove J et al. Battlefield casualties treated at Camp Rhino, Afghanistan: lessons learned. J Trauma 2003; 54: 814–22.
29. Bzik K, Bellamy R. A note on combat casualty statistics. Mil Med 1984; 149: 229–30.

Рис. 17. Микропрепараты кожи (а) и мышечной (б) ткани в опытной группе на 7-е сутки.

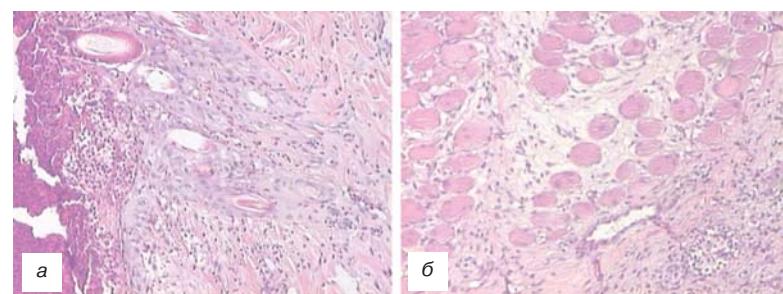


Рис. 18. Заживление раны вторичным натяжением на 10-е сутки исследования.



30. Carey M. An analysis of US Army combat mortality and morbidity data. *Mil Med* 1987; 152: 6–13.
31. Carraway J, Kent D, Young A et al. Comparison of a new mineral based hemostatic agent to a commercially available granular zeolite agent for hemostasis in a swine 36 model of lethal extremity arterial hemorrhage. *Resuscitation* 2008; 78: 230–5.
32. Champion H, Bellamy R, Roberts C, Leppaniemi A. A profile of combat injury. *J Trauma* 2003; 54: 13–9.
33. Kauvar D, Lefering R, Wade C. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006; 60: 3–11.
34. Kheirabadi B, Edens J, Terrazas I. Comparison of new hemostatic granules/powders with currently deployed hemostatic products in a lethal model of extremity arterial hemorrhage in swine. *J Trauma* 2009; 66: 316–28.
35. Kheirabadi B, Scherer M, Scot J. Determination of efficacy of new hemostatic dressings in a model of extremity arterial hemorrhage in swine. *J Trauma* 2009; 67: 450–60.
36. Kheirabadi B, Mace J, Terrazas I. Safety evaluation of new hemostatic agents, smectite granules, and kaolin-coated gauze in a vascular injury wound model in swine. *J Trauma* 2010; 68: 269–78.
37. Kozen B, Kircher S, Henao J et al. An Alternative hemostatic dressing: comparison of Celox, Hemcon, and Quikclot. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 74–81.
38. Mabry R, Holcorab J, Baker A et al. United States Army Rangers in Somalia: an analysis of combat casualties on an urban battlefield. *J Trauma* 2000; 49: 515–29.
39. Neuffer M, McDivitt J, Rose D et al. Hemostatic dressings for the first responder: a review. *Mil Med* 2004; 169: 716–20.
40. Ostomel T, Shi Q, Tsung C et al. Spherical bioactive glass with enhanced rates of hydroxyapatite deposition and hemostatic activity. *Small* 2006; 2: 1261–5.
41. Ostomel T, Shi Q, Stucky G. Oxide hemostatic activity. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 8384–5.
42. Plurad D, Chandrasoma S, Best C, Rhee P. A complication of intracorporeal use of quikclot for pelvic hemorrhage. *J Trauma* 2009; 66: 1482–4.
43. Pusateri A, Delgado A, Dick E et al. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma* 2004; 57: 555–62.
44. Rhee P, Brown C, Martin M. Quikclot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. *J Trauma* 2008; 64: 1093–9.
45. Robinson S. Case report of uncontrollable pelvic bleeding—managed by a previously unreported method (QuikClot). *Colorectal Dis* 2009; 11: 221–2.
46. Sauaia A, Moore F, Moore E et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185–93.
47. Wright F, Hua H, Velmabos G et al. Intraoperative use of the hemostatic agent quickclot in a coagulopathic patient with combined thoracoabdominal penetrating trauma. *J Trauma* 2004; 56: 205–8.
48. Wright J, Kalns J, Wolf E et al. Thermal injury resulting from application of a granular mineral hemostatic agent. *J Trauma* 2004; 57: 224–30.

Применение ω-3-жирных кислот в качестве адъювантной терапии больных с тяжелой травмой

О.В.Игнатенко^{2,3}, А.И.Ярошецкий^{2,3}, О.О.Туркова³, С.В.Масолитин³,
Д.Н.Проценко^{1,3}, Б.Р.Гельфанд^{1,2}

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова;

²Отдел анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии РГМУ;

³Городская клиническая больница №7, Москва

Резюме. Посттравматический период у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой всегда сопровождается развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). В исследовании проведена оценка эффективности ω-3 жирных кислот в уменьшении степени выраженности и длительности ССВР у больных в острый период тяжелой травмы в сравнении со стандартным протоколом лечения. Результаты настоящего пилотного исследования продемонстрировали, что применение ω-3-полиненасыщенных жирных кислот у пострадавших с тяжелой травмой подавляет выброс провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина-6, тем самым способствуя уменьшению степени выраженности ССВР, а также оказывает иммуномодулирующий эффект, что клинически проявляется уменьшением частоты развития гнойно-септических осложнений и, как следствие, длительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: тяжелая травма, ССВР, ω-3 жирные кислоты

Use of ω-3-fatty acids as adjuvant therapy in patients with severe injury

O.V.Ignatenko^{2,3}, A.I.Yaroshetsky^{2,3}, O.O.Turkova³, S.V.Masolitin³, D.N.Protsenko^{1,3},
B.R.Gelfand^{1,2}

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Moscow; ²Department of Anesthesiology and Reanimatology, Research Institute of Clinical Surgery, Russian State Medical University;

³City Clinical Hospital Seven, Moscow

Summary. Trauma is still one of the main reasons for death among the population worldwide. Massive injury leads to activation of the immune system and the early inflammatory immune response after trauma (SIRS). The initial pro-inflammatory response is followed by an anti-inflammatory response and can result in immune suppression with high risk of infection and sepsis. We investigated the effects of ω-3 fatty acid parenteral supplementation on clinical outcomes and immunomodulation in severe trauma patients. ω-3 fatty acid parenteral supplementation in severe trauma patients modifies inflammatory cytokine concentrations and associated with shorter LOS in ICU.

Сведения об авторах

Игнатенко Ольга Викторовна – канд. мед. наук, врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии ГКБ №7, науч. сотр. отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии РГМУ

Ярошецкий Андрей Игоревич – канд. мед. наук, врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии ГКБ №7, вед. науч. сотр. отд. анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии РГМУ

Туркова Оксана Олеговна – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии ГКБ №7

Масолитин Сергей Викторович – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии ГКБ №7

Проценко Денис Николаевич – зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии ГКБ №7, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ

Гельфанд Борис Романович – чл.-кор. РАМН, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, зав. отд. анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии РГМУ

Введение

Посттравматический период у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой всегда сопровождается развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Степень выраженности и тяжесть его проявления зависит от объема повреждения и/или кровопотери, длительности гипоксии и множества других факторов. Пусковые механизмы ССВР при травме или «травматической болезни», а именно: повреждение нервных элементов, нарушение целостности мелких и крупных кровеносных сосудов, размозжение мягких тканей, повреждение опорных структур, непосредственное повреждение органов, загрязнение и инфицирование ран, а также развивающийся впоследствии синдром реперфузии приводят к выбросу острофазовых протеинов, активации иммунокомпетентных клеток, гиперпродукции провоспалительных медиаторов – таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , тромбоксан А2 – активации системы гемостаза и т.д. Провоспалительные медиаторы стимулируют дополнительный синтез белков острой фазы, молекул адгезии и простагландинов, повышают цитотоксическую активность, повреждают эндотелий капилляров, способствуют запуску внутрисосудистого тромбоза, развитию легочной гипертензии, экстравазации лейкоцитов с формированием генерализованного неспецифического воспаления [1–4].

В формировании ССВР выделяют 5 основных стадий [5]:

1. Локальная продукция цитокинов в ответ на инфекцию. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов.
2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Однако при этом сохраняется баланс про- и противовоспалительных цитокинов в организме.
3. Генерализация воспалительной реакции. При выраженному воспалении или его системной несостоятельности некоторые виды цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 проникают в системный кровоток. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов воспаления доминируют, что приводит к развитию моно- и полиорганной дисфункции.
4. Развитие компенсаторной антивоспалительной реакции и вторичного иммунодефицита. На этой стадии происходит выделение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.); скорость их секреции и, соответственно, концентрация в крови и тканях постепенно нарастают. Развивается компенсаторный антивоспалительный ответ (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome – CARS), сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, – период «иммунного паралича».
5. Финальная стадия полиорганных повреждений. Наступает грубая дезорганизация работы иммунной системы – «синдром иммунного диссонанса», что существенно повышает вероятность неблагоприятного исхода.

Длительное время идет поиск возможности фармакологического контроля концентрации про- и противовоспалительных медиаторов, а также их баланса в организме. Одним из вариантов патогенетической фармакотерапии является применение препаратов, содержащих ω -3-жирные кислоты – эйкозапентаеновую (ЕРА), докозагексаеновую (DHA) и другие полиненасыщенные ω -3-жирные кислоты, которые способны снижать выраженность воспалительного ответа, влияя на синтез цитокинов, эйкозаноидов.

Эйкозаноиды образуются вследствие гидролиза фосfolипидов клеточной стенки, которые содержат арахидоновую кислоту, являющуюся ω -6-жирной кислотой.

Быстрый эффект Профессиональный подход

• Снижение системной воспалительной реакции:

- инфекция
- травма
- тяжелые операции
- острое повреждение легких
- полиорганская недостаточность

• Антиаритмический и кардиопротективный эффекты

• Снижение риска внезапной смерти

ОМЕГАВЕН

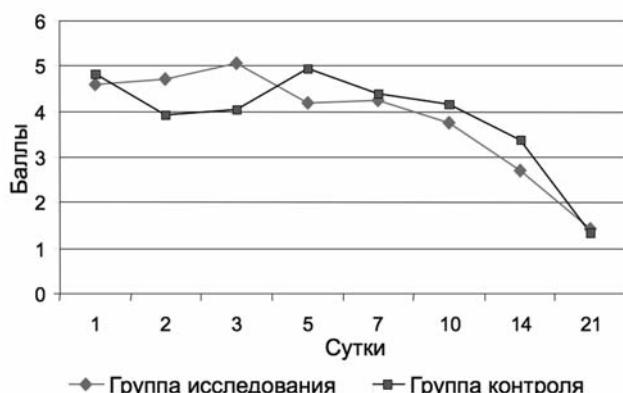
единственная эмульсия
для быстрого восполнения
дефицита омега-3 жирных кислот

Представительство
Фрэзениус Каби Дойчланд ГмбХ,
Тел.: (495) 950-57-14
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.ru

 **FRESENIUS
KABI**
caring for life

Исходные клинико-демографические данные		
	Группа исследования (n=17)	Группа контроля (n=17)
Возраст, годы	30,9±10,2	32,7±12,9
Мужчины/женщины	14/3	14/3
APACHE II, баллы	18,2±3,6	18,0±4,8
SOFA, баллы	4,5±1,7	4,8±2,3
Респираторный индекс, mmHg	322,5±82,3	374,7±80,1

Рис. 1. Оценка органной дисфункции по шкале SOFA пострадавших обеих групп.



Существует два пути гидролиза: 1-й путь – циклооксигеназный, в результате которого образуются пропиостациклины и тромбоксаны; 2-й – липооксигеназный, приводящий к образованию лейкотриенов. Эйко-заноиды, образующиеся из ω -6-жирных кислот, являются провоспалительными медиаторами. Однако цитокины, образованные из ω -3-жирных кислот, обладают противоположным свойством, при этом аффинность ω -3-жирных кислот к клеточной мемbrane намного выше, что в конечном счете позволяет им изменять направленность иммунного ответа [6, 7].

Таким образом, применение ω -3-жирных кислот приводит к:

- снижению экстравазации лейкоцитов за счет снижения продукции адгезивных факторов на эндотелиальных клетках [8, 9];
- снижению активности лимфоцитов и натуральных киллеров в результате подавления продукции ИЛ-2, обеспечивающего презентацию антигена [6];
- уменьшению частоты развития и степени выраженности острого повреждения легких (ОПЛ) за счет блока выработки эйко-заноидов, вызывающих легочную гипертензию, миграцию нейтрофилов в легкие и формирование отека [10–15].

Цель исследования – оценить эффективность ω -3-жирных кислот в уменьшении степени выраженности и длительности ССВР у больных в острый период тяжелой травмы в сравнении со стандартным протоколом лечения.

Исследование одобрено локальной этической комиссией Городской клинической больницы №7 г. Москвы.

Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента с тяжелой сочетанной травмой, из них 28 мужчин и 6 женщин.

Пострадавшие рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы:

1. Группа исследования. В протокол стандартной интенсивной терапии этих больных был включен раствор ω -3-жирных кислот (Омегавен, Fresenius Kabi) в дозе 1–1,5 мл/кг массы тела в сутки.
2. Группа контроля. Пострадавшим этой группы осуществляли стандартную комплексную интенсивную терапию.

Интенсивную терапию пострадавших обеих групп осуществляли на основе унифицированного протокола по каждому из компонентов:

- Инфузционно-трансфузиональная терапия, основной целью которой являлась оптимизация и поддержание гемодинамики на уровне, достаточном для оптимального транспорта кислорода. При этом стремились к следующим показателям:
- центральное венозное давление (ЦВД) 8–2 мм рт. ст.;
- системическое артериальное давление (САД) более 75–90 мм рт. ст.;
- темп мочеотделения не менее 0,5 мл/кг/ч;
- гемоглобин не менее 80 г/л;
- SvO_2 не менее 70%.

В 1-е сутки всем больным проводили противошоковую терапию растворами коллоидов (гидроксиэтилкрахмал 10 и 6%) и кристаллоидов ($NaCl$ 0,9%) в объеме, обеспечивающем указанные показатели ЦВД, САД и темпа мочеотделения.

- Поддержка кровообращения, критерием начала которой являлась гипотензия (среднее АД менее 75 мм рт. ст.), сохраняющаяся несмотря на адекватную противошоковую терапию.

- Респираторная поддержка, показанием к началу которой являлись отек головного мозга вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы с исходной оценкой по шкале комы Глазго 8 баллов и менее, декомпенсированный травматический шок со снижением PvO_2 менее 30 мм рт. ст., SvO_2 менее 70% при ингаляции кислорода через маску и лактат-ацидозом более 4 ммоль/л, а также комбинация этих взаимоотягчающих факторов.

- Нутритивная поддержка.

- Антимикробная терапия в соответствии с локальным микробиологическим пейзажем.

- Аналгезия и седация.

- Профилактика осложнений (стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тромбоза глубоких вен нижних конечностей).

Раствор ω -3-жирных кислот (Омегавен) включали в комплексную терапию только после купирования явлений травматического шока.

При поступлении и через 48 ч после госпитализации тяжесть состояния пострадавших оценивали по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Характеристика групп на момент включения представлена в таблице.

Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу и исходной тяжести состояния. Статистически достоверных различий между группами на момент включения в исследование отмечено не было.

В обеих группах осуществляли мониторинг следующих параметров:

- оценку тяжести состояния больных по шкале APACHE II в 1-е сутки и спустя 48 ч;
- оценку органной дисфункции по шкале SOFA;
- оценку длительности ССВР (в соответствии с общепринятыми критериями);

- динамический анализ концентрации цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-4) в плазме крови как маркеров активности про- и противовоспалительного ответа;
- оценку концентрации прокальцитонина в плазме крови;
- оценку тяжести повреждения легких по шкале LIS;
- оценку частоты развития и тяжести пневмонии по шкале диагностики и оценки тяжести пневмонии (ДОП).

Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния включенных в исследование больных по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) как на момент включения, так и через 2 сут между группами достоверно не различалась. Оценку частоты развития и тяжести органной дисфункции у пострадавших обеих групп осуществляли ежедневно в течение всего периода проводимой интенсивной терапии. С этой целью мы использовали интегральную шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Однако анализ не продемонстрировал статистически достоверных различий между группами (рис. 1).

Мы проанализировали длительность ССВР у пострадавших обеих групп согласно общепринятым критериям, которые включают гипер- или гипотермию (температура $>38,3^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$), тахикардию (частота сердечных сокращений >90 уд/мин), тахипноэ, лейкоцитоз или лейкопению ($>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$).

Как продемонстрировано на рис. 2, у пострадавших в группе, где применяли раствор ω -3-жирных кислот, системная воспалительная реакция развивалась достоверно реже уже начиная со 2-х суток, а к 7-м суткам от начала исследования ССВР в обеих группах не превышала 30%.

С целью оценки влияния ω -3-жирных кислот на степень выраженности системного воспалительного ответа и связанный с ним синтез медиаторов воспаления при тяжелой травме мы проанализировали концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-4) в динамике в течение 1-й недели посттравматического периода пострадавших. Полученные данные продемонстрировали, что ω -3-жирные кислоты способны влиять на иммунный статус этой категории больных и баланс про- и противовоспалительных медиаторов в плазме крови в группах больных соответствует клинической картине, т.е. частоте развития ССВР. В группе пострадавших, где применяли раствор ω -3-жирных кислот,

Рис. 2. Частота ССВР в обеих группах. Различия между группами статистически достоверны со 2-х по 5-е сутки ($p<0,05$).

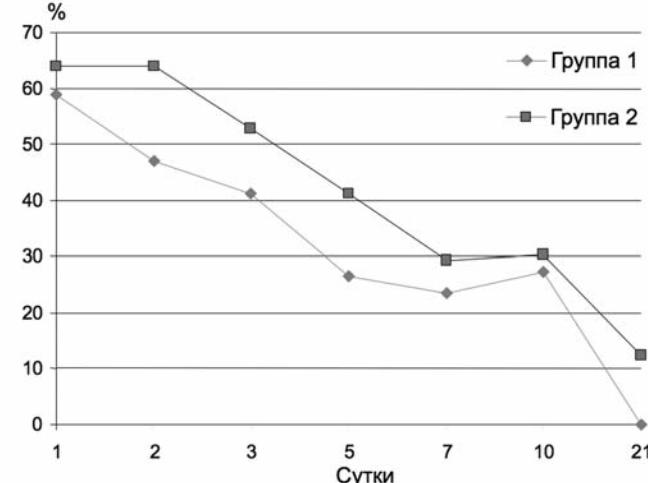


Рис. 3. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови обеих групп.

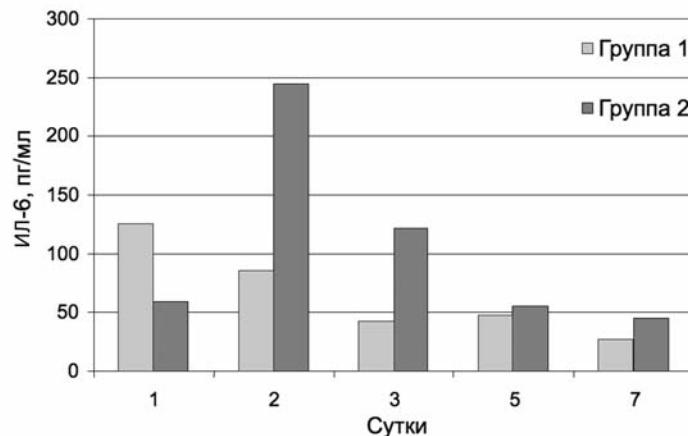
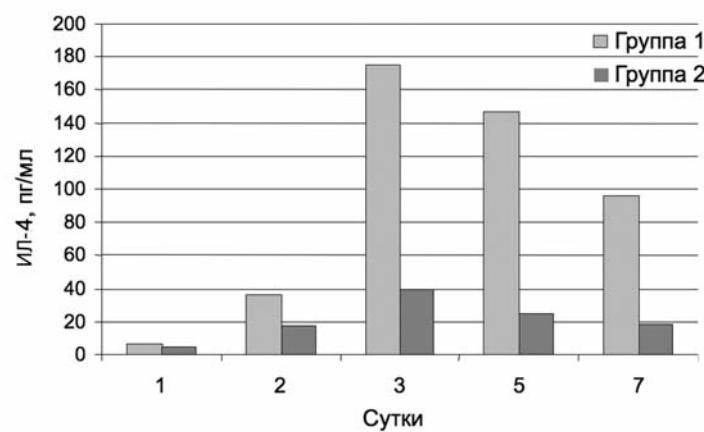


Рис. 4. Концентрация ИЛ-4 в плазме крови обеих групп.



концентрация ИЛ-6 динамически снижается в период со 2-х по 3-и сутки ($84,8 \pm 17,7 / 244,4 \pm 44,3$ пг/мл; $p=0,0034$ и $42,6 \pm 7,6 / 122,1 \pm 22,9$ пг/мл; $p=0,004$ в группах 1 и 2 соответственно), в то время как с 3-х суток начинает увеличиваться концентрация провоспалительного медиатора ИЛ-4 ($175,6 \pm 66,1 / 15,5 \pm 2,1$ пг/мл; $p=0,0007$ в группах 1 и 2 соответственно). У пострадав-

ших в группе 2 в период со 2-х по 3-и сутки ССВР преобладает над компенсаторной антивоспалительной реакцией, чему соответствует сохраняющаяся высокая концентрация ИЛ-6 и крайне низкая концентрация ИЛ-4 (рис. 3, 4).

Тяжелая травма является одним из немногих критических состояний, когда увеличение концентрации прокальцитонина в плазме крови

Рис. 5. Динамика концентрации прокальцитонина в сыворотке пострадавших обеих групп. Различия между группами статистически достоверны с 5-х по 21-е сутки ($p<0,05$).

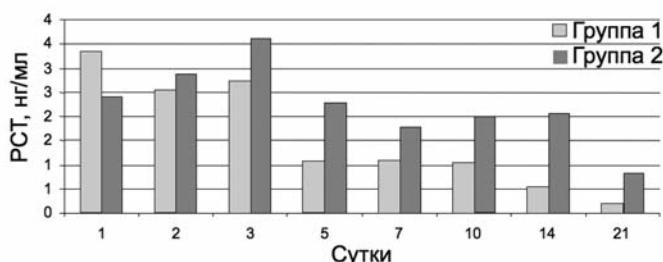


Рис. 6. Частота снижения индекса оксигенации в обеих группах. Различия статистически достоверны между группами на 5, 7 и 10-е сутки ($p<0,05$).

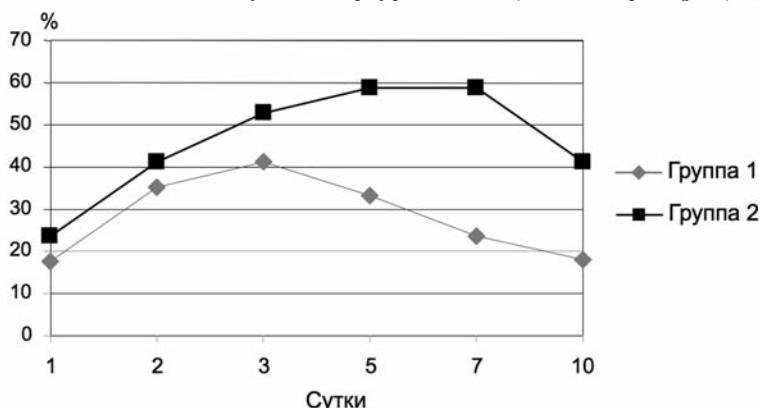
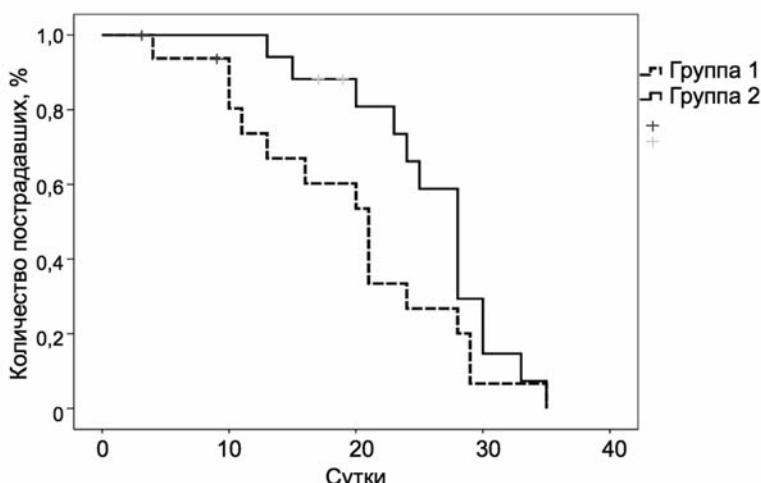


Рис. 7. Анализ длительности пребывания пострадавших в ОРИТ.



носит прогностически значимый характер. У таких больных высокий уровень прокальцитонина может наблюдаться и в отсутствие признаков бактериальной инфекции, а его концентрация свидетельствует о тяжести ССВР при травме. Исследования продемонстрировали, что существует значительная связь между ранним пиком сывороточного РСТ и степенью повреждения, а также потерей жидкости у пострадавших с тяжелой травмой [16]. С целью оценки влияния ω -3-жирных кислот на тяжесть посттравматического ССВР, а также частоту развития в отдаленном периоде гнойно-септических

осложнений мы проанализировали концентрацию прокальцитонина в плазме крови пострадавших в период с 1-х по 21-е сутки (рис. 5).

В первые 3 сут в обеих группах пострадавших концентрация прокальцитонина превышала 2 нг/мл, что свидетельствует о развитии тяжелой ССВР у этих больных, однако между группами статистически достоверных различий при этом выявлено не было. В период с 5-х по 21-е сутки концентрация прокальцитонина в плазме крови пострадавших группы 2 была достоверно более высокой. Учитывая сроки увеличения уровня прокальцитонина (5 сут и более), а

также его сравнительно невысокую концентрацию (не более 3 нг/мл), причиной ее увеличения, вероятно, являлась нозокомиальная пневмония как наиболее частое гнойно-септическое осложнение у пострадавших в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Мы определили частоту развития пневмонии у больных групп 1 и 2 на 7-е сутки госпитализации по шкале ДОП. Частота развития нозокомиальной пневмонии составила 11,1 и 52,9% в группах 1 и 2 соответственно: $p=0,02$, отношение шансов – ОШ 1,8 (0,52–4,2) 95% ДИ, что соответствовало 6 и более баллам по шкале ДОП. Уменьшение частоты развития пневмонии у пострадавших, которым к стандартной терапии добавляли инфузию раствора ω -3-жирных кислот, вероятно, связано с преобладанием компенсаторной антивоспалительной реакции над ССВР по сравнению с больными группы 2.

Экспериментальные исследования демонстрируют, что ω -3-жирные кислоты способствуют уменьшению частоты развития и тяжести острого повреждения легких за счет блока выработки эйказаноидов, вызывающих легочную гипертензию, миграцию нейтрофилов в легкие и формирование отека [10–15]. С целью оценки влияния раствора ω -3-жирных кислот на частоту развития острого повреждения легких у пострадавших с тяжелой травмой мы оценили динамику изменения индекса оксигенации ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) в группах пострадавших (рис. 6).

Исходно в обеих группах ОПЛ имело место у 18 и 24% пострадавших, чему соответствовало снижение индекса оксигенации менее 300 мм рт. ст. В течение первых 3 сут частота развития повреждения легких в обеих группах достоверно не различалась. На 5-е сутки в группе 2 индекс оксигенации снижался у 59% пострадавших, в то время как в группе 1 – у 33% больных ($p<0,05$). Такие же различия были отмечены на 7 и 10-е сутки пребывания больных в ОРИТ. Снижение индекса оксигенации в этот период было связано с большей частотой развития нозокомиальной пневмонии у пострадавших группы 2.

Мы проанализировали длительность пребывания пострадавших в отделении реанимации по Каплану–Майеру (рис. 7).

Длительность пребывания в ОРИТ пострадавших группы 1 в среднем составила $17,8 \pm 2,3$ сут, а пострадавших группы 2 – $21,3 \pm 1,4$ сут: $p=0,015$, ОШ 2,3 (0,94–6,2) 95% ДИ.

С целью оценки безопасности парентерального применения жировой эмульсии ω -3-жирных кислот

была проанализирована концентрация триглицеридов в сыворотке пострадавших обеих групп. В течение всего периода применения раствора ω -3-жирных кислот концентрация триглицеридов не превышала предельно допустимых значений в обеих группах. В группе 1 концентрация триглицеридов максимально достигала $1,8 \pm 0,7$ мг/л, в группе 2 – $1,3 \pm 0,4$ мг/л. В ходе исследования каких либо нежелательных явлений, связанных с применением раствора ω -3-жирных кислот, в том числе и влияния на систему гемостаза, выявлено не было.

Заключение

Результаты настоящего пилотного исследования продемонстрировали, что применение ω -3-полиненасыщенных жирных кислот у пострадавших с тяжелой травмой подавляет выброс провоспалительных медиаторов, в частности ИЛ-6, тем самым способствуя уменьшению степени выраженности ССВР, а также оказывает иммуномодулирующий эффект, что клинически проявляется уменьшением частоты развития

гнойно-септических осложнений и, как следствие, длительности пребывания больных в ОРИТ. Однако небольшое количество наблюдений в настоящем исследовании не позволяет сделать окончательное заключение относительно эффективности исследуемого протокола терапии пострадавших с тяжелой травмой. Для получения более значимых результатов необходимы дальнейшие исследования на большей популяции больных.

Литература

1. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24(5): 1125–8.
2. Suter PM, Ricou B. Cytokines and lung injury. Update in Intensive Care and Emergency Med 1998; 30: 41–53.
3. Quinlan GJ, Lamb N, Tilley R et al. Plasma hypoxantine levels in ARDS: implications for morbidity and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 479–84.
4. Connelly KG, Repine JE. Markers for predicting the development of acute respiratory distress syndrome. *Annu Rev Med* 1997; 48: 429–45.
5. Bone RS. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163–72.
6. Calder PC. Immunoregulatory and anti-inflammatory effects of ω -3-polyunsaturated fat acids. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 467–90.
7. Kragballe K, Voorhees JJ, Goetzl EJ. Inhibition by leukotriene B5 of leukotriene B4-induced activation of human keratinocytes and neutrophils. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 555–8.
8. Sperling RL, Bentincaso AL, Knoell CT et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91: 651–60.
9. May CL, Southworth AJ, Calder PC. Inhibition of lymphocyte protein kinase C by unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 195: 823–8.
10. Murray MJ, Kumar M, Gregory TJ et al. Select dietary fatty acids attenuate cardiopulmonary dysfunction during acute lung injury in pigs. *Am J Physiol* 1995; 269 (6 Pt 2): H2090–9.
11. Mancuso P, Whelan J, De Michele SI et al. Effects of eicosapentaenoic acid γ -linolenic acid on lung permeability and alveolar macrophage I cosanoid synthesis in endotoxic rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 523–32.
12. Mancuso P, Whelan J, De Michele SI et al. Dietary fish oil and fish oil and borage oil suppress intrapulmonary pro-inflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxic rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 1198–206.
13. Murray MJ, Svartengren BA, Holman RT, Yaksh TL. Effects of a fish oil diet on pig's cardiopulmonary response to bacteremia. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 152–8.
14. Murray MJ, Svartengren BA, Yaksh TL, Holman RT. Effects of endotoxin on pigs preferred omega-3 vs. omega-6 fatty acids-enriched diets. *Am J Physiol* 1993; 265 (6 Pt 1): E920–7.
15. Sane S, Baba M, Kusano C et al. Eicosapentaenoic acid reduces pulmonary edema in endotoxemic rats. *J Surg Res* 2000; 93: 21–7.

Малообъемное восстановление гемодинамики в целенаправленной терапии абдоминального сепсиса

П.С.Жбанников, Д.В.Михин, А.Н.Ганерт, Д.В.Неронов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Ярославской государственной медицинской академии

Резюме. Проведено исследование 80 больных с абдоминальным сепсисом и синдромом кишечной недостаточности, у которых после операции возникла артериальная гипотензия со снижением центральной венозной сатурации кислорода ($ScvO_2$), олигурией и гиперлактатемией. Для коррекции гипотензии 40 больным проводилась целенаправленная терапия изотоническими растворами коллоидов и кристаллоидов, у других 40 больных эта терапия начиналась с малообъемного восстановления гемодинамики инфузий гипертонического раствора хлорида натрия и коллоида («Гиперхаес»). Эффективность коррекции оценивалась по времени нормализации центрального венозного давления (ЦВД), достижения целевых значений артериального давления (АД), абдоминального перфузионного давления (АПД), $ScvO_2$ и диуреза, продолжительности гиперлактатемии и окклюзантной гипоперфузии. Анализировались влияние $ScvO_2$ на восстановление всасывающей функции кишечника и сроки начала энтерального питания.

Результаты исследования показали, что изотонические растворы эффективны в восстановлении за 6-часовой период целевых значений ЦВД, АД и диуреза, однако целевые значения $ScvO_2$, АПД, нормализация уровня лактата крови не были достигнуты у большинства больных. Продолжительность окклюзантной гипоперфузии была 16–18 ч. Малообъемное восстановление гемодинамики позволило сократить время достижения целевых значений $ScvO_2$, АПД, нормализации уровня лактата и продолжительность окклюзантной гипоперфузии. Нормализация $ScvO_2$ сопровождалась восстановлением всасывающей функции кишечника и началом раннего энтерального питания.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, постоперационная гипотензия, целенаправленная терапия, малообъемное восстановление гемодинамики, абдоминальное перфузионное давление, энтеральное питание.

Small volume resuscitation in goal directed therapy of abdominal sepsis

P.S.Zhbannikov, D.V.Mikhin, A.N.Ganert, D.V.Neronov

Department of Anesthesia and Intensive Care, Yaroslavl State Medical Academy

Summary. 80 patients with severe abdominal sepsis and gut failure were studied; all of them had hypotension coupled with decreasing of central venous saturation ($ScvO_2$), oliguria and hyperlactateaemia after the surgery. To correct the hypotension 40 of patients received isotonic colloid and crystalloid solutions for goal directed therapy, another 40 patients received hypertonic saline and HyperHaes colloid small volume resuscitation. The efficiency of correction was evaluated by the goal points of central venous

pressure (CVP), blood pressure, intra-abdominal perfusion pressure (IAPP), ScvO₂, diuresis, hyperlactateaemia duration, occult hypo-perfusion. ScvO₂ influences on soak up gut function recovery and enteral feeding beginning were analyzed. The results showed the efficiency of isotonic solutions for CVP, blood pressure and diuresis recovery in 6-hour period; however, the goal points of ScvO₂, IAPP, normal lactate level were not reached in the majority of patients. The occult hypo-perfusion duration was 16–18 hours. Small volume resuscitation for hemodynamic recovery had allowed reducing the time for reaching the goal points of ScvO₂, IAPP, normal lactate level and occult hypo-perfusion duration. Normalized ScvO₂ promoted the soak up gut function recovery and enteral feeding beginning.

Key words: abdominal sepsis, postsurgical hypotension, goal directed therapy, small volume resuscitation, abdominal perfusion pressure, enteral feeding.

Сведения об авторах

Жбанников Петр Станиславович – e-mail: yaroslavair@rambler.ru

Yбольных абдоминальным сепсисом с артериальной гипотензией и нарушением кислородного баланса тактика ранней целенаправленной терапии (ЦНТ) доказала свою эффективность и рекомендована отечественными и зарубежными руководствами [1, 2]. Восстановление кислородного баланса тканей по оценке сатурации кислорода в центральной вене (ScvO₂) и перфузии тканей по уровню лактата крови, при их доступности и простоте определения в лечебной практике, позволило значимо снизить летальность больных сепсисом [2]. Для восстановления за 6 ч терапии целевого уровня ScvO₂ проводится коррекция гиповолемии с достижением целевых значений центрального венозного давления (ЦВД) и артериального давления (АД), по показаниям ино(вазо)тропная и респираторная поддержка, инфузия донорских эритроцитов [3]. При тяжелых нарушениях кровообращения в условиях системной воспалительной реакции и повышенной сосудистой проницаемости для достижения целевых значений могут потребоваться большие объемы изоосмолярных кристаллоидных и коллоидных растворов. Это способствует развитию или прогрессированию отека кишечника, интраабдоминальной гипертензии, кишечной недостаточности, системного воспаления и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [4–7]. Показано, что положительный жидкостный баланс связан с повышением летальности больных и экспериментальных животных [8, 9].

Поэтому понятен интерес к изучению возможностей восстановления кровообращения и кислородного статуса организма малыми объемами гипертонических коллоидных растворов (ГР) на основе 7,2–7,5% раствора хлорида натрия – small volume hypertonic resuscitation («малообъемная гипертоническая ресусцитация»). Положительные гемодинамические эффекты ГР, доказанные в эксперименте и клинике, связанны с интенсификацией естественных противошоковых механизмов: первичной активацией капиллярного кровотока при мобилизации жидкости из отекших клеток

эндотелия, эритроцитов и интерстиция в сосудистое русло, увеличением сердечного выброса и возрастанием перфузии тканей [10]. Привлекают внимание современные исследования по иммуномодулирующему и противовоспалительному действию ГР при критических состояниях, в том числе и при абдоминальном сепсисе, с изучением возможностей ГР по ограничению развития системной воспалительной реакции и СПОН [11, 12]. Было показано, что ГР способен существенно снижать синтез молекул адгезии лейкоцитами, саму адгезию нейтрофилов к эндотелиоцитам, их набухание и ограничивать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, ГР, влияя на экспрессию рецепторов лейкоцитов крови (CD11b, CD62L, CD14, CD16), снижает продукцию провоспалительных и повышает продукцию противовоспалительных цитокинов [13]. В отношении же действия ГР на кишечник – «двигатель СПОН» – в ряде экспериментальных работ установлены такие его механизмы, как противовоспалительный, улучшающий микроциркуляцию слизистой и барьерную функцию, а также стимулирующий кишечную моторику [14–16]. Однако клинических исследований по изучению этого метода с позиций ЦНТ абдоминального сепсиса недостаточно, как и по изучению влияния ЦНТ на восстановление функции кишечника [17, 18].

Цель исследования – оценить эффективность ЦНТ с включением в нее ГР у больных абдоминальным сепсисом с синдромом кишечной недостаточности.

Материалы и методы

Исследования проводились у 80 больных в возрасте 24–65 лет, перенесших оперативное вмешательство по поводу распространенного перitonита (в 24 случаях – посттравматического генеза). Тяжесть состояния оценивалась в 39–56 (47,5±6,81) баллов SAPS II, органная дисфункция составила 8,57±1,32 балла шкалы SOFA. У всех больных в первые сутки после операции диагностировались абдоминальный сепсис, II стадия кишечной недостаточности (по классификации Т.С.Поповой) с отрицательной про-

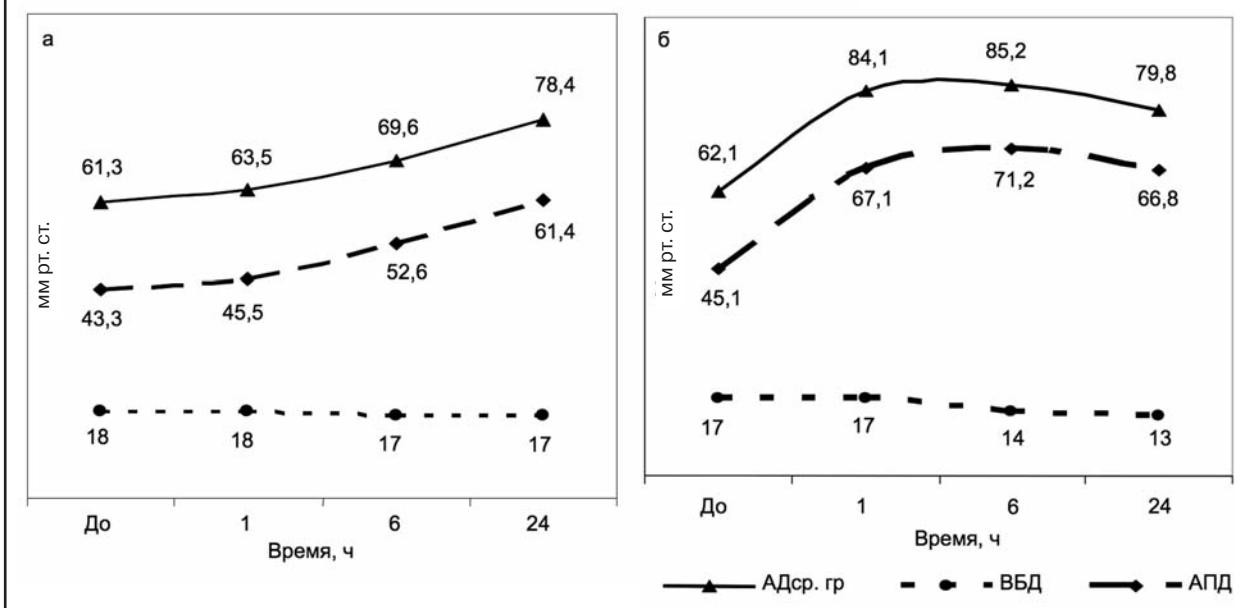
бкой на всасывание, а также нестабильность гемодинамики с развитием артериальной гипотензии, рефрактерной к проводимой терапии. У 18 больных была внутрибрюшная гипертензия 1–2-й степени. Для коррекции гипотензии в одной группе (контрольной) из 40 больных применялись изотонические растворы кристаллоидов и коллоидов, в другой (группа ГР из 40 больных) – коррекция начиналась с введения 4 мл/кг 7,2% раствора хлорида натрия с коллоидом («Гиперхаес») с продолжением инфузионной терапии коллоидами и кристаллоидами. Дополнительно, по показаниям, в обеих группах применялся дофамин в дозах 7–9 мкг/кг/мин. Всем больным обеспечивалась стабильность респираторных показателей. Полученные результаты оценивались по времени достижения пациентами целевых показателей [3]: ЦВД 8–12 мм рт. ст.; среднего АД 65 мм рт. ст.; ScvO₂>70% и диуреза ≥0,5 мл/кг/ч через 1, 6 и 24 ч. Контролировалась продолжительность гиперлактатемии и «оккультной» гипоперфузии (скрытой на фоне нормального АД) [19]. У больных с интраабдоминальной гипертензией целевым значением считалось достижение абдоминального перфузионного давления (АПД) 60 мм рт. ст. как разности среднего АД и внутрибрюшного давления (ВБД), соответствующего мониторируемому давлению в мочевом пузыре [20]. Влияние ЦНТ на ВБД изучалось у 18 больных со значительным снижением АПД. В динамике определялись плазменная концентрация лактата, натрия, хлора, осмотическое давление крови, показатели кислотно-основного состояния (КОС), газов крови и ScvO₂, гемоглобина и гематокрита. Восстановление всасывательной функции кишечника оценивалось по результатам пробы на всасывание глюкозоэлектролитной смеси через назоекиональный зонд, срокам начала и объему усвоения энтерального питания в течение 4 сут. Питательная смесь с пищевыми волокнами (Нутрикомп Диабет) вводилась со скоростью 10–25 мл/ч. Достоверность различий результатов определяли по критерию Стьюдента программы «Microsoft Excel».

Динамика показателей ЦВД, АД, ScvO₂, лактата и диуреза

Показатели	Исходно		1 ч		6 ч		24 ч	
	Группа ГР	Контрольная группа	Группа ГР	Контрольная группа	Группа ГР	Контрольная группа	Группа ГР	Контрольная группа
АД _{ср.} , мм рт. ст.	59,4±6,43	59,3±5,23	84,1±2,33**	61,8±4,75*	87,2±5,70*	65,4±3,54*	88,7±4,84*	71,7±5,87*
ЦВД, мм рт. ст.	2,3±0,89	3,2±0,83	6,8±0,51*	4,7±0,43*	8,1±0,82**	8,3±0,75*	9,8±0,46*	9,6±0,64*
ScvO ₂ , %	57,8±4,41	60,8±3,29	68,4±3,87**	63,3±4,75*	71,2±1,24*	67,4±3,65*	71,6±2,97*	72,6±3,57*
Лактат (моль/л)	3,23±0,64	4,45±0,56	2,72±0,81*	3,87±0,44*	1,93±0,51*	2,88±0,53*	1,84±0,32*	1,86±0,47*
Диурез, мл/кг/ч	0,28±0,07	0,22±0,08	1,8±0,97**	0,32±0,12*	1,2±0,26*	0,72±0,07*	1,04±0,08*	0,92±0,09*
Объем инфузий, мл	3280±180	3200±220	780±150	1100±250	2640±280	3800±340	4850±280	5300±320
Объем мочи за 24 ч, мл							2168±194	1810±212

* $p<0,01$; ** $p<0,02$ – достоверность различий от исходных величин.

Рис. 1. АДср., ВБД и АПД в контрольной группе (а) и группе ГР (б).



Критериями включения в исследование являлись: 1) ScvO₂ ниже 70% на фоне артериальной гипертензии, рефрактерной к проводимой терапии до ЦНТ; 2) концентрация натрия в плазме в пределах 130–150 ммоль/л; 3) объем кишечного отделяемого по зонду не более 600 мл за 6 ч до начала энтеральной терапии. Критериями исключения из исследования были: 1) послеоперационные осложнения, требовавшие хирургического вмешательства; 2) показатели гематокрита перед исследованием ниже 0,30 л/л; 3) неадекватность респираторной поддержки или нестабильность респираторных показателей.

Результаты и обсуждение

До ЦНТ у больных отмечалось выраженное снижение показателей гемодинамики, сатурации венозной крови, гиперлактатемия, олигурия или олигоанурия (см. таблицу).

У больных с внутрибрюшной гипертензией АПД было ниже 60 мм рт. ст. (рис. 1). Достоверных различий между этими показателями в изучаемых группах пациентов не отмечалось. В контрольной группе инфузия 1000 мл венофундина всем больным с дополнительной поддержкой дофамином у 19 из них не сопровождалась к концу 1-го часа достижением средних по группе целевых значений изучаемых показателей. К 6 ч в среднем по группе были достигнуты целевые значения ЦВД, АД и диуреза, но сохранялись низкие показатели ScvO₂ и гиперлактатемия. К 24 ч наблюдалось восстановление до целевых значений ScvO₂ и нормализация лактата (см. таблицу).

По времени достижения целевых значений показателей отдельными больными к концу 1-го часа у 15 из них восстановилось АД, у 6 больных – ScvO₂. За 6 ч терапии АД нормализовалась еще у 20 больных и ScvO₂ – у 11 больных (рис. 2). При этом на фоне восстановленного АД у таких больных в последующие 16–18 ч исследования сохранялась гиперлактатемия. У 8 больных с внутрибрюшной гипертензией и АПД 43,3±3,12 мм рт. ст. ВБД оставалось повышенным на протяжении 24 ч проводимой терапии, АПД достигло целевых значений (61,4±4,82 мм рт. ст.) к концу исследования за счет повышения АД (см. рис. 1, а). Отрицательные результаты восстановления гемодинамики и кислородного баланса на основе изоосмолярной терапии получены у 5 (12,5%) больных.

Инфузия ГР в основной группе больных (у 27 из них на фоне введения дофамина) сопровождалась более быстрым достижением изучаемых показателей их целевых значений (см. таблицу и рис. 2). В среднем по группе к концу 1-го часа были до-

Рис. 2. Количество больных, достигших целевых значений АД_{ср.} (а) и ScvO₂ (б) при проведении ЦНТ.

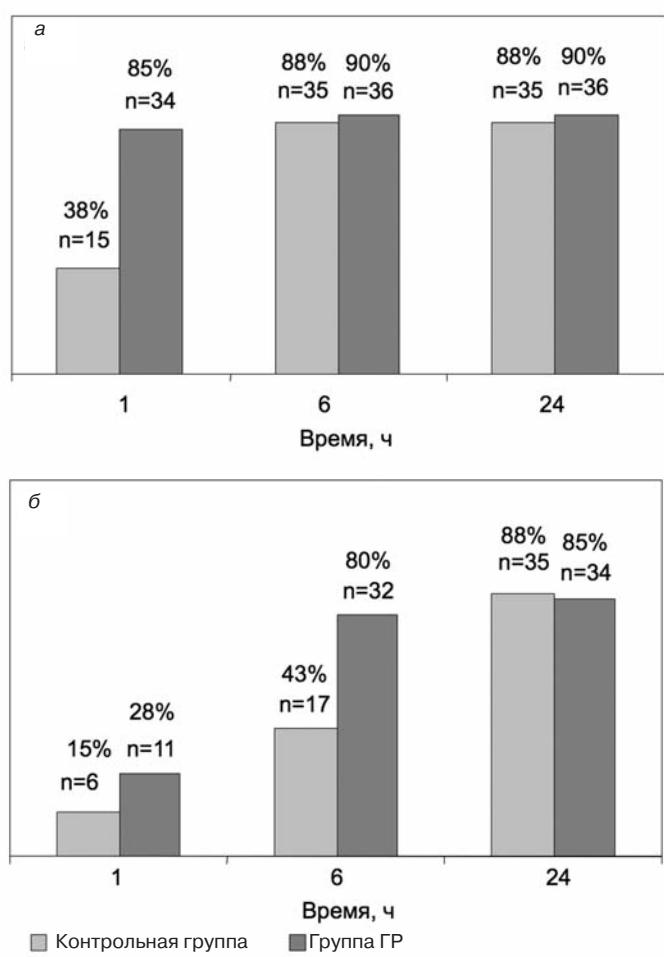
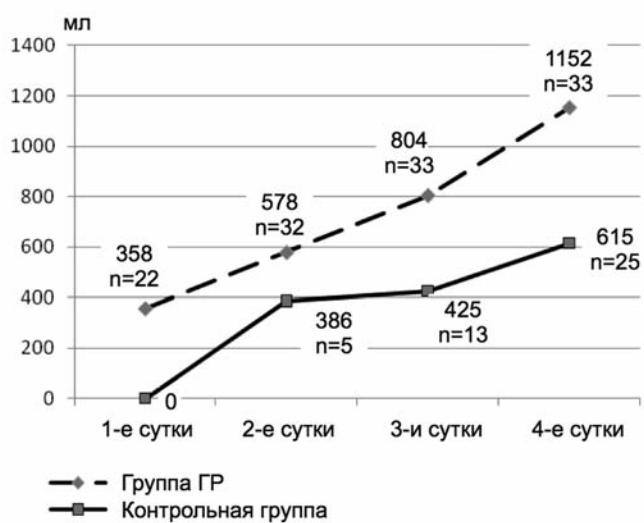


Рис. 3. Сроки начала и объемы усвоения энтерального питания изучаемых группах.



стигнуты целевые значения АД и диуреза, отчетливо возросла ScvO₂ и снизилась гиперлактатемия. За 6 ч средний показатель ScvO₂ достиг целевых значений, уровень лактата

снизился до нормы. В отношении отдельных больных через 30–60 мин после инфузии ГР АД восстановилось у 34 больных, ScvO₂ – у 11 из них, диурез – у 37 больных. К 6 ч

требуемые целевые значения показателей АД были отмечены у 36 больных, ScvO₂ – у 32 больных (у 8 продолжалось введение дофамина), а к 24 ч – еще у 2 больных (всего 34 больных, 5 из них – с инфузий дофамина), что отражено на рис. 2. У большинства больных продолжительность как гиперлактатемии на фоне артериальной гипотензии, так и гиперлактатемии при восстановленном АД – окклюзной гипоперfusionи не превышала 6 ч.

У 10 больных с внутрибрюшной гипертензией и АПД $45,1 \pm 2,84$ мм рт. ст. после 6 ч ЦНТ наблюдалось недостоверное снижение ВБД у большинства из них и достижение целевых значений АПД ($66,8 \pm 3,45$ мм рт. ст.) в основном за счет повышения АД. К концу исследования отмечалось дальнейшее снижение ВБД и повышение АПД, что привело к снижению ВБД на одну степень: у 6 больных с ВБД 1-й степени оно нормализовалась, у 4 больных со 2-й степенью оно снизилось до 1-й (рис. 1, б).

Восстановление всасывательной функции кишечника изучалось у 69 больных при проведении пробы на всасывание после стабилизации гемодинамики и ScvO₂ на уровне целевых значений. У 11 больных (5 в контрольной, 6 в группе ГР) с отрицательными результатами ЦНТ эта пробы также была отрицательной за 4 сут наблюдения. У всех 35 больных контрольной группы результаты пробы ко времени окончания 24-часовой терапии были отрицательными. На 2–3-и сутки пробы была положительной у 18 больных этой группы (рис. 3), 17 из которых достигли целевых значений сатурации за первые 6 ч терапии. На 4-е сутки пробы стала положительной еще у 8 больных контрольной группы. Это позволило начать энтеральное питание на 2–4-е сутки после ЦНТ 25 (62,5%) больным контрольной группы.

У больных группы ГР нормализация венозной сатурации явилась оптимизирующим фактором восстановления всасывательной функции кишечника и начала энтерального питания. В 1-е сутки (т.е. к окончанию ЦНТ) пробы на всасывание была положительной у 22 больных, которые за 1–6 ч ЦНТ восстановили венозную сатурацию. На 2-е сутки положительная пробы отмечалась еще у 10 больных. Это позволило большинству больных группы ГР начать энтеральное питание на 2-е сутки (см. рис. 3).

Проведенные исследования показывают, что постоперационная артериальная гипотензия у больных абдоминальным сепсисом, возникающая на фоне периоперационной интенсивной терапии, может сопровождаться выраженным нарушени-

ем кислородного баланса, гиперлактатемией, олигуреей/олигоанурией и гипоперфузией кишечника. В генезе такой гипотензии можно предполагать участие механизмов повышенной капиллярной проницаемости, эндогенной интоксикации, патологического перераспределения крови после операции в условиях системной воспалительной реакции с вазодилатацией и угнетением контракtilности миокарда под влиянием провоспалительных медиаторов. Хотя важность коррекции такой гипотензии не вызывает сомнений, вопрос о ее оптимальной стратегии не решен [1, 21]. При выборе инфузационной программы приходится учитывать объем и состав предшествующей инфузационной терапии (в наших исследованиях около 3200 мл), потребность в симпатомиметиках, а также величину ВБД. Стремление после абдоминальных операций поддерживать нормоволемию с нормальными гемодинамическими показателями не гарантирует восстановление кровотока в кишечнике из-за перераспределения его к печени и селезенке [22]. С другой стороны, избыточность инфузционной терапии – более 5 л растворов за 8–10 ч способствует капиллярной утечке и формированию интраабдоминальной гипертензии [20]. Практическую значимость в этих ситуациях приобретает тактика инфузционной терапии по коррекции интраабдоминальной гипертензии 2-й степени, для чего рекомендуется режим гиперволемии [23]. Несомненно, построение инфузционной терапии без учета вероятного распределения растворов по жидкостным секторам может способствовать отечности тканей и прогрессированию этой патологии.

В наших исследованиях ЦНТ на основе изоосмолярных растворов была эффективна в восстановлении целевых значений ЦВД, АД и диуреза за период 1–6 ч проведенной терапии. Однако восстановление ScvO_2 и нормализация гиперлактатемии достигались у большинства больных, как правило, после этого периода. Малообъемное восстановление гемодинамики позволило сократить время достижения целевых значений ScvO_2 до 6 ч, время нормализации гиперлактатемии и значительно уменьшить продолжительность окклюзной гипоперфузии по сравнению с ее продолжительностью в контрольной группе больных. Продолжительности как гиперлактатемии, так и окклюзной гипоперфузии свыше 12 ч придается значение прогностического фактора, повышающего количество осложнений и летальность хирургических больных [19,

24]. Сравнение водного баланса в обеих группах показало меньшие объемы вводимых растворов за 6 и 24 ч терапии и большие величины диуреза в группе ГР, т.е. тенденцию к рестриктивности терапии.

Показано, что абдоминальному сепсису обычно сопутствует интраабдоминальная гипертензия [25]. Присоединение артериальной гипотензии ведет к ее нарастанию и прогрессированию ишемии кишечника. Критическая величина АПД < 60 мм рт. ст. в значительной степени определяется состоянием гемодинамики с развитием гипотензии и является более значимым предиктором полиорганной недостаточности и исходов заболевания, чем ВБД [26]. По сравнению с инертностью восстановления АПД изотоническими растворами ГР достаточно быстро повышал АПД выше критических величин, снижая затем и ВБД. По нашему мнению, включение ГР в коррекцию АПД, особенно при интраабдоминальной гипертензии 2-й степени (16–20 мм рт. ст.), должно бы быть наиболее оптимальным, учитывая механизмы его действия. К сожалению, несмотря на рекомендации по использованию ГР [23] в терапии интраабдоминальной гипертензии, опыта его клинического применения весьма незначителен.

В интенсивной терапии сепсиса с синдромом кишечной недостаточности важное место занимает проблема раннего энтерального питания. Установлено, что интранутриентный приток нутриентов стимулирует поддержание жизнедеятельности энтероцитов, способствуя восстановлению функциональной активности кишечника и сохранности кишечного барьера [27, 28]. Условиями начала энтерального питания являются стабильность гемодинамики и восстановление всасывания нутриентов в кишечнике. Наши исследования показали значение ЦНТ с восстановленной ScvO_2 в готовности тонкого кишечника к усвоению нутриентов. Нормализация ScvO_2 сопровождалась восстановлением всасывательной функции кишечника и возможностью начала энтерального питания. В группе ГР оно начиналось у большинства больных на 2-е сутки в противоположность его началу на 4-е сутки у больных контрольной группы.

Заключение

ЦНТ постоперационной гипотензии у больных абдоминальным сепсисом изоосмолярными коллоидными и кристаллоидными растворами показала недостаточную эффективность в достижении за 6 ч целевых значений ScvO_2 , АПД, в норма-

лизации гиперлактатемии и снижение времени окклюзной гипоперфузии. Включение в стартовый этап терапии ГР хлорида натрия с коллоидом для малообъемного восстановления гемодинамики (small volume hypertonic resuscitation) позволило сократить время достижения целевых показателей, продолжительность гиперлактатемии и окклюзной гипоперфузии и в более ранние сроки начать энтеральное питание.

Литература

- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Перитонит. М: Литтерра, 2006.
- Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.* Crit Care Med 2008; 36 (1): 296–327.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345 (19): 1368–77.
- Мусаева Т.С., Забалотских И.Б. Ранняя инфузионно-трансфузионная терапия тяжелого сепсиса и септического шока (аналитический обзор литературы). Вестн. интенсив. терапии. 2009; 2: 28–39.
- Shab SK, Uray KS, Stewart RH et al. Resuscitation-Induced Intestinal Edema and Related Dysfunction: State of the Science. State of the Science. J Surg Res 2011; 166 (1): 120–30.
- Ball CG, Kirkpatrick AW, McBeth P. The secondary abdominal compartment syndrome: not just another post-traumatic complication. Can J Surg 2008; 51 (5): 399–405.
- Ragavan M, Murray H, Kellum J. Fluid resuscitation and Immunomodulation in the Critically ill. Intensive Care Med (Annual Update) 2006; p. 68–78.
- Bouchard J, Mehta RL. Fluid balance issues in the critically ill patient. Contrib Nephrol 2010; 164: 69–78.
- Brandt S, Regueira T, Bracht H et al. Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models. Crit Care 2009; 13 (6): R186.
- Strandvik GF. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. Anaesthesia 2009; 64: 990–1003.
- Vincenzi R, Cepeda IA, Pirani WM et al. Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. Am J Surg 2009; 198 (3): 407–14.
- Sibille CC, Chen SJ, Chen A. Therapeutic effects of hypertonic saline on peritonitis-induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats. Crit Care Med 2008; 36 (6): 1864–72.
- Poli-de-Figueiredo LF, Sannomiya P, Rocca-E-Silva M. Mechanisms of action of hypertonic saline resuscitation in severe sepsis and septic shock. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2006; 6 (2): 201–6.
- Radbakrishnan RS, Xue H, Moore-Olufemi SD et al. Hypertonic saline resuscitation prevents hydrostatically induced intestinal edema and ileus. Crit Care Med 2006; 34 (6): 1713–8.
- Zakaria R, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. Surgery 2006; 140 (4): 579–87.
- Vega D, Badami CD, Caputo FJ et al. The influence of the type of resuscitation fluid on gut injury and distant organ injury in a rat model of trauma/hemorrhagic shock. J Trauma 2008; 65 (2): 409–14.
- Жбанников П.С., Ганерт А.Н., Забусов А.В. Коррекция гемодинамики гипертоническим раствором хлорида натрия

- при критических состояниях. Общая реаниматология. 2007; 5–6: 179–82.
18. Жбанников П.С., Неронов Д.В., Михин Д.В. Малообъемная гипертоническая реанимация в подготовке больных к ранней энтеральной терапии. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2007; 3: 19–22.
19. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. Crit Care 2004; 8 (2): R60–5.
20. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.Ви др. Синдром интраабдоминальной гипертензии. Метод. рекомендации под ред. акад. В.С. Савельева. Новосибирск: Сибирский успех, 2008.
21. Болдт Й. Безопасность кровозамещителей: реже задаваемые вопросы. Актуальные вопросы инфузционной терапии и клинического питания. Сб. статей. М., 2010; с. 25–9.
22. Brägger LE, Beldi G, Beck M et al. Splanchnic vasoregulation after major abdominal surgery in pigs. World J Surg 2010; 34 (9): 2057–63.
23. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. Intensive Care Med 2007; 33 (6): 951–62.
24. Kjelland CB, Djogovic D. The Role of Serum Lactate in the Acute Care Setting. J Intensive Care Med 2010; 25 (5): 286–300.
25. Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Левчук А.Л. и др. Диагностика и лечение синдрома внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом. Инфекции в хирургии. 2010; 4: 36–8.
26. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the Assessment of intra-abdominal hypertension. J Trauma 2000; 49 (4): 621–6.
27. Попова Т.С., Шестopalов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М: М-Вести, 2002.
28. Moore-Olufemi SD, Padalecki J, Olufemi SE et al. Intestinal edema: effect of enteral feeding on motility and gene expression. J Surg Res 2009; 155 (2): 283–92.

Рецензия на статью «Малообъемное восстановление гемодинамики в целенаправленной терапии абдоминального сепсиса»

А.Л.Левит
РАО ГУЗ «СОКБ №1»

The review of article «Small volume resuscitation in goal directed therapy of abdominal sepsis»

A.L.Levit
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) является важнейшей и неотъемлемой частью интенсивного лечения больных с сепсисом. Основной задачей ИТТ считают быстрое восстановление объема циркулирующей крови, поддержание эффективного сердечного выброса и тканевой перфузии [1, 3, 4, 8, 9, 11, 17, 27, 29–31, 33, 36, 38].

Риск развития отека тканей при использовании растворов кристаллоидов и коллоидов явился причиной поиска альтернативных растворов для проведения интенсивной инфузионной терапии в начальной стадии шока. Использование гипертонических растворов натрия хлорида для лечения тяжелых стадий шока было впервые предложено в 1944 г. Дальнейшие исследования доказали возможность применения гипертонических растворов кристаллоидов при лечении травматического и геморрагического шока для быстрого восстановления объема циркулирующей крови. Этот метод получил название «малообъемной реанимации» и успешно применяется в настоящее время преимущественно на догоспитальном этапе.

Если о применении гипертонического раствора при геморрагическом шоке опубликовано в последнее десятилетие около 300 работ, то клинических наблюдений использования его при сепсисе и септическом шоке недостаточно [12, 13, 22]. Экспериментальные данные наряду с положительными гемодинамическими эффектами свидетельствуют также и в пользу противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов такой терапии [15, 23, 25, 26, 37]. Исследования септического шока в моделях на животных показали, что применение гипертонического раствора приводило к меньшему отеку легких и кишечника по сравнению с раствором Рингера [5–7, 10, 16, 28], снижению транслокации кишечных бактерий [32], а при сочетании с коллоидами – к улучшению мезентериального кровотока [14, 18–21, 24, 34]. Таким образом, становится очевидным необходимость изучения влияния гипертонического раствора хлорида натрия на течение полиорганной недостаточности при абдоминальном сепсисе.

Авторы представленной работы делают попытку оценить эффек-

тивность целенаправленной инфузионной терапии с включением в нее гипертонического солевого раствора у 80 больных абдоминальным сепсисом с синдромом кишечной недостаточности после оперативного вмешательства по поводу распространенного перитонита.

При анализе клинического материала возникает несколько вопросов, связанных с дизайном исследования. Изложенный материал не содержит данных по среднему возрасту пациентов, длительности госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, исходе, этиологии (нозология) и структуре перитонитов (первичные, вторичные, третичные), распределению по степени тяжести внутрибрюшной гипертензии внутри каждой из исследуемых групп. С учетом этих данных и того обстоятельства, что в одной группе дофамин использовался у 1/3 пациентов, а в другой группе – у 2/3, не представляется возможным понять, насколько сравнимы эти группы между собой.

Необходимо уточнить, как формировались группы и по какому принципу выбирался для пациента

тот или иной вид инфузионной терапии. Не указан объем (в мл/кг) и качественный состав предоперационной и интраоперационной инфузионной терапии в исследуемых группах.

В статье имеются явные неточности в изложении материала:

- у всех больных в 1-е сутки после операции диагностирован «абдоминальный сепсис» (из текста не ясно, был ли сепсис до операции);
- II стадия кишечной недостаточности была отмечена у всех 80 больных, при этом внутрибрюшная гипертензия 1–2-й степени выявлена только у 18 больных;
- авторы пишут о «неустойчивости гемодинамики с развитием артериальной гипотензии, рефрактерной к проводимой терапии», у всех 80 пациентов в 1-е сутки после операции. Согласно критериям (R.Bone, 1992) речь идет о рефрактерном септическом шоке. Однако приводимая доза дофамина (7–9 мкг/кг/мин) не свидетельствует о рефрактерности шока.

В качестве показателей тканевой перфузии как одной из конечных точек приложения инфузионной терапии авторами справедливо выбраны уровень лактата и показатель ScvO₂. В статье не обсуждаются показатели доставки и потребления кислорода как критерии эффективности проводимой инфузионной терапии.

Следует указать авторам, что Нутрикомп Диабет не содержит пищевых волокон.

В разделе «Результаты и обсуждение» приводятся ранее опубликованные данные (http://it-medical.ru/index.php?option=com_mtree&task=viewlink&link_id=153&Itemid=33/) Малообъемная гипертоническая реанимация в подготовке больных к ранней энтеральной терапии. П.С.Жбанников, Д.В.Неронов, Д.В.Михин, А.Н.Ганерт. Медицинская академия, Ярославль, большница СМП, Владимир, 2007), полностью совпадающие с представленными в настоящей статье по группе с использованием гиперосмолярного солевого раствора, несмотря на то что количество пациентов увеличилось с 29 до 40. Данное обстоятельство ограничивает наши возможности обсуждения полученных результатов.

Тем не менее тема, поднятая авторами в статье, является чрезвычайно интересной и актуальной, заслуживающей дальнейшего изучения, особенно у пациентов с сепсисом.

Список использованной литературы

1. Alam HB, Sun L, Ruff P, Austin B, Burris D, Rhee P. E- and P-selectin expression depends on the resuscitation fluid used in hemorrhaged rats. *J Surg Res* 2000; 94 (2): 145–52.
2. Anil Singh, MD; Brian W.Carlin, MD; Daniel Shade, MD; Peter D.Kaplan, MD. The Use of Hypertonic Saline for Fluid Resuscitation in Sepsis: A Review. *Crit Care Nurs Q* 2009; 32 (1): 10–3.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidecker J, Clermont G, Carillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29 (7): 1303–10. Comment in: *Crit Care Med* 2001; 29 (7): 1652–4.
4. Brito MVH, Nigro AJT, Montero EFS et al. Viabilidade celular da mucosa do intestino delgado de ratos, após correção de choque hipovolêmico com solução de NaCl 7,5 por cento. *Acta Cir Bras* 2003; 18 (4): 326–31.
5. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997; 42 (4): 602–6.
6. Cruz RJ Jr, Yada-Langui MM, de Figueiredo LF et al. The synergistic effects of pentoxyfylline on systemic and regional perfusion after hemorrhage and hypertonic resuscitation. *Anesth Analg* 2006; 102 (5): 1518–24.
7. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E et al. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma hemorrhagic shock. *Shock* 2003; 19 (4): 328–33.
8. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (3): 858–73; Review. Erratum in: *Crit Care Med* 2004; 32 (6): 1448. Correction of dosage error in text. *Crit Care Med* 2004; 32 (10): 2169–70.
9. Fang Zhi Xun, Yu Feng Li, Xiao Qing Zhou et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 50.
10. Fernandes TR, Pontieri V, Moretti AI et al. Hypertonic saline solution increases the expression of heat shock protein 70 and improves lung inflammation early after reperfusion in a rodent model of controlled hemorrhage. *Shock* 2007; 27 (2): 172–8.
11. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 2078–86. Comment in: *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 1956–8.
12. Friedman1 Gilberto, Francisco Garcia Soriano, Ester Correia Sarmento Rios. Sepsis volume reposition with hypertonic saline solution. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20 (3): 267–77.
13. Gallardo Garrido Alejandra del Pilar, Ruy Jorge Cruz Junior, Luiz Francisco Poli de Figueiredo and Mauricio Rocba e Silva. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. *Critical Care* 2006; 10: R62.
14. Garrido Adel P, Cruz Junior RJ, Poli de Figueiredo LF, Rocha e Silva M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. *Crit Care* 2006; 10 (2): R62.
15. Hannemann L, Reinhart K, Korell R et al. Hypertonic saline in stabilized hypodynamic sepsis. *Shock* 1996; 5 (2): 130–4.
16. Horton JW, Maass DL, White DJ. Hypertonic saline dextran after burn injury decreases inflammatory cytokine responses to subsequent pneumonia-related sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 (4): H1642–50.
17. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993; 9 (2): 313–33.
18. Ing RD, Nazeeri MN, Zeldes S, Dulchavsky SA, Diebel LN. Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am Surg* 1994; 60 (7): 505–7.
19. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res* 1990; 49 (6): 493–503.
20. Luykpaert P, Vincent JL, Domb M et al. Fluid resuscitation with hypertonic saline in endotoxic shock. *Circ Shock* 1986; 20 (4): 311–20.
21. Maciel F, Mook M, Zhang H, Vincent JL. Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock* 1998; 9 (1): 33–9.
22. Mann Oliver, Jussif Kaifi, Christian Bloeckle et al. Therapeutic Small-Volume Resuscitation Preserves Pancreatic Microcirculation in Acute Experimental Pancreatitis of Graded Severity in Rats. *Pancreatology* 2009; 9: 652–61.
23. Muller L, Lefrant JY, Jaber S et al. Short term effects of hypertonic saline during severe sepsis and septic shock. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23 (6): 575–80.
24. Of Y, Aneman A, Svensson M et al. Hypertonic saline dextran improves intestinal perfusion and survival in porcine endotoxin shock. *Crit Care Med* 2000; 28 (8): 2843–50.
25. Oliveira RP, Velasco I, Soriano F, Friedman G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002; 6 (5): 418–23. Comment in: *Crit Care* 2002; 6 (5): 397–8.
26. Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, Moraes RS, Friedman G. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28 (11): 1574–81.
27. Parkins WM, Perlmutt JH, Vars HM. Evaluation crystalloid solutions in hemorrhaged dogs. *Am J Physiol* 1952; 170 (2): 351–6.
28. Powers KA, Zurawski J, Szasz K et al. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock prevents alveolar macrophage activation by preventing systemic oxidative stress due to gut ischemia/reperfusion. *Surgery* 2005; 137 (1): 66–74.
29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1368–77.
30. Rhee P, Burris D, Kaufmann C et al. Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998; 44 (2): 313–9.
31. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC et al; Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8 (4): R251–60. Comment in: *Crit Care* 2004; 8 (4): 222–6.
32. Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z et al. Hypertonic saline improves intestinal mucosal barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2002; 17 (6): 496–501.
33. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 1961; 154: 803–10.
34. Somell A, Sollevi A, Suneson A et al. Beneficial effects of hypertonic saline/dextran on early survival in porcine endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49 (8): 1124–34.
35. Vincent JL, Van der Linden P. Septic shock: particular type of acute circulatory failure. *Crit Care Med* 1990; 18 (1 Pt 2): S70–4; Wolmann A, Hamann L, Ulmer AJ et al. Molecular mechanisms of sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 333 (1): 2–10.
36. Vincent JL. Traitement du choc circulatoire. In: Vincent JL, editor. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence*. Ed. 2a. Paris: Springer Verlag, 2005; p. 177–84.
37. Wade CE. Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002; 6 (5): 397–8. Comment on: *Crit Care* 2002; 6 (5): 418–23.
38. Wolmann A, Hamann L, Ulmer AJ et al. Molecular mechanisms of sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 333 (1): 2–10.

Ампициллин с сульбактамом – возможности успешного лечения хирургической инфекции

Л.А.Блатун, Р.П.Терехова, А.О.Жуков, А.А.Печетов, А.П.Иванов,

А.А.Ушаков, Н.Г.Аскеров

ФГУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Установлено, что *Acinetobacter spp.*, продуцирующие БЛРС в 74,4% случаев, чувствительны к ампициллину с сульбактамом. Представлен опыт в/в применения препарата Ампид (ампициллин/сульбактам) фирмы «Мустафа Невзат Илач Санай АШ» (Турция) с лечебной целью у 30 больных с хирургической инфекцией и с профилактической целью у 25 больных на этапе выполнения реконструктивно-восстановительных пластических операций. Для местного лечения ран использовали раствор и гель Пронтосана, 0,1 и 0,2%; раствор лавасепта, мазь стелланин – ПЭГ 3%. Выявлена 100% клиническая и 80% бактериологическая эффективность комплексного лечения больных с хирургической инфекцией.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, резистентность микроорганизмов, β -лактамазы расширенного спектра действия, ампициллин/сульбактам, мазь стелланин ПЭГ – 3%, пронтосан, лавасепт.

Ampicillin/sulbactam – possibility of successful treatment of the surgical infection

L.A.Blatun, R.P.Terekhova, A.O.Zhukov, A.A.Pechetov, A.P.Ivanov, A.A.Ushakov, N.G.Askerov
The A.V.Vishnevsky institute of surgery of the Russian academy of medical sciences

Summary. It is established that *Acinetobacter spp.* producing BLRS in 74,4% of cases are sensitive to ampicilli/sulbactam. The experience of the application is represented i/v of Ampisid (ampicillin/sulbactam) of firm «Mustafa Nevzat Ilach Sanai A.SH» (Turkey) with the therapeutic purpose in 30 patients with the surgical infection and the preventive purpose in 25 patients in the stage of fulfillment reconstructive reducing plastic operations. For the local treatment of wounds were used the solution and the gel of pronotosan, 0,1, 0,2% the solution of lavasept, the ointment of stellanin-PEG 3% Is revealed 100% clinical and 80% bacteriological effectiveness of the complex treatment of patients with the surgical infection.

Key words: surgical infection, the resistance of microorganisms, β -lactamases of the extended spectrum of action, ampicillin/sulbactam, stellanin – PEG – 3% ointment, lavasept 0,1, 0,2%.

Сведения об авторах:

Блатун Леонид Александрович – канд. мед. наук; **Терехова Раиса Петровна** – канд. мед. наук;

Жуков Андрей Олегович – д-р мед. наук; **Печетов Алексей Александрович** – канд. мед. наук;

Иванов Александр Павлович – канд. мед. наук; **Ушаков Александр Александрович** – врач;

Аскеров Нури Гусейнович – канд. мед. наук

В комплексном лечении хирургической инфекции этиотропная антибактериальная химиотерапия занимает ведущее место. Несмотря на кажущееся обилие новых групп антибактериальных препаратов, многие из которых, к сожалению, чрезвычайно дороги, β -лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, моно-бактамы) по праву можно считать препаратами спасения практически всех групп больных с различными инфекционными заболеваниями, что обусловлено широким спектром их антимикробной активности, хорошими фармакокинетическими свойствами, низкой токсичностью, хорошей переносимостью. Благодаря появлению первого β -лактамного антибиотика пенициллина в годы Великой Отечественной войны удалось спасти жизни тысяч раненых. Сегодня в широкую практику внедрено множество β -лактамных антибиотиков. Но, к сожалению, в результате на-

блудающегося в последние годы стремительного процесса формирования устойчивости микроорганизмов традиционные антибиотики утрачивают свою первоначальную эффективность. Наиболее частый механизм устойчивости микроорганизмов – их способность вырабатывать специальные энзимы (β -лактамазы расширенного спектра действия – БЛРС, раскрывающие β -лактамное кольцо антибиотика, что приводит к утрате активности препарата. Процесс выработывания β -лактамаз наиболее опасен для больных, получающих антибактериальную терапию по жизненным показаниям.

Как известно, в основном используют два основных метода борьбы с резистентностью микробов, обусловленной выработкой β -лактамаз. Прежде всего это синтез β -лактамных антибиотиков, не поддающихся инактивации энзимами (оксациллин, диклоксациллин, цефотетан, цефокситин, имипенем, меропенем).

Более перспективным способом преодоления синтеза β -лактамаз стало создание комбинированных препаратов, состоящих из антибиотика (пенициллины, цефалоспорины) и ингибиторов β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам).

Комбинации β -лактамных антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз могут стать возможной альтернативой цефалоспоринам III–IV поколения, поскольку БЛРС обычно чувствительны к действию ингибиторов [1].

Клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам, «суицидные» ингибиторы β -лактамаз с различными β -лактамными антибиотиками (амоксициллином, тикарциллином, ампциллином, цефоперазоном, пиперациллином) значительно повысили эффективность борьбы с основными возбудителями хирургических инфекций, таких, например, как стафилококк, группа *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Bacteroides* spp., *Acinetobacter* spp., *H. influenzae* и др.

Эти комбинации показывают высокую клиническую и бактериологическую эффективность даже в случаях выявления мультирезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii*. Так, например, в сравнительном исследовании лечения больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной *Acinetobacter* spp., эффективность в группе ампициллин/сульбактама составила 93%, а в группе пролеченных комбинацией имипенем/целастин – 83% ($p>0.05$) [2].

В другом исследовании при лечении больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной *Acinetobacter baumannii*, у 13 больных был использован ампициллин/сульбактам в дозе 27 г/сут и в группе сравнения в 15 случаях назначали коллистин в дозе 24 млн внутривенно. Было выявлено, что коллистин и высокая доза ампициллин/сульбактама сравнительно безопасны и высокоэффективны при лечении больных с критическим течением вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *A. baumannii* [3].

В более ранних исследованиях клиническая эффективность ампициллин/сульбактама при лечении 30 больных с послеоперативной

гнойной инфекцией составила 93% [4].

При лечении 49 пожилых больных с пневмонией в сравнительном исследовании эффективности в течение 10 сут использовали ампициллин/сульбактам в дозе 6 г, а в группе сравнения – цефамандол, 4 г. Выздоровление в основной группе достигнуто у 96,2%, элиминация возбудителя – у 92,3%, побочные эффекты отмечены в 11% случаев, в группе сравнения выздоровление выявлено у 87%, элиминация возбудителей – у 65,2%, а побочные эффекты – у 26% [5].

M.Grayson и соавт. [6], используя при лечении больных с синдромом диабетической стопы ампициллин/сульбактам в дозе 12 г у 48 больных в течение 13 сут или имипенем/циластин в дозе 2 г также у 48 больных в течение 15 сут, получили практически одинаково высокую клиническую эффективность – 81 и 85% соответственно. Бактериологическая эффективность в этом исследовании составила 90,9% у больных, пролеченных ампициллин/сульбактамом, и 87,2% – имипенем/циластином.

J.Menzel и соавт. [7] в сравнительном исследовании ампициллин/сульбактама в дозе 3 г, цефокситина в

дозе 2 г, пиперациллин/метронидазола в дозе 4,5 г, назначаемых для профилактики инфекционных осложнений при операциях на толстой и прямой кишке, у 405 больных выявили частоту послеоперационной раневой инфекции в 7,95 и 8,75% соответственно.

В настоящем исследовании оценивали клиническую и бактериологическую эффективность последовательного применения препарата Амписид внутривенно (в/в) (амициллин/сульбактам) фирмы «Мустафа Невзат Илач Санай А.Ш.» (Турция).

Материалы и методы

Амписид (амициллин/сульбактам) фирмы «Мустафа Невзат Илач Санай А.Ш.» (Турция) использовали с лечебной и профилактической целями.

Показания к применению Амписида у хирургических больных различных клинических групп представлены в табл. 1.

Основную группу составили 30 больных с раневой инфекцией, у которых интенсивная антимикробная терапия была направлена на быстрое купирование острого гнойного процесса и его осложнений в органах дыхания, мочевыводящей системе. Гнойный процесс



АМПИСИД

амициллин/сульбактам

Asfarma
International Pharma Marketing



- ✓ **Антибактериальный препарат широкого спектра действия**
- ✓ **Выраженное антианаэробное действие**
- ✓ **Высоко эффективен для лечения хирургических инфекций различной этиологии**
- ✓ **Основной подход к переоперационной профилактике**
- ✓ **Высокая чувствительность к большинству госпитальных возбудителей, в том числе *Acinetobacter baumannii***



Таблица 1. Показания к применению Ампидида у хирургических больных

Клинические группы	Число больных
С лечебной целью	
Послеоперационные гнойные раны кожи и мягких тканей	6
Трофические язвы венозной или артериальной этиологии с острым гноином процессом	7
Острые гнойные заболевания кожи и мягких тканей	1
Синдром диабетической стопы	5
Хронический посттравматический и послеоперационный остеомиелит с гнойными ранами кожи и мягких тканей	11
Всего	30
С профилактической целью	
Хронический послеоперационный стерноМедиастинит, гранулирующие раны грудины. Этап пластики раны	8
Хронический посттравматический остеомиелит костей нижних конечностей. Этап костно-пластика реконструктивных операций	6
Обширные венозные трофические язвы конечностей. Этап пластического закрытия обширных дефектов кожи	7
Синдром диабетической стопы. Этап пластического закрытия раны местными тканями	4
Всего	25

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у больных с раневой инфекцией

Сопутствующие заболевания	Число случаев
Обострение хронического бронхита	3
Пневмония	4
Хронический пиелонефрит в стадии обострения	3
Хроническая венозная недостаточность	7
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения	4
Сахарный диабет	5
Артериальная гипертензия	8
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	3

(до хирургической обработки) протекал с выраженной клиникой интоксикации, высокой степенью обсемененности раневой поверхности резистентными штаммами микрофлоры (106–108 микробных тел на 1 г ткани).

Как правило, все больные имели длительный анамнез заболевания. Многие были неоднократно оперированы ввиду частых рецидивов заболевания. Это относится прежде всего к больным с трофическими язвами венозной или артериальной этиологии, синдромом диабетической стопы и хроническим посттравматическим и послеоперационным остеомиелитом длинных трубчатых костей, послеоперационным стерноМедиастинитом.

Так, например, 4 пациентов с остеомиелитом грудины и ребер, с медиастинитом, множественными гнойными свищами грудной стенки после аортокоронарного шунтирования до перевода в Институт перенесли от 2 до 6 операций.

У ряда больных были выявлены сопутствующие заболевания (табл. 2), требующие проведения необходимой терапии.

С лечебной целью Ампидид в/в по 3 г/сут назначали всем больным сразу после хирургической обра-

ботки гнойного очага. В 6 наблюдениях при выявлении ассоциации аэробных и анаэробных микрорганизмов дополнительно назначали в/в метронидазол 1,5 г/сут. С учетом длительности течения инфекционного процесса и предыдущих курсов системной антибактериальной терапии всем больным с профилактической целью назначали противогрибковые препараты (интраконазол, флуконазол).

У 16 больных лечение Ампидидом продолжалось 10 сут, у 2 больных – 14 сут и у 12 лечение было окончено после 7 сут.

Вторую группу составили 25 больных, которым препарат вводили профилактически за 1 ч перед операцией с целью предупреждения развития гнойных осложнений в послеоперационном периоде на этапе выполнения различных реконструктивно-восстановительных операций на костях, с хроническим послеоперационным стерноМедиастинитом, обширными трофическими язвами и синдромом диабетической стопы. Этим больным Ампидид назначали по 3 г/сут на протяжении 3–5 дней. У 8 больных с хроническим послеоперационным стерноМедиастинитом, гранулирующими ранами передней груд-

ной стенки на этапе пластического закрытия ран местными тканями дозу увеличивали до 6 г/сут, и лечение продолжалось в течение 7–10 сут. Выбор суточной дозы препарата и длительности курса лечения напрямую зависели от объема и длительности оперативного вмешательства, длительности ИВЛ, катетеризации мочевого пузыря, дренирования послеоперационной раны, пребывания больного в отделении интенсивной терапии после операции. Кроме того, учитывались данные бактериологических исследований интраоперационного материала (ткани глубоких отделов раны), а также результаты контрольных бактериологических исследований отделяемого по дренажам. Системную антибактериальную терапию Ампидидом прекращали при отчетливой положительной клинической динамике раневого процесса, отсутствии роста микрофлоры в контрольных бактериологических исследованиях.

Во всех случаях началу лечения исследуемым препаратом предшествовало клинико-лабораторное обследование больных.

До начала лечения, а также после отмены препарата (по возможности) выполнялись бактериологические исследования биоптатов ран на наличие микрофлоры.

Чувствительность микроорганизмов к Ампидиду определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона. Чувствительными считали штаммы с зоной задержки роста более 15 мм. Промежуточной чувствительностью считалась зона задержки 12–14 мм, и устойчивыми штаммами были микроорганизмы с зоной задержки менее 11 мм.

В каждой клинической группе после хирургической обработки гнойного очага, тщательного раскрытия карманов, удаления свободно лежащих некротизированных тканей проводилась обработка раневой поверхности 3% раствором перекиси водорода, 0,1 или 0,2% раствором лавасента.

С учетом остроты гнойного процесса выбирали препарат для местного медикаментозного лечения раны. Так, при обильном количестве гнойного отделяемого и выраженным отеке тканей раны использовали повязки с мазями на водорастворимой основе (левомеколь 5%, диоксидиновая мазь, мазь стеллан – ПЭГ 3%), а при отсутствии клиники острого гнойного процесса перевязки ежедневно выполнялись с 1% раствором йодопирона.

При длительном вялотекущем гнойно-воспалительном процессе (тrophические венозные язвы, хро-

Таблица 3. Частота выделения микробов, продуцирующих БЛРС, и чувствительность к Ампидику

Микрофлора, продуцирующая БЛРС	%	Чувствительность к Ампидику, %
<i>P. aeruginosa</i>	54,7	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	70	74,4
<i>K. pneumoniae</i>	76,6	42
<i>E. coli</i>	34,4	63,9
<i>Enterobacter</i> spp.	45,5	50

нический остеомиелит и др.), когда можно было предполагать, что сформировался очаг микробных биопленок, в комплексном местном лечении на этапе подготовки раны к пластическому закрытию использовали раствор, а затем гель Пронтосан. В процессе лечения и по окончании лечения Ампидидом проводили оценку клинической и бактериологической его эффективности.

Критерии клинической эффективности:

- излечение (исчезновение всех исходных симптомов заболевания);
- улучшение (частичное исчезновение исходных симптомов заболевания);
- отсутствие эффекта (сохранение всех исходных симптомов заболевания).

Лечение считалось эффективным при излечении или улучшении течения раневого процесса, переходе его из 1-й во 2-ю фазу.

Критерии бактериологической эффективности:

- элиминация (исчезновение первичного возбудителя после лечения или невозможность получения материала для контрольного исследования в связи с заживлением раны);
- частичная элиминация (исчезновение одного возбудителя из первоначальной ассоциации нескольких микроорганизмов);
- рецидив (исчезновение первичного возбудителя с последующим его выделением);
- элиминация с суперинфекцией (исчезновение первичного возбудителя и выявление нового микроорганизма);
- персистенция (сохранение первичного возбудителя в процессе и по окончании лечения).

Положительным результатом считали случаи полной или частичной элиминации микроорганизма, а также элиминации с суперинфекцией.

Результаты исследований

Включение в комплексное лечение препарата Ампидида у всех больных позволило в короткий срок добиться ликвидации острого гнойного процесса. На 3–5-е сутки

отчетливо регрессировали признаки тяжелой интоксикации, температура тела больных снижалась до нормальных цифр, нормализовались показатели периферической крови, исчезал сдвиг формулы крови влево, снижалась СОЭ. К концу 1-й недели лечения также исчезали признаки инфекционного процесса в мочевыводящей (3 больных) и бронхолегочной системе (7 больных).

К окончанию лечения исчезали отек, гиперемия тканей, окружающих рану. Слабая их отечность сохранялась у 6 больных с обширными трофическими язвами и тяжелым течением венозной недостаточности и у 2 больных с синдромом диабетической стопы. Практически во всех случаях к концу 7–10-дневного курса лечения Ампидидом в ранах появлялись грануляции, хорошо определялся рост краевого эпителия.

Послеоперационный период у больных, получавших Ампидид с профилактической целью, протекал без каких-либо осложнений, а клиническая эффективность при в/в введении составила 100%. Переносимость Ампидида во всех случаях была хорошей, аллергических реакций не наблюдалось. Отрицательной динамики в клиническом, биохимическом анализе крови, а также в моче не было выявлено ни в одном случае.

Бактериологическая оценка

Началу клинических исследований препарата предшествовали исследования частоты выявления штаммов микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, и чувствительности этих микроорганизмов к Ампидиду. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наибольшая активность Ампидида среди БЛРС микробов выявлена в отношении *Acinetobacter* spp. и *E. coli*. Пограничная активность выявлена у *Enterobacter* spp. и *K. pneumoniae*.

В клинической группе в процессе изучения антибактериальной активности Ампидида было выделено 64 штамма грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

В монокультуре микробы были выделены в 14 наблюдениях, что составило 21,5% от числа выделен-

ных штаммов. Это показывает, что при инфекциях кожи и мягких тканей микроорганизмы чаще выделяются в ассоциациях.

До лечения из ран были выделены следующие виды ассоциаций:

- *K. pneumoniae* + *E. coli* (1);
- *S. epidermidis* + *P. melaninogenica* + *B. fragilis* (2);
- *S. aureus* + *B. fragilis* (1);
- *Acinetobacter lwoffii* + *P. aeruginosa* + *E. epidermidis* + *P. melaninogenica* + *B. fragilis* (1);
- *S. epidermidis* + *Streptococcus* spp. (1);
- *S. aureus* + *E. coli* (1);
- *S. aureus* + *S. epidermidis* (2);
- *S. aureus* + *P. melaninogenica* (1);
- *S. aureus* + *Acinetobacter lwoffii* (1);
- *S. epidermidis* + *E. faecalis* + *B. fragilis* (1);
- *S. epidermidis* + *M. morganii* (1);
- *Streptococcus* spp. + *E. coli* (1).

Из представленного материала видно, что состав ассоциаций был вариабельным, количество ассоциантов составляло от 2 до 5. Наиболее часто ассоциации выявлялись в группе больных с синдромом диабетической стопы и обширными трофическими язвами.

Штаммов, продуцирующих β-лактамазу, было выделено 10. Сюда вошли 4 штамма *S. aureus*, 3 – *P. aeruginosa*, 2 – *Acinetobacter lwoffii* и 1 – *E. coli*. Необходимо отметить, что выделенные штаммы *E. coli*, *Acinetobacter lwoffii* были высокочувствительны к Ампидиду. В 4 случаях обнаружения в интраоперационном материале *P. aeruginosa* дополнительно назначали нетилмицин 400 мг/сут в течение 5–7 дней.

Небольшое количество выделенных штаммов грамотрицательных бактерий не позволило объективно оценить активность Ампидида, хотя выделенные 2 штамма *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii* обладали высокой чувствительностью к препарату.

Проведенный анализ активности Ампидида показал, что полная элиминация возбудителя произошла в 20 случаях (73,3%), частичная – в 1 (3,3%), элиминация с суперинфекцией также в 1 случае (3,3%).

В контрольных посевах раневого отделяемого к концу 1-й недели лечения количество микробов снижалось до 10^1 – 10^3 микробных тел на 1 г ткани, что позволяло планировать следующий этап хирургического лечения раневого процесса (наложение на рану ранних вто-

ричных швов, аутодермопластику свободным расщепленным кожным лоскутом или пластику раны местными тканями).

Персистенция возбудителя наблюдалась у 6 больных, при этом следует отметить, что 4 из них находились в отделении с диагнозом «синдром диабетической стопы», 1 большая – с обширной трофической язвой, 1 большая – с обширной послеоперационной раной передней брюшной стенки.

Бактериологическая эффективность в группе больных, получавших Ампидид с лечебной целью, составила 80%.

Заключение

Таким образом, Ампидид высокоэффективен для лечения осложненных форм раневой инфекции и в случаях обнаружения микробов, продуцирующих БЛРС. Ампидид можно рассматривать как препарат

выбора при обнаружении в ранах мультирезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. Препарат можно использовать в комплексном лечении больных с бактериуреей, сопутствующей пневмонией, обострением хронического бронхита. Ампидид показывает высокую клиническую эффективность при назначении у больных с профилактической целью на этапе выполнения реконструктивно-восстановительных и пластических этапов лечения ран.

Литература

1. Эйтдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2005; 7 (4): 323–36.
2. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1425–30.
3. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthakaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Infect 2008; 56 (6): 432–6.
4. Богомолова Н.С., Бронская Л.К. Комбинированный препарат ампициллин, сульбактам (уназин) в многопрофильной хирургической клинике. Антибиотики и химиотерапия. 1991; 36: 6: 15–8.
5. Berk SL, Musgrave T, Kalbfleisch J, Hatcher EA. A comparison of ampicillin/sulbactam with cefamandole in the treatment of bacterial pneumonia in the elderly. Infect Med 1993; 10: 29–38.
6. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. Clin Infect Dis 1994; 18: 683–93.
7. Menzel J, Bauer J, von Pritzbuer E, Klempa J. Perioperative use of ampicillin/sulbactam, cefoxitin and piperacillin/metronidazole in elective colon and rectum surgery: a prospective and randomized quality control study in 422 patients. Int J Antimicrob Agents 1996; 6: 79–82.

Антибактериальная терапия пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких: путь от национальных рекомендаций до применения в отделении

В.Б.Белобородов

Кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Резюме. Статья посвящена проблеме адаптации национальных рекомендаций по лечению нозокомиальной пневмонии к условиям конкретного лечебно-профилактического учреждения. Представлены основные составляющие программы оптимизации применения антибиотиков в стационаре. Показана важная роль изучения данных локального мониторинга нозокомиальной флоры, определения минимальной подавляющей концентрации антибиотиков для выбора правильной дозы и периодов введения препаратов для достижения максимальной бактерицидной активности антибиотиков при лечении инфекций, вызванных резистентной флорой. Представлено фармакодинамическое обоснование коррекции режимов основных классов антибиотиков (аминогликозидов, фторхинолонов и β-лактамов), в том числе обоснование эффективности режимов продленной инфузии антибиотиков, на примере меропенема.

Ключевые слова: антибиотики, антибактериальная терапия, нозокомиальные инфекции, оптимизация фармакодинамических показателей, меропенем.

Antibacterial therapy for mechanical ventilation-associated pneumonia: a path from national recommendations to use at a department

V.B.Beloborodov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Summary. The paper deals with the adaptation of national guidelines for the treatment of nosocomial pneumonias to the conditions of a specific therapeutic-and-prophylactic institution. It gives the main components of a program to optimize antibiotic use at hospital. It also shows the important role of studying the local monitoring data on nosocomial flora and determining the minimum inhibitory concentration of antibiotics to choose their correct dose and the time of their administration in order to achieve their maximum bactericidal activity in the treatment of infections caused by resistant microorganisms. The paper provides a pharmacodynamic rationale for correcting the regimens of the main classes of antibiotics (aminoglycosides, fluoroquinolones, and beta-lactams), including a rationale for the efficiency of continuous antibiotic infusion regimens, by using meropenem as an example.

Key words: antibiotics, antibacterial therapy, nosocomial infections, optimization of pharmacodynamic parameters, meropenem.

Сведения об авторах

Белобородов Владимир Борисович – проф. каф. инфекционных болезней РМАПО

Введение

Проблема лечения инфекций становится все более актуальной. Эти проблемы широко обсуждаются в медицинской среде, и за последние 3 года в Российской Федерации вышли национальные рекомендации, посвященные лечению нозокомиальной пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей, абдоминальных инфекций [1, 2, 3]. Все эти рекомендации были приняты на согласительной основе и отражают современное состояние этих актуальных инфекционных проблем. Не уменьшая значения национальных рекомендаций, нужно отметить, что они являются важным методическим документом, отражающим общие тенденции развития указанных проблем, объединяют основные принципы диагностики и лечения конкретных инфекций. Однако клиническая практика является еще более широкой и разнообразной, требует адаптации общих рекомендаций к конкретным клиническим проблемам. Поэтому для национальных рекомендаций требуется система их внедрения в клиническую практику, направленная на повышение уровня подготовки медицинского персонала (врачи и медицинские сестры), совершенствование административного и организационного управления (главные врачи, клинические фармакологи), лабораторной службы (сотрудники микробиологических лабораторий), органов медицинского страхования и ряда государственных служб, обеспечивающих их материальное обеспечение.

Нозокомиальная пневмония

Нозокомиальные инфекции являются важной и наиболее сложной проблемой медицины с точки зрения организации, диагностики и лечения. Среди всех нозокомиальных инфекций нозокомиальная пневмония, в том числе связанная с проведением искусственной вентиляции легких (НПивл), занимает второе место по частоте и первое – по летальности. НПивл определяется как пневмония, возникающая у пациента с продолжительностью ИВЛ не менее 48 ч или развивающаяся в течение менее чем 48 ч после экстубации [1, 4]. Этот вид пневмонии развивается у 9–27% пациентов с интубацией трахеи и является одним из наиболее частых показаний к применению антибиотиков (АБ) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Предполагается, что атрибутивная летальность поздней НПивл (≥ 5 сут госпитализации) у пациентов ОРИТ составляет 33–60% и связана, в том числе, с возбудителями, ха-

рактеризующимися устойчивостью к обычно применяемым АБ [6, 7]. Дополнительно к этому каждый случай такой пневмонии увеличивает продолжительность пребывания в стационаре на 7–9 сут и существенно повышает затраты на лечение [5, 6]. Высокая летальность и значительные материальные затраты стимулируют разработку профилактических мер, которые могли бы повысить безопасность и улучшить результаты лечения, однако к настоящему времени становится ясной низкая эффективность современных методов профилактики НПивл. Поэтому оптимизация антибактериальной терапии (АБТ) остается актуальной задачей.

Задачей АБТ является подавление возбудителя, который выявляется с помощью микробиологического исследования в образцах мокроты трахеального аспираата или более глубоких отделов (бронхоальвеолярный лаваж, защищенные щетки) дыхательных путей, и определение его чувствительности к АБ. Результаты микробиологического исследования могут быть получены только через 48–72 ч после забора образца, поэтому эмпирическая АБТ начинается сразу после диагностики НПивл [8–10]. Разнообразие возбудителей нозокомиальной инфекции приводит к необходимости применения в эмпирическом режиме АБ, активных против актуальных возбудителей и способных преодолевать основные механизмы резистентности госпитальной флоры [1].

Наличие национальных рекомендаций по лечению НПивл не исключает необходимости определения порядка их практического применения в конкретном лечебном учреждении или определенном отделении. Поэтому возникает необходимость в уточнении этиологии инфекций по данным локального мониторинга флоры и ее чувствительности для планирования и разработки конкретных режимов эмпирической АБТ, проведения дескальзации, оптимизации фармакодинамики в отношении актуальных штаммов резистентной нозокомиальной флоры, разработки стандартных программ эмпирической АБТ.

Микробиологические данные как основа эмпирической АБТ

Этиология НПивл

Имеется несколько актуальных бактерий – возбудителей НПивл, грибы и вирусы имеют существенно менее важное значение. Наибольший интерес представляют собой аэробные грамотрицательные микроорганизмы – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) и грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). Существенно реже возбудителями пневмонии могут быть представители флоры, колонизующие полость рта и глотки (зеленящие стрептококки, коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp., и *Corynebacterium*) [11]. Выявлены факторы риска, повышающие вероятность возникновения инфекций, вызванных определенными возбудителями [1]. Факторами риска резистентной к АБ флоры являются: позднее (≥ 5 сут госпитализации) возникновение пневмонии; применение АБ в предшествующие 90 сут; высокая локальная резистентность флоры конкретного отделения больницы; наличие иммуносупрессии. Факторы риска указывают на высокую вероятность возникновения НПивл, вызванную резистентной флорой: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*, MRSA. У пациентов без этих факторов риска возбудителями пневмонии могут быть *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* с обычной чувствительностью. Таким образом, факторы риска позволяют выделить пациентов с высокой вероятностью инфекций, вызванных резистентной флорой, и нуждающихся в применении на этапе эмпирической терапии препаратов, способных преодолевать наиболее вероятные механизмы резистентности.

Имеются существенные различия в распространенности возбудителей в разных лечебных учреждениях или даже в разных ОРИТ одного учреждения [12]. При исследовании этиологии НПивл в 4 больницах были обнаружены существенные различия, которые согласовались с наличием или отсутствием факторов риска инфекций, вызванных резистентной флорой. Например, полирезистентные *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и MRSA редко выделяли у пациентов с продолжительностью ИВЛ менее 7 сут и не получавших АБ. Количество полирезистентных возбудителей увеличивалось во всех больницах в присутствии факторов риска (продолжительная ИВЛ и предшествующее применение АБ) и снижалось при их отсутствии. Следовательно, эмпирическая АБТ пациентов с НПивл существенно зависит от особенностей конкретного лечебного учреждения по распространенности ключевых возбудителей. Этим объясняется необходимость адаптации режимов эмпирической терапии к условиям конкретной больницы, возможных отличий эмпирических режимов АБТ от национальных рекомендаций и их

изменения в соответствии с дополнительной информацией о текущем состоянии возбудителей нозокомиальных инфекций и их резистентности.

Мониторинг резистентности бактерий

Знание локальной резистентности существенно повышает адекватность эмпирической АБТ. В отсутствие собственных данных необходимо использовать данные литературы по распространенности основных грамположительных и грамотрицательных микробов [13, 14]. Тем не менее важность локальных микробиологических данных поддерживается многими авторами [12, 15, 16]. В большинстве больниц ежегодно подводится общий итог чувствительности всех выделенных бактерий, однако эти данные могут не в полной мере отражать популяцию возбудителей НПивл [17]. Сравнение чувствительности бактерий, выделенных в течение 3 лет (9970 штаммов: *S. aureus*, *Enterococcus species*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*) в ОРИТ и в целом по больнице, выявило, что резистентность возбудителей инфекций в ОРИТ была выше на 5–25%, чем в целом по больнице. Основные различия касались грамположительных бактерий; тем не менее была отмечена достоверно более высокая резистентность и грамотрицательной флоры: *E. coli* – к левофлоксацину и *P. aeruginosa* – к имипенему и левофлоксацину.

Другой проблемой являются распространность и резистентность актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций в разных ОРИТ одной больницы. Имеются данные о более низкой чувствительности флоры общих ОРИТ по сравнению с хирургическими. Показано, что возбудители, выделенные из дыхательных путей, отличаются по этиологии, количеству резистентных штаммов и распределению показателей их минимальной подавляющей концентрации (МПК) [18]. Распространенность *MRSA* в общем ОРИТ составила 77%, в хирургическом – 50%, в нейрохирургическом – 59%. Распространенность *S. aureus* в дыхательных путях с наличием фенотипической резистентности также достоверно было выше в общем (42%) по сравнению с нейрохирургическим (44%) и хирургическим (31%) ОРИТ ($p=0,019$). *P. aeruginosa* занимала второе место по частоте резистентности: достоверно различалось распределение МПК к цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, пиперациллину/газобактаму; не различалось только в отношении меропене-

ма. В целом штаммы *P. aeruginosa* из нейрохирургического ОРИТ были более чувствительными и имели достоверно более низкие показатели МПК. На основании изучения микробов в разных отделениях определяются режимы эмпирической АБТ.

Определение МПК

Определение МПК микробов не является обязательным исследованием для большинства микробиологических лабораторий, так как это увеличивает объем работы и затраты по сравнению с автоматическим определением чувствительности (аппараты Vitek 2, MicroScan Walk-away). Кроме того, для большинства АБ не имеется стандартов интерпретации абсолютных уровней МПК. Из-за этого микробиологические лаборатории обычно используют метод определения пограничных концентраций, который является синонимом определения МПК, но проводится на небольшом количестве разведений, находящихся на границах чувствительности и резистентности. Например, если чувствительность к АБ соответствует показателю ≤ 8 мкг/мл, а резистентность – ≥ 32 мкг/мл, автоматизированная система будет проводить оценку только этих показателей концентраций. Если бактерия не растет при концентрации 8 мкг/мл, она считается «чувствительной». При этом остается непонятным: уровень МПК составляет 8 мкг/мл (пограничная чувствительность) или он намного ниже (например, 0,5 мкг/мл). Если микроб растет при обеих концентрациях АБ (8 и 32 мкг/мл) и считается резистентным, действительно ли его МПК составляет 32 мкг/мл? Если это так, то применение препарата в дозировке выше стандартной может оказаться клинически эффективным. Однако если МПК намного выше (256 мкг/мл), то становится невозможным повышение дозировки АБ из-за риска токсичности. Данные МПК могут быть очень полезными для прогнозирования фармакодинамики, оптимизации дозы и интервала введения АБ, особенно в случае лечения инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, с точки зрения трактовки пограничных значений МПК [19].

Определение МПК может быть проведено несколькими методами: микродилюцией в бульоне, дилюцией в агаре или Е-тестом. Единственной автоматической системой, которая действительно определяет МПК, является BD Phoenix Automated Microbiology System. Из всех указанных «ручных» методов определения МПК наиболее популярным является Е-тест.

Фармакодинамика: важность выбора правильной дозы

Необходимым условием эмпирической терапии НПивл является адекватность. Это значит, что активность препарата против возбудителя инфекции подтверждена *in vitro*. Неадекватная АБТ является причиной задержки начала адекватной АБТ, так как факт неадекватности может быть определен только по результатам посева и исследования резистентности выделенной флоры. Независимо от того, будет ли микроб отнесен к чувствительным, промежуточно-резистентным или резистентным, не существует единого правила назначения идеальной дозы АБ при конкретной инфекции. Имеется предложение о введении нового термина «оптимальная АБТ», который означает то, что доза выбранного АБ достаточна для максимального бактерицидного подавления флоры по данным фармакодинамического моделирования [20]. Возникает вопрос относительно оптимальной АБТ: если возбудитель не является чувствительным к определенному препарату, может ли применение этого АБ привести к гибели микробы?

Киллинг микробов зависит от соотношения концентрации препарата к МПК или времени, в течение которого она поддерживается [21]. Если эффект концентрации доминирует над временем, АБ считается концентрационно-зависимым и бактерицидный эффект связан с оптимизацией отношения максимальной концентрации свободного препарата в сыворотке к МПК микробы. Если превалирует эффект времени, АБ считается время-зависимым и результат подавления бактерий зависит от свободной концентрации препарата, превышающей МПК в определенном интервале дозирования, или времени, когда его концентрация выше МПК ($T > MPK$) [22]. В табл. 1 представлены основные классы АБ, которые применяются для лечения НПивл, и их фармакодинамическая категория.

Концентрационно-зависимый киллинг микробов характерен для аминогликозидов (АГ), фторхинолонов (ФХ) и колистина [24]. Целью дозировки концентрационно- зависимых АБ является достижение показателя $C_{max}/MPK \sim 10-12$ [25, 26]. На основании фармакодинамических параметров введение АГ должно осуществляться очень большими дозами 1 раз в сутки для достижения максимального показателя C_{max}/MPK [27]. Именно поэтому в современных рекомендациях по лечению нозокомиальной пневмонии, точно так же как

НПивл, предлагаются высокие дозы и снижение кратности введения АГ [1, 28]. Были получены подтверждения того, что агрессивное дозирование АГ на основании индивидуализации фармакокинетики с помощью мониторинга концентрации АГ в крови способствует повышению вероятности быстрого терапевтического эффекта у пациентов с пневмонией, вызванной грамотрицательной флорой. При высокой активности АГ (особенно тобramицина и амикацина) против неферментирующей грамотрицательной флоры (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter species*) необходимо проводить коррекцию дозировки на основании расчета фармакодинамических параметров по данным результатов исследования концентрации препарата в сыворотке после начала его эмпирического применения [14]. Если определена чувствительность возбудителя к β -лактамным АБ, нужно отменить АГ во избежание нефро- и ототоксичности. В проспективном исследовании эмпирической АБТ НПивл большинство пациентов (70,6%) получали АГ [29]. Средняя продолжительность АБТ составила 4,5 дня, у 4 из 31 (13,8%) пациента отмечено в процессе лечения повышение уровня креатинина сыворотки, причем после прекращения применения АГ уровень креатинина возвращался к нормальному.

ФХ являются концентрационно-зависимыми АБ, однако максимальная доза ограничена токсичностью в отношении центральной нервной системы, поэтому показатель $C_{max}/МПК \sim 10-12$ обычно не достигается. Для получения максимального эффекта должна учитываться величина МПК конкретных возбудителей. Бактерицидный эффект ФХ определяется соотношением площади под кривой (AUC) к МПК [30]. Для максимального эффекта против грамотрицательных бактерий требуется достижение показателя $AUC/МПК > 125$, для грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*) – $AUC/МПК > 30$ [31–33]. У 74 пациентов, получавших ципрофлоксацин для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций, показатель $AUC/МПК$ ниже 125 приводил к низкой клинической и микробиологической эффективности [34]. Показатель $AUC/МПК > 125$ и < 250 достоверно был связан с укорочением средней продолжительности эрадикации ($AUC/МПК < 125$ – 32 сут; 125–250 – 6,6 сут; > 250 – 1,9 сут; $p < 0,005$). Важно отметить, что большинство пациентов были инфицированы грамотрицательными бактериями. В другом исследовании показатель $AUC/МПК$ для левофлоксацина был выше или равен оптимальному у 87 пациентов, предсказывал эрадикацию возбудителей у 47 пациентов с нозокомиальной пневмонией [35].

Обычно ФХ рекомендуются в монотерапии для лечения ранней нозокомиальной пневмонии или в комбинации с антисинегнойным β -лактамом – для лечения инфекций у пациентов с факторами риска полирезистентных микробов, однако низкая чувствительность большинства потенциальных возбудителей пневмонии позиционирует их в группу альтернативных препаратов [14]. С помощью фармакодинамических исследований было показано, что ФХ не способны достигать бактерицидного уровня ($AUC/МПК > 125$) при стандартной дозировке не только для резистентных бактерий, но даже для тех бактерий, которые рассматриваются как чувствительные [36]. Это связано с высокими пограничными концентрациями, которые установлены для чувствительных грамотрицательных бактерий (< 1 мкг/мл для ципрофлоксацина и < 2 мкг/мл для левофлоксацина). Фармакодинамическое моделирование указывает на то, что правильными пограничными концентрациями должны быть 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл соответственно, внедрение которых автоматически приведет к формальному увеличению количества резистентных штаммов и достоверному повышению резистентности в большинстве больниц. В результате режим введения ципрофлоксацина по 400 мг через 8 ч и левофлоксацина

- Широкий спектр зарегистрированных показаний¹
- Высокий потенциал преодоления резистентности и экономичная результативность^{2,3,4}
- Активен в отношении актуальных госпитальных патогенов¹⁻⁴

Надежный старт в терапии госпитальных инфекций

Литературные источники: 1. Инструкция по применению препарата Меронем, РПС 2011. 2. Turner P., Diagnostic Microb. and Inf Disease, 56 (2006) 341-344. 3. Крысанов И.С., Куликов А.Ю., Ягудин Р.И. РМЖ 2006, 4. Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В., Клиническая фармакология и терапия, 2006, 15 (2)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1,
тел +7 495 799 56 99, факс +7 495 799 56 98

АстраЗенека

Таблица 1. Фармакодинамические особенности АБ для лечения НПивл [23]

Класс АБ	Характер киллинга	Фармакодинамический параметр
Аминогликозиды	Концентрационно-зависимый	
Амикацин, гентамицин, тобрамицин		C _{max} /МПК > 10–12 (Гр-)
β-Лактамы	Времязависимый	
Карбапенемы (дорипенем, эртапенем, имипенем, меропенем)		40% T>МПК (бактерицидные, Гр-)
Цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим, цефепим)		50–70% T>МПК (бактерицидные, Гр-)
Пенициллины (оксациллин, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), цефаперазон/сульбактам		50% T>МПК (бактерионы, Гр-)
Фторхинолоны	Концентрационно-зависимый	
Цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин		AUC:МПК > 125 (Гр-)
		AUC:МПК > 30–50 (Гр+)
Гликопептиды: ванкомицин	Концентрационно- и времязависимый	AUC:МПК > 345
Макролиды	Времязависимый	
Азитромицин		AUC:МПК > 25
Кларитромицин		40–50% T>МПК
Оксазолидиноны	Времязависимый	
Линезолид		AUC:МПК > 39–167 (<i>Staphylococcus aureus</i>)
Полимиксины	Концентрационно-зависимый	Требуемый уровень пока неизвестен
Полимиксин В, колистин (полимиксин Е)		

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме; AUC – площадь под фармакокинетической кривой; T>МПК – период между введениями препарата, когда его концентрация в плазме превышает МПК целевого микроба.

Таблица 2. Вероятность достижения фармакологических целей для меропенема и имипенема при T>MIC 30, 50 и 100% для различных бактерий [29]

Бактерии	30% T>MIC		50% T>MIC		100% T>MIC	
	Меропенем	Имипенем	Меропенем	Имипенем	Меропенем	Имипенем
<i>Escherichia coli</i>	100	100	100	100	100	94
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	100	99	100	99	91
<i>Enterobacter cloacae</i>	100	100	100	100	95	71
<i>Serratia marcescens</i>	99	99	99	99	97	57
<i>Acinetobacter baumannii</i>	83	89	79	88	31	60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	93	92	87	87	47	27

по 750 мг через 24 ч имел низкую вероятность достижения фармакодинамических целей против штаммов *P. aeruginosa* при эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии [37, 38].

В качестве АБ с времязависимым киллингом для лечения пневмонии применяются β-лактамы и ванкомицин, хотя последний в большей степени относится к концентрационно- зависимым препаратам. Для β-лактамных АБ требуется достижение показателя свободной концентрации в сыворотке выше МПК (T>МПК) в течение 50% интервала дозирования. Показатели ~50% у пенициллина и 50–70% у цефалоспоринов обеспечивают бактерицидный эффект [22]. Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем) требуют более низких показателей T>МПК из-за постантибиотического эффекта против грамотрицательных бактерий и высокой аффинности к пенициллинсвязывающим белкам [41].

Бактериостатический и бактерицидный эффект против грамотрицательных бактерий достигается при T>МПК 20 и 40%.

Дозирование определенных β-лактамов оказывает достоверный эффект на способность достигать бактерицидной активности. Например, обычная доза цефепима составляет 1–2 г через 8–12 ч. Это значит, что самая низкая доза – 1 г через 12 ч и самая высокая – 2 г через 8 ч. Фармакодинамической целью является T>МПК ~50%, а на самом деле у пациента, получившего 1 г цефепима, через 12 ч показатель будет ниже необходимого на 30% при пограничной концентрации <8 мкг/мл [36]. В отличие от этого высокая доза 2 г через 8 ч не только будет достигать 100% бактерицидной активности против всех чувствительных штаммов, но также будет активной против бактерий с более высокими МПК. Доза пиперациллина/тазобактама для лечения пневмонии составляет 4,5 г через

6 ч; однако эта доза будет субоптимальной для монотерапии популяции обычно встречающихся *P. aeruginosa* [39, 40]. Подобно ФХ это является результатом принятых пограничных концентраций чувствительности (<64 мкг/мл) этих микробов для пиперациллина/тазобактама. В результате в инструкции по применению пиперациллина/тазобактама для лечения инфекций, вызванных *P. Aeruginosa*, рекомендуется комбинация с АГ [40].

В табл. 2 представлены результаты фармакодинамического моделирования применения меропенема и имипенема в обычных дозах против энтеробактерий и неферментирующей флоры [29]. Оба карбапенема имели высокий бактериостатический (30% T>MIC) и бактерицидный (50% T>MIC) уровень против энтеробактерий. Если фармакологическая цель повышалась до 100% T>MIC, активность меропенема несколько повышалась, а имипенема – снижалась. Наиболее показательным это было в

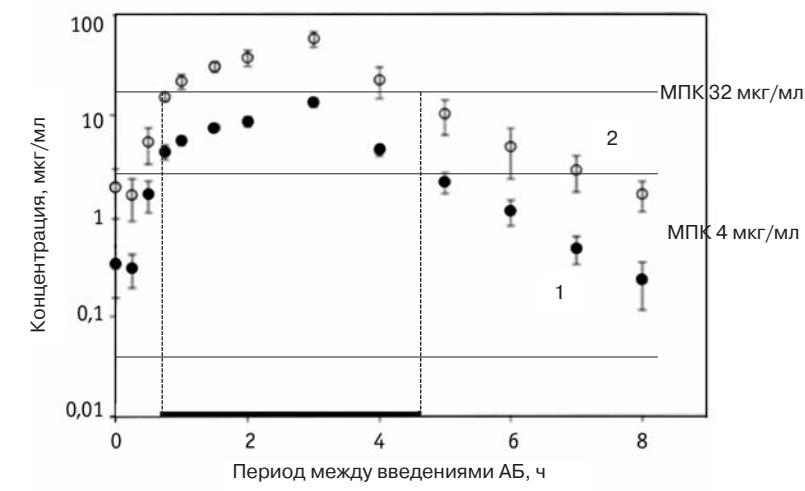
отношении *S. marcescens* (57%), *E. cloacae* (71%) и *K. pneumoniae* (91%). Против *P. aeruginosa* достижение фармакодинамической цели на бактериостатическом и бактерицидном уровне было равным для обоих препаратов, однако при 100% T>MIC вероятность достижения цели меропенемом превосходила таковую имипенема примерно в 2 раза; однако показатель обоих препаратов был в целом сниженным. Вероятность достижения бактериостатического, бактерицидного и 100% T>MIC уровня в отношении *A. baumannii* была на 5, 9 и 29% соответственно выше у имипенема. Однако, точно так же как и в отношении *P. aeruginosa*, уровень достижения цели при 100% T>MIC был существенно ниже оптимального.

Подобно другим фармакодинамическим моделям симуляция по Monte Carlo приближает нас к клиническому пониманию возможностей антибактериальных препаратов по максимальному подавлению возбудителей инфекции. Однако необходимо учитывать, что основные фармакокинетические параметры в таких моделях получены при определении свободной концентрации препарата у здоровых добровольцев. Из-за экскреции карбапенемов почками их период полувыведения короче у здоровых лиц, чем у пациентов в критическом состоянии с различной степенью нарушения функции почек и более высоким объемом распределения препарата. В данном исследовании оценивался максимальный объем распределения обоих препаратов: 38,7 л – для меропенема и 39,3 – для имипенема, близкие к тиковым у реанимационных пациентов, и вносились изменения, характерные для умеренной и среднетяжелой почечной недостаточности. [21]. Проведено моделирование разных доз меропенема: 500 мг через 6 ч и 1000 г через 8 ч, были получены сходные фармакодинамические показатели в условиях 30-минутной инфузии препарата.

Оптимизация периода введения меропенема

В клинической практике меропенем применяется в разовой дозе 0,5–2 г. При нозокомиальной пневмонии рекомендуемый режим дозирования меропенема – 1 г каждые 8 ч. На рисунке представлены фармакокинетические кривые 3-часовой инфузии 0,5 или 2 г препарата. Пограничная концентрация меропенема >4 мкг/мл указывает на резистентность *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. При стандартной 30-минутной инфузии 0,5 и 2 г дости-

Динамика концентрации меропенема при внутривенной 3-часовой инфузии в дозе 0,5 (1) и 2 г (2) [43].



гаются показатель T>MIC (МПК=4 мкг/мл) 30 и 58% соответственно. При введении той же самой дозы в течение 3 ч показатель T>MIC увеличивается до 43 и 73% [31]. Однако при высоких МПК₉₀ (32 и 16 мкг/мл), характерных для нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* и *P. aeruginosa*, показатель T>MIC значительно снижается. При таких показателях МПК₉₀ введение 2 г препарата приводит к снижению T>MIC до 19% против *Acinetobacter species* и *P. aeruginosa* [32]. После 3-часовой инфузии тот же показатель повышался соответственно до 48% у *P. aeruginosa* (период превышения концентрации свободного препарата МПК выделен красным цветом). При этом концентрация меропенема при продолжительном введении меропенема в дозе 0,5 г оставалась ниже уровня МПК при его значении 32 мкг/мл [33]. Таким образом, было получено прямое доказательство фармакодинамического преимущества применения высоких доз и продолжительной инфузии меропенема для подавления флоры, которая с микробиологической точки зрения интерпретировалась как резистентная.

В последующем этот метод оптимизации фармакодинамики был использован в клинической практике и показал возможность подавления резистентных возбудителей с МПК меропенема 16 мкг/мл [41, 42]. Имеется публикация об успешном лечении меропенемом инфекций, вызванных резистентными *Burkholderia cepacia* (МПК=8–16 мкг/мл) при фармакодинамической оптимизации дозы и добавлении миноциклина [43].

До недавнего времени возможности фармакодинамической оптимизации эффективности меропенема были ограничены отсутствием это-

го метода в инструкции по применению препарата. Однако в этом году такие изменения в инструкцию были внесены, что позволяет применять этот метод на территории Российской Федерации.

Заключение

Наличие национальных рекомендаций по лечению НПивл является научной основой практической разработки мер, направленных на совершенствование лечения инфекций. Для успешного практического внедрения таких рекомендаций требуется несколько важных практических решений. Это создание группы специалистов-экспертов лечебно-профилактических учреждений для оценки этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам актуальных возбудителей инфекций в различных отделениях; внедрение научно обоснованных режимов эмпирической и целенаправленной АБТ; обоснованного проведения стратегии дезэскалации, разработки рекомендаций по отмене АБ. Оценка результативности внедрения программы является принципиальной для поддержания высокого уровня доверия к рекомендациям и их точного выполнения. В целом, такой подход направлен на повышение результативности лечения и снижение потребления ресурсов при лечении пациентов с НПивл за счет повышения эффективности АБТ, укорочения ее продолжительности и снижения роста резистентности флоры. Очень важным условием эффективного внедрения национальных рекомендаций в конкретных лечебно-профилактических учреждениях является учет особенностей локальной эпидемиологии и резистентности нозокомиальной флоры, возможностей оптимизации режимов АБТ.

Литература

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. А.Г.Чучалина и Б.Р.Гельфандса. М.: Боргес, 2009.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С.Савельева. М.: Боргес, 2009.
3. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С.Савельева и Б.Р.Гельфандса. М., 2011.
4. American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
5. Cbastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867–903.
6. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 1655–62.
7. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquiro O et al. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1363–8.
8. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462–74.
9. Iregui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262–8.
10. Luna CM, Aruj P, Niederman MS. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 158–64.
11. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 2544–51.
12. Rello J, Sa-Borges M, Correa H et al. Variation in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608–13.
13. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sabm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 2.
14. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 235–49.
15. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW et al. Using local microbiological data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 787–93.
16. Green DL. Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 296–301.
17. Binkley S, Fishman NO, Larosa LA. Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 682–7.
18. Eagye KJ, Shore E, Dobkin E et al. Differing epidemiology and resistance patterns of respiratory isolates from three intensive care units within the same institution [abstract K-0259]. American Society of Microbiology Washington, DC: In: Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006; p. 304.
19. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 125–30.
20. Gillespie EL, Kuti JL, Nicolau DP. When "S" doesn't mean success: the importance of choice of antibiotic and dose on clinical and economic outcomes of severe infections. *Conn Med* 2005; 69: 203–10.
21. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 289–300.
22. Turnidge JD. The pharmacodynamics of β -lactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 10–22.
23. Kuti JL, Shore E, Palter M, Nicolau DP. Tackling Empirical Antibiotic Therapy for Ventilator-associated Pneumonia in Your ICU: Guidance for Implementing the Guidelines. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30 (1): 102–15.
24. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 781–5.
25. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149: 443–8.
26. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93–9.
27. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677–86.
28. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650–5.
29. Kuti JL, Nicasio AM, Shore E et al. Outcomes of an empiric antibiogram algorithm (EAA) for ventilator associated pneumonia (НПИВЛ) that considers local MIC distributions and pharmacodynamics (PD) [abstract 1093]. San Diego, CA: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America October 4–7, 2007.
30. Lacy MK, Lu W, Xu X. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 672–7.
31. Mouton JW, Van den Anker JN. Meropenem clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 275–86.
32. Pfaller MA, Jones RN. MYSTIC (meropenem yearly susceptibility test information collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl. T2): 25–37.
33. Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA et al. Pharmacokinetics of Meropenem 0.5 and 2 g Every 8 Hours as a 3-Hour Infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (8): 16–22.
34. Forrest A, Nix DE, Ballow CH et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073–81.
35. Drusano GL, Preston SL, Fowler C et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189: 1590–7.
36. Deryke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Re-evaluation of current susceptibility breakpoints for gram-negative rods based on pharmacodynamic assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 337–44.
37. Deryke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of six β -lactams and two fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella* species collected from United States intensive care units in 2004. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 333–42.
38. Sun HK, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamics of antimicrobials for the empiric treatment of nosocomial pneumonia: a report from the OPTAMA Program. *Crit Care Med* 2005; 33: 2222–7.
39. Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal dosing of piperacillin/tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1490–7.
40. Zosyn (piperacillin/tazobactam for injection) package insert. Wyeth Pharmaceuticals Collegeville, PA: 2005.
41. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004; 26: 1187–98.
42. Ludwig E, Konkoly-Thege M, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing antibiotic dosing regimens based on pharmacodynamic target attainment against *Pseudomonas aeruginosa* collected in Hungarian Hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 433–8.
43. Kuti JL, Moss KM, Nicolau DP, Knaut RF. Empiric treatment of multidrug-resistant *Burkholderia cepacia* lung exacerbation in a patient with cystic fibrosis: Application of pharmacodynamic concepts to meropenem therapy. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1641–5.

————— *

ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ | № 2 | 2011

www.sia-r.ru

XIII



ESCMID

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ/ESCMID
ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
/ 18·20 мая /
/ 2011·Москва /

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

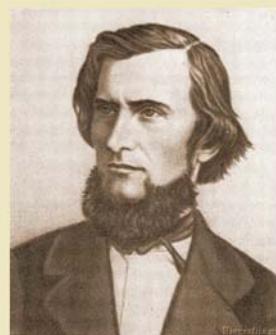
Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)





Кто был Пирогов по специальности? Прежде всего, Пирогов был широко образованный врач. И в то же время он был анатомом, хирургом, патологом, организатором. С трудом можно провести между этими специальностями четкие грани.

И.В.Давыдовский

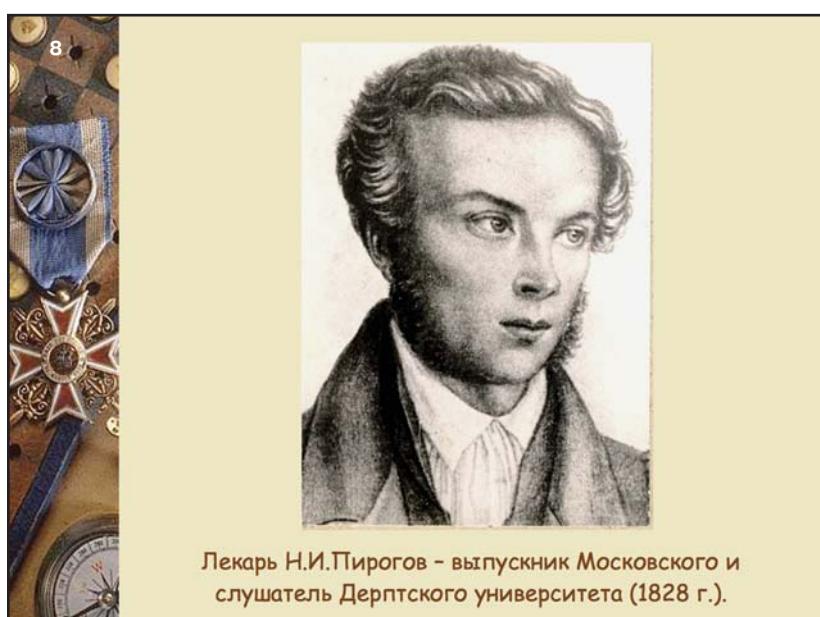


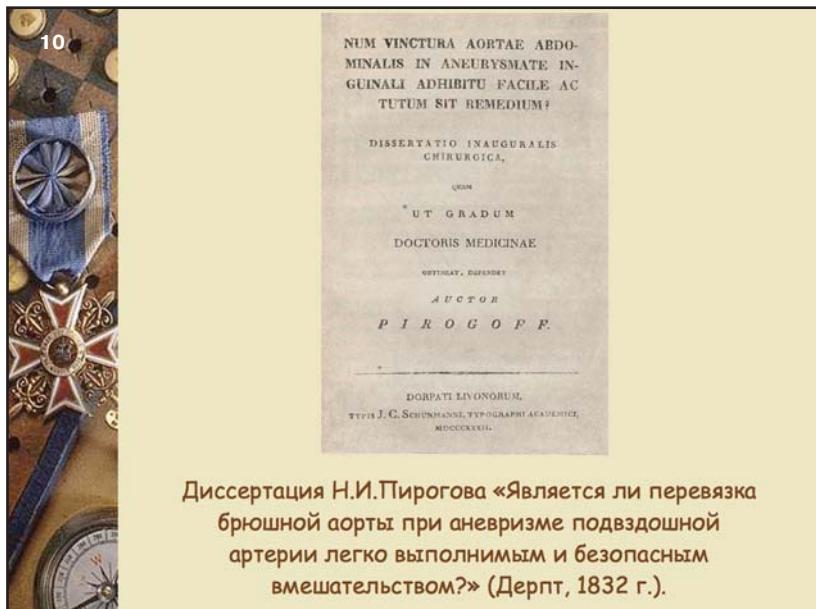
Наконец-то мы имеем посреди нас человека, на которого с гордостью можем указать нашим детям и внукам... Пусть наша молодежь смотрит на этот образ, и будущность нашего Отечества будет обеспечена!

К.Д.Ушинский



Н.И.Пирогов - профессор Дерптского университета (1837 г.).







...Каждый ученый, в особенности преподаватель, должен иметь своего рода внутреннюю потребность возможно скорее обнародовать свои ошибки для предупреждения других, менее сведущих... Потому что отрицательная польза сочинения в такой науке, как хирургия, для молодого хирурга имеет даже большую ценность, нежели положительная.

Н.И.Пирогов



Н.И.Пирогов в своем кабинете в имении Вишня
(с. Шереметка Каменец-Подольской губернии, 1881 г.).



Н.И.Пирогов после лекции (Дерпт, 1837 г.).



При решении вопроса об операции «истинно-честный хирург» должен руководствоваться... в том числе и собственной совестью.

Н.И.Пирогов



Н.И.Пирогов за сортировкой раненых
(Севастополь, 1854 г.).



А.Эйнштейн



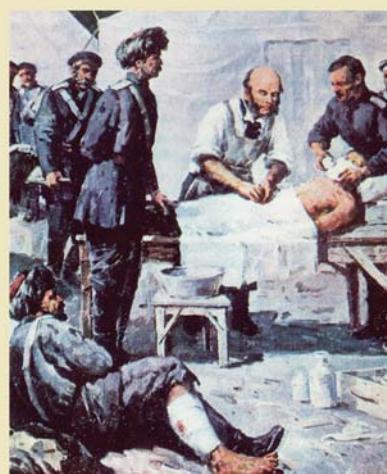
Н.Бор



А.Д.Сахаров



Штурм аула Салта 14 сентября 1847 г.
Худ. Ф.Рубо, х., м., 1887 г.



Н.И.Пирогов оперирует раненого под эфирным наркозом (Дагестан, аул Салта, 1847 г.).



Н.И.Пирогов на перевязочном пункте в зале Дворянского собрания (Севастополь, 1854 г.).



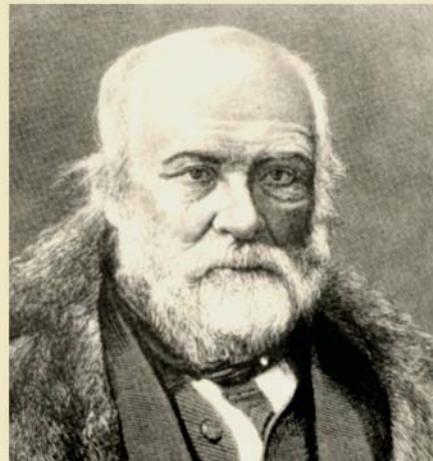
«Как родной отец о детях, заботился он о больных...» (Н.И.Пирогов в Севастополе, 1855 г.).



Транспортировка раненых в Русско-турецкую войну
(Балканы, 1877-1878 гг.).



Значимость анатомических трудов и сочинений Н.И.Пирогова можно также рассматривать с нравственных, этических позиций.



Н.И.Пирогов был больше, чем хирург, больше,
чем анатом, больше, чем патолог или организатор.
Он был врач-философ.



Яркие описания клинических проявлений той или иной болезни и плоды раздумий над ними составляют одну из наиболее замечательных страниц научного наследия Пирогова и, пожалуй, главную причину неувядаемости его величия.

Д.С.Саркисов, 1990 г.



Он обладал поразительной казуистикой и удивительно умел ею пользоваться. На его примере видно, до какой степени отдельные наблюдения, продуманные и со страданием пережитые, дают возможность его мысли идти вперед.

В.А.Оппель, 1923 г.

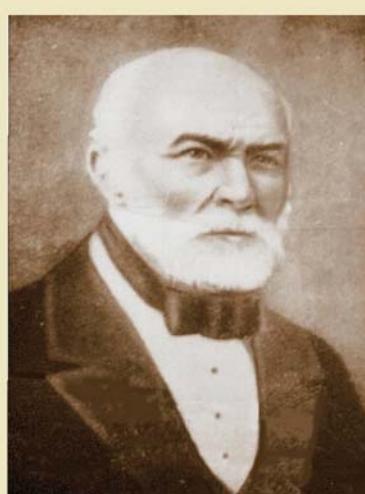


Н.И.Пирогов консультирует раненого в ногу
Д.Гарибальди (Италия, Спекция, 1862 г.).



Нельзя не задуматься перед этим могучим явлением счастливого сочетания ума, таланта, знания, страстной и стремительной любви к истине и безупречной честности...

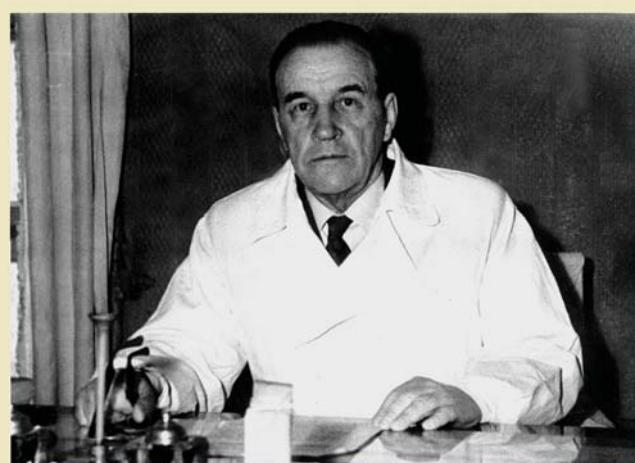
С.П.Боткин, 1881 г.



Н.И.Пирогов – основоположник современной
отечественной клинической медицины.



Не превратимся ли мы со временем в бездушных роботов,
разучившихся сопереживать больному?



Академик РАН и РАМН А.Н.Бакулов
(1890-1967)



А.Н.Бакулов учит студентов глубокой скользящей
пальпации живота (1960-е гг.).

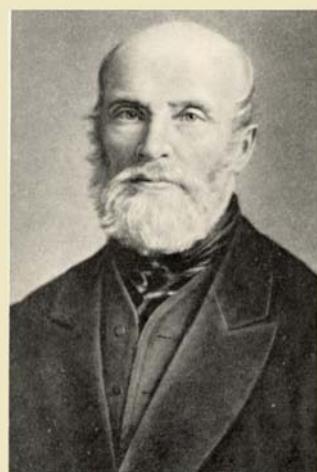


Н.И.Пирогов –
«чудесный доктор»
(по рассказу А.Куприна
«Чудесный доктор»).
Худ. К.Кузнецов,
В.Сидорук, х., м., 1957 г.



Начала, внесенные в
науку Пироговым,
останутся вечным
вкладом и не могут быть
стертыми со скрижалей
её, пока будет
существовать
европейская наука, пока
не замрет последний
звук богатой русской
речи.

Н.В.Склифосовский,
1897 г.



Александр Пушкин и Николай Пирогов –
люди будущего.



Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая
конференция РНМОТ

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru



Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция «Национального конгресса терапевтов»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА
МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

КЛАЦИД[™]

кларитромицин

Чем измерить теплоту отношений?

Врач - больше чем профессия

Клацид - больше чем антибиотик

КЛАЦИД (КЛАРИТРОМИЦИН 500 мг). Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения. Регистрационный номер П №012673/01 от 08.12.2006. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Кларитромицин показан для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. К этим заболеваниям относятся: инфекции нижнего отдела дыхательных путей; инфекции верхнего отдела дыхательных путей; распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*; локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium cheloneae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 1,0 г в сутки внутривенно, разделенная на две равные дозы (по 500 мг 2 раза в день), каждая из которых вводится после растворения соответствующим растворителем капельно в течение 60 минут. При микобактериальных инфекциях доза может быть удвоена. Дети: в данной лекарственной форме препарат не применяется у детей. Запрещено внутримышечное введение препарата и в виде болюсов. Внутришлунговую терапию осуществляют в пределах от 2 до 5 суток, с последующим переходом на пероральный прием таблетированной или кристаллической формы. Не рекомендуется смешивать препарат в одном флаконе с другими лекарственными средствами. Раствор для в/в введения готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций в флакон с 500 мг лиофилизированного препарата. Перед введением приготовленный раствор должен быть добавлен в 250 мл одного из нижеуказанных растворителей: 5% раствор Декстросы, 5% раствор Декстросы в Рингер-лактате, 5% раствор Декстросы в 0,3% растворе хлорида натрия, 5% раствор Декстросы в 0,45% растворе хлорида натрия, раствор Нормосол-М в 5% растворе Декстросы, Нормосол-Р в 5 % растворе Декстросы, раствор Рингер-лактата, 0,9% раствор хлорида натрия. Приготовленный раствор (в 10 мл воды для инъекций) стабилен в течение 24 часов при хранении при температуре 5–25°C. Применяемый раствор (в 250 мл соответствующего растворителя) стабилен в течение 6 часов при хранении при температуре 25 °C или в течение 24 часов при хранении при температуре 5 °C. Клацид может назначаться внутривенно (инфузия в течение 60 минут) в концентрации 2 мг/мл. У больных с повышенным креатинином от 30 до 60 мЛ/мин, дозу кларитромицина следует снизить на 50%. При клиренсе креатинина менее 30 мЛ/мин, дозу кларитромицина следует снизить на 75%. Безопасность кларитромицина во время беременности и кормления грудью не установлена. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Воспаление и боль в месте проведения инъекции, флегматон, тошнота, диспепсия, боли в животе, рвота, диарея, псевдомембранный колит, головные боли, парастезии, нарушения вкуса, транзиторная потеря слуха, шум в ушах (головоношение, тревога, страх, бессонница,очные кошмары, спутанность сознания,dezориентация, галлюцинации, психозы, деперсонализация, преходящее повышение активности ферментов печени, гепатит с развитием холестаза и желтухи, в исключительных случаях – печеночная недостаточность с летальным исходом; увеличение концентрации креатинина в сыворотке, развитие интерстициального нефрита, почечной недостаточности; аллергические реакции от крапивницы и кожной сыпи до анафилаксии и синдрома Стивенса-Джонсона, глосситы, stomatitis, кандидоз слизистой оболочки полости рта, обратимые изменения цвета языка и зубов, редко – при одновременном приеме сахароснижающих средств и инсулина – гипогликемия; тромбоцитопения, лейкопения; удлинение интервала QT, желудочковые аритмии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам, прием астемизола, цизаприда, пимозида, терфенадина, эрготамина, дигидроэрготамина. Беременность, лактация – с осторожностью. Тяжелые нарушения печени и/или почек.

**Клацид
сокращает пребывание
пациента на ИВЛ¹**

1. Evangelos J. Giannarellos-Bourboulis et al, Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64.

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114 Москва, Дербеневская наб, 11 А, оф 409
Тел.: (495) 258-4270, www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life

