

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

ПРЕЗИДЕНТ РАСХИ
И ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА
ЖУРНАЛА

академик РАН и РАМН
В.С. Савельев



РАСХИ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

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

**Издательство
«Эскулап»**

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

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

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

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

Все права защищены.
© «Эскулап», 2010



инфекции в хирургии

Том 8

№ 3, 2010

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главные редакторы:

И.А. Ерюхин

Б.Р. Гельфанд

Заместители главных редакторов:

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

М.С. Алексеев
С.Ф. Багненко
А.В. Бутров
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
Е.Б. Мазо
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
С.В. Яковлев
М.Б. Ярустовский

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)
В.Г. Абашин (Санкт-Петербург)
К.А. Апарцин (Иркутск)
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)
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. Полушин (Санкт-Петербург)
В.П. Сажин (Рязань)
С.В. Свиридов (Москва)
Я.Н. Шойхет (Барнаул)
А.И. Ярошецкий (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль прокальцитонина в определении вида возбудителя инфекционного процесса

Б. М. Аджамов

5

Коллоидные растворы для коррекции гиповолемии при кровопотере: состояние проблемы

А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко, О. А. Мамонтова, Т. Ф. Гриненко, И. Ю. Латишина, Б. Р. Гельфанд

9

Современный взгляд на микробиологическое исследование крови

Н. М. Каргальцева

19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

К вопросу об этиологии пневмонии, развивающейся на фоне искусственной вентиляции легких

Ю. С. Полушин, К. Н. Храпов, В. И. Шаталов, И. В. Вартанова, В. Ю. Тимчурина

23

Обоснование необходимости дифференцированной эмпирической антибактериальной терапии больных с эмпиемой плевры

О. В. Баринов, Т. Н. Суборова, А. В. Саламатов, Б. Н. Котиев

28

Клинико-диагностические критерии гормонально-метаболического статуса у больных с тяжелой термической травмой

О. Н. Почепень

33

Резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* — растущая проблема в лечении инфекций мягких тканей

С. А. Шляпников, С. В. Сидоренко

40

Роль прокальцитонина в определении вида возбудителя инфекционного процесса

Б. М. Аджамов

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Вот уже несколько десятилетий сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности (30–50%) в самых авторитетных отечественных и зарубежных клиниках. Такой рост заболеваемости сепсисом связывают со многими факторами.

Прежде всего, как ни парадоксально, это результат значительного прогресса в медицине. Увеличение продолжительности жизни населения и числа лиц с тяжелыми хроническими заболеваниями и осложнениями, пациенты, длительно находящиеся на глюкокортикоидной или цитостатической терапии, увеличившееся количество обширных радикальных вмешательств, инвазивных пособий и так далее привело к качественному изменению контингента больных [1, 2]. Инфекции у данной категории больных развиваются чаще и протекают тяжелее, как правило с клинической картиной тяжелого сепсиса.

Исходя из определения сепсиса как реакции организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию (бактериальную, вирусную, грибковую), при анализе причин роста распространенности сепсиса необходимо рассмотреть вопрос об инфекционном агенте, вызывающем неконтролируемый воспалительный ответ. Спектр преобладающих возбудителей инфекции изменился за последние 20 лет, и в настоящее время сепсис вызывается грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами приблизительно в равной степени. Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы. Выросла частота сепсиса, вызы-

ваемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), энтеробактериями, продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра. Другой аспект — это рост на 200% частоты встречаемости за последние 20 лет сепсиса, вызванного грибковой инфекцией. В последнее время около 5% случаев сепсиса ассоциируется с той или иной разновидностью грибковой инфекции [2, 3].

Очевидно, что своевременная диагностика и выделение инфекционного агента могут считаться приоритетными для формирования благоприятного исхода как следствие адекватного контроля источника инфекции, рациональной антимикробной терапии и соответствующего иммунного ответа. Многие авторы, проанализировав структуру летальности при сепсисе, отмечают, что в большинстве случаев имела место запоздалая диагностика и верификация развившегося инфекционного осложнения, а как результат — несвоевременное начало адекватной терапии, в частности антибактериальной. В этой связи актуален вопрос раннего выявления инфекционного процесса, определение причинно-значимого возбудителя, получение данных о чувствительности микроорганизмов к используемым антибактериальным препаратам [1–3].

На проведение микробиологического исследования и получение соответствующих данных требуется определенный временной промежуток, при этом в Методических рекомендациях по лечению тяжелого сепсиса (Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock) подчеркивается, что начало антибактериальной терапии должно совпадать с моментом установления диагноза сепсис [4]. Задержка с назначением адекват-

ной антибактериальной терапии сопровождается значимым увеличением летальности. Так, при септическом шоке неадекватная (несвоевременная) эмпирическая антибактериальная терапия приводит к пятикратному увеличению летальности [5, 6].

Раннее назначение адекватной антибактериальной терапии пациентам с прогрессирующими инфекционными процессами позволяет в значительной степени улучшить исход заболевания. Таким образом, своевременная диагностика самого факта инфекции и, соответственно, вида возбудителя является первоочередной задачей. Важно отметить, что у некоторых пациентов инфекционный процесс протекает без клинически выраженных признаков и симптомов системной воспалительной реакции, поэтому необходимо использовать эффективные и достоверные биохимические маркеры бактериальной природы инфекции. В значительном количестве исследований изучали использование фактора некроза опухоли альфа (*TNF-α*), *IL-6* и *C*-реактивного белка для диагностики инфекции, прогнозирования бактериемии, тяжести болезни и летальности в ходе тех или иных заболеваний [7]. Общим признаком, характеризующим эти биохимические маркеры, является их неспецифичность — способность реагировать на развитие воспалительного процесса любой природы. Следует отметить, что при использовании современных доказательных методов исследования была показана клиническая неэффективность применения таких достаточно распространенных методов, как оценка лейкоцитарного индекса интоксикации (в разных вариантах), СОЭ как достоверного маркера инфекционного процесса и т. д. Следует отметить, что даже степень связи между концентрацией *C*-реактивного белка и тяжестью

инфекционного заболевания по-прежнему неясна.

В настоящее время основное внимание исследователей привлекает такой маркер инфекционного процесса, как прокальцитонин [7–10].

Прокальцитонин (ПКТ) был предложен в качестве маркера инфекционного процесса у тяжелобольных пациентов, при этом считалось, что его уровень коррелирует с тяжестью инфекционного процесса бактериальной природы [9–13]. Кроме этого, известно, что вирусные нетяжелые бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания и большинство злокачественных новообразований не вызывают повышение уровня ПКТ (исключение — медуллярная карцинома С-клеток щитовидной железы и мелкоклеточный рак легких, при которых определяются высокие значения ПКТ) [14, 15].

Прокальцитонин — это предшественник гормона кальцитонина. В ходе оценки эффективности различных маркеров для скрининга воспалительных процессов было отмечено, что при бактериальной инфекции повышается концентрация ПКТ в крови. Этот факт индуцировал ряд исследований, которые свидетельствовали о значимой роли ПКТ в качестве маркера бактериальных инфекций [15, 16].

Ретроспективный анализ выявил, что у больных с наиболее высоким уровнем ПКТ имели место инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок [13, 17]. Такие результаты впервые позволили установить корреляцию между уровнем ПКТ в крови, бактериальной агрессией и, как следствие, наличием системного воспаления. Проведенное изучение уровня ПКТ в крови у детей с менингитом выявило интересный факт, что он достоверно повышен у детей с бактериальным, а не вирусным менингитом, что позволило его рекомендовать в качестве дифференциально-диагностического критерия между бактериальными и вирусными инфекциями. Дальнейшие исследования подтвердили увеличение уровня ПКТ именно у пациентов с бактериальными и системными грибковыми инфекциями, в то же время при вирусных инфекциях он остается низким (от 0,1 до 1,5 нг/л) [17].

В норме концентрация циркулирующего в крови ПКТ чрезвычайно низкая. Экспериментально показано, что повышение уровня ПКТ в плазме крови, который у здоровых добровольцев составляет менее 0,1 нг/мл, происходит только под действием бактериальных экзо- и эндотоксинов [18]. При вирусных инфекциях и в составе воспалительного ответа уровень ПКТ повышается слабо, редко достигая 1 нг/мл. При тяжелых бактериальных инфекциях он может возрастать от 20 до 200 нг/мл. Такие высокие значения ПКТ делают особенно целесообразным его определение для диагностики и прогноза бактериальной инфекции [13, 15, 17]. Отмечено значимое повышение уровня ПКТ также при системных грибковых инфекциях [18], хотя некоторые авторы относят это повышение на счет микст-инфекций (бактериально-грибковые микст-инфекции) [11, 19–21].

Необходимо отметить, что пациенты, перенесшие тиреоидэктомию, тем не менее, продуцируют высокие уровни ПКТ при тяжелых бактериальных инфекциях. Указанный факт связан с тем, что ПКТ может синтезироваться и вне ткани щитовидной железы, поэтому и у данной категории больных ПКТ может служить диагностическим маркером [15]. Отмечено повышение уровня ПКТ при протозойных инфекциях, малярии, мелиоидозе [22, 23].

Следует отметить, что большинство специалистов, занимающихся проблемой сепсиса, отмечают, что прокальцитониновый тест отвечает всем требованиям, которые в настоящее время предъявляются к диагностическим биомаркерам. Эти критерии обозначаются аббревиатурой SMART, где S (specific and sensitive) — чувствительность и специфичность, M (measurable) — измеряемый, A (available and affordable) — доступный и недорогой, R (responsive and reproducible) — хорошая реакция и воспроизводимость, T (timely) — своевременность [10, 11, 24]. Экспериментально на добровольцах выявлено, что повышение уровня ПКТ в крови определяется уже через 2 ч после введения эндотоксина, а максимальные значения отмечаются через 12 ч. Период полураспада

ПКТ в крови около суток (25–30 ч), следовательно, в случае необходимости изучения динамики ПКТ тест целесообразно проводить раз в сутки [15]. Таким образом, основываясь на данных литературы, можно полагать, что ПКТ раньше других биомаркеров реагирует на развитие бактериальной инфекции, является наиболее чувствительным и специфичным тестом, прост и быстр в исполнении. Это позволяет на настоящий момент считать ПКТ наиболее актуальным в диагностике генерализованных бактериальных инфекций.

Исследование ПКТ в динамике позволит дифференцировать инфекционно-бактериальное повышение уровня ПКТ от неинфекционного, определить динамику течения генерализованного бактериального процесса, выявить начало развития инфекционно-воспалительных осложнений в случае изначально неинфекционной патологии, в частности — тяжелой травмы.

К сожалению, на сегодняшний момент в литературе мало данных по исследованию уровня ПКТ при бактериальных инфекциях различной этиологии и локализации. В клинической практике, особенно при тяжелых инфекциях, крайне важно как можно быстрее идентифицировать возбудителя или, по крайней мере, определить его групповую принадлежность. Определение типа микроорганизма — грамположительный или грамотрицательный — является причинно-значимым в развитии тяжелого генерализованного бактериального процесса и дает возможность обосновать и своевременно назначить адекватную антибактериальную терапию. В диагностически трудных ситуациях при наличии клинической картины синдрома системной воспалительной реакции и верифицированном источнике инфекции определение уровня ПКТ не только позволило бы подтвердить бактериальную природу инфекции, но и определенные значения ПКТ могли бы служить ориентиром для определения грампринадлежности микроорганизма. Существуют ситуации, когда эти данные могут помочь с опреде-

лением локализации возмозно-го источника инфекции.

На настоящий момент имеется несколько литературных источников, в которых отмечено наличие связи между уровнем ПКТ и видом микроорганизмов, вызывающим сепсис. В 2007 г. были опубликованы данные московских исследователей, проанализировавших результаты исследования бактериемий и показавших, что более высокие уровни ПКТ характерны для бактериемий, вызванных грамотрицательными возбудителями; при бактериемиях, обусловленных грамположительной флорой, уровни ПКТ достоверно ниже [11, 19, 21, 25]. Авторы отметили, что в группе пациентов с грамотрицательной инфекцией уровень ПКТ, превышающий 2 нг/мл, встречался в 2,2 раза чаще, чем в группе с грамположительной бактериемией. При попытке выявить возможную связь уровня ПКТ с конкретным возбудителем бактериемии, статистически значимых различий между уровнем ПКТ при сравнении бактериемий, вызванных тем или иным возбудителем, получено не было. Авторы отмечают, что, возможно, это связано с ограниченным количеством наблюдений для каждой гемокультуры. Интересны также данные, что наиболее высокие значения ПКТ отмечали при бактериемиях, вызванных синегнойной палочкой, — у этой же категории больных уровни ПКТ характеризовались как стабильно высокие [11, 21, 25].

В 2008 г. французскими исследователями была опубликована работа по изучению бактериемии у пациентов ОРИТ. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение, что уровни ПКТ при бактериемии, обусловленной грамотрицательными возбудителями, достоверно выше, чем таковые при бактериемии, вызванной грамположительными возбудителями [26]. В том же году были опубликованы данные исследования по изучению роли ПКТ в ранней диагностике нозокомиальных инфекций у новорожденных, находящихся на лечении в ОРИТ. Авторы отметили, что в случаях грамотрицательной инфекции значения ПКТ были достоверно выше, чем уровень ПКТ у пациен-

тов с грамположительными инфекциями [27].

В этой связи можно вспомнить интересный факт, что высокие концентрации ПКТ отмечены при таком тропическом заболевании, как мелиоидоз [15, 23], которое вызывают грамотрицательные палочки *Pseudomonas pseudomallei*. С другой стороны, было отмечено, что при внебольничной пневмонии значения ПКТ, как правило, повышены незначительно. Это повышение связано с развитием пневмонии, обусловленной классическими бактериальными агентами (пневмококк), при атипичных возбудителях и вирусах — показатели ПКТ низкие [28, 29]. Но роль ПКТ как предиктора этиологии выявлена только на категории тяжелых больных. У пациентов с клинической картиной тяжелой внебольничной пневмонии ПКТ в меньшей степени показал себя как предиктор этиологии, в большей степени он коррелировал с тяжестью течения [28]. Возможности прогнозирования этиологии инфекционных воспалительных осложнений и заболеваний с помощью биологических маркеров представляется крайне важным вопросом в связи с существующими ограничениями микробиологических методик. Результаты посевов зависят от большого количества переменных (качество забора, транспортировки и т. д.), и не всегда полученный при микробиологическом исследовании микроорганизм является причинно-значимым, то есть истинным возбудителем. В этой связи очень актуален вопрос возможности использования ПКТ для прогнозирования этиологии инфекции. К сожалению, литературных данных по этому аспекту пока недостаточно. Имеющиеся данные получены у больных с бактериемией, и в этом случае, как было ранее описано, есть достоверные различия при грамположительной и грамотрицательной инфекции. В то же время, нет сведений о структуре больных: какой характер носила инфекция, был ли это сепсис, тяжелый сепсис или септический шок, какие нозологии имели место. Большие надежды на этом этапе возлагаются на изучение уровня ПКТ при разных формах и стадиях бактериального сепсиса.

Литература

1. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему // *Клинический антимикроб. химиотер.* 2000. Т. 2, № 1.
2. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практич. рук. / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
3. Хирургические инфекции: Практич. рук. / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. М.: Литера, 2006.
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. care Med.* 2008. Vol. 36 (1). P. 296–327.
5. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Cooperative antimicrobial therapy of septic shock database research group // *Chest.* 2009. Vol. 136(5). P. 1237–1248.
6. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. care Med.* 2006. Vol. 34. P. 1589–1596.
7. Oberholzer M., Russwurm S., Bredle D. et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive // Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 170–174.
8. Nobre V., Harbarth S., Graf J.D. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. A randomized trial // *Amer. J. resp. crit. care Med.* 2008. Vol. 177. P. 498–505.
9. Hochreiter M., Köbler T., Schweiger A.M. et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13. P. R83.
10. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. и др. Прокальцитонин-тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с деструктивным панкреатитом // *Журн. интенсив. тер.* 2006. № 1.
11. Белобородова Н.В. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности / Под ред. Н.В.Белобородова, Д.А. Попова. М., 2008.
12. Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Oregas M. et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients // *Inten. care Med.* 2000. Vol. 26. S. 153–158.
13. Brunkhorst F.M. et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock // *Inten. care*

Med. 2000. Vol. 26 (Suppl. 2). S. 148–152.

14. Cate C.C., Pettengill O.S., Sorenson G.D. Byosynthesis of Procalcitonin in small cell carcinoma of the lung // *Cancer Res.* 1986. Vol. 46. P. 812–818.

15. Bobuon C. A Brief history of procalcitonin // *Inten. care Med.* 2000. Vol. 26. S. 146–147.

16. Ugarte H., Silva E., Mercan D. et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the medical intensive care unit // *Crit. care Med.* 2000. Vol. 28. P. 977–983.

17. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patienys with sepsis and infection // *Lancet.* 1993. Vol. 341. P. 515–518.

18. Chan Y.L., Tseng C.P., Tsay P.K. et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study // *Crit. care Med.* 2004. Vol. 8 (1). P. R12–R20.

19. Клиническое применение про-кальцитонина (ПКТ) для диагно-

стики и мониторинга сепсиса // *B.R.A.H.M.S.* 2004.

20. Delevaux I., Andre M., Colombier M. et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kind of inflammatory processes? // *Ann. rheumat. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 337–340.

21. Chernevskaya E., Beloborodova N., Vostrikova T. Can procalcitonin reflect the etiology of the bacteremia? // *Crit. care Med.* 2007. Vol. 11 (Suppl. 4). P. 17.

22. Davis T.M.E, Assicot M., Bobuon C. et al. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria // *Tran. roy. Soc. trop. Med.* 1994. Vol. 88. P. 670–671.

23. Smith M.D., Suputtamongkol Y., Chaowagul W. et al. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis // *Clin. infect. Dis.* 1995. Vol. 20. P. 641–645.

24. Гельфанд Б.Р. Сепсис: современное состояние проблемы // *Инф. антимикроб. тер.* 2001. Т. 3, № 3.

25. Бактериemia и сепсис / Под ред. Н. В. Белобородовой. М., 2008.

26. Charles P.E., Ladoire S., Abo et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria // *BMC infect. Dis.* 2008. Vol. 8. P. 163.

27. Bilikova E., Hafed B.M., Kovacicova G. et al. Nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in neonates // *J. Infect. Chemother.* 2003. Vol. 9(2), № 6. P. 191–193.

28. Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community – acquired pneumonia // *Amer. J. resp. Crit. care Med.* 2006. Vol. 174. P. 84–93.

29. Masiá M., Gutiérrez F., Shum C. et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index // *Chest.* 2005. Vol. 128, № 4. P. 2223–2229.

Коллоидные растворы для коррекции гиповолемии при кровопотере: состояние проблемы

А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко, О. А. Мамонтова, Т. Ф. Гриненко,
И. Ю. Лапина, Б. Р. Гельфанд

Научно-исследовательский институт клинической хирургии
Российского государственного медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва

Введение

Гиповолемия (олигемия) является одной из основных причин развития полиорганной недостаточности и смерти [1, 2]. Адекватное восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) при гиповолемии поддерживает макро- и микрогемодинамику, не допуская перераспределения жидкости в интерстициальное пространство. Неадекватная коррекция ОЦК приводит к нарушениям гемодинамики, микроциркуляции и перфузии и, как следствие, развитию органной дисфункции [3–5]. Именно поэтому гиповолемия должна быть скорректирована немедленно и в полном объеме.

Особенно остро проблема адекватности коррекции гиповолемии возникает при массивном кровотечении, когда разведение крови вводимыми плазмозаменителями приводит к значимым нарушениям гемостаза. И если при небольших объемах замещения различия между коллоидами во влиянии на коагуляцию не столь велики, то при массивном объеме замещения действие на гемостаз имеет одно из первоочередных значений при выборе коллоидного раствора. В этом ракурсе мы попытаемся отразить современное состояние проблемы объемного замещения, его положительные и отрицательные эффекты, акцентируя внимание на влиянии этих препаратов на гемостаз.

Имеются данные, подтверждающие, что коллоидные растворы более эффективны при коррекции уровня волемии, гемодинамики и микроциркуляторных нарушений, чем растворы кристаллоидов. При этом отрицательные эффекты последних значительно перевешивают

их положительные свойства по сравнению с коллоидами [3–5]:

- для коррекции гиповолемии требуется в 2–4 раза большие объемы, чем при использовании коллоидов;
- волемический эффект непродолжителен;
- временно увеличивают, но не поддерживают сердечный выброс;
- снижают онкотическое давление плазмы;
- не способствуют восстановлению микроциркуляции;
- увеличивают внесосудистую воду в легких;
- вызывают внеклеточную гипергидратацию;
- могут вызвать гиперхлоремический ацидоз;
- некоторые из них гипоосмолярны, что является абсолютным противопоказанием при отеке головного мозга (например, вследствие черепно-мозговой травмы).

Коллоидные инфузионные растворы — это растворы веществ с высокой молекулярной массой (более 10 кД). Эти молекулы плохо проникают через эндотелий капилляров, поэтому коллоидные растворы повышают онкотическое давление плазмы. Весь объем введенного коллоида остается в кровеносном русле, что приводит к большему увеличению ОЦК, чем при использовании кристаллоидов. Эффект увеличения ОЦК временный, его выраженность и продолжительность зависят от типа коллоидного раствора.

В настоящее время известны следующие типы коллоидных растворов [3]:

- растворы на основе желатина, в том числе модифицированного (синтетические);
- декстраны (синтетические);

- растворы на основе гидроксиэтилированного крахмала (синтетические);

- Альбумин (препарат, получаемый из донорской плазмы).

К современным коллоидным препаратам предъявляются следующие требования [3–5]:

- оптимальная плазмозамещающая способность, то есть коррекция и поддержание коллоидно-осмотического давления и внутрисосудистая персистенция макромолекул;
- минимальное влияние на систему гемостаза;
- модулирующий эффект на каскадные системы свертывания и синдром системной воспалительной реакции;
- улучшение микроциркуляции;
- влияние на лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия;
- низкий риск развития анафилактикоидных реакций;
- минимальное влияние на функцию почек.

Декстраны — препараты, использование которых при массивной кровопотере сопровождается большим числом побочных эффектов, в первую очередь на систему коагуляции, поэтому максимальная допустимая доза не превышает 16 мл/кг массы тела, что явно недостаточно для коррекции гиповолемии при массивной кровопотере.

Эта группа веществ представляет собой однопепочные полисахариды бактериального происхождения. В медицинской практике используют 10% раствор низкомолекулярного Декстрана-40 (средняя молекулярная масса 40 кД) и 6% раствор среднемолекулярного Декстрана-70 (средняя молекулярная масса 70 кД) в физиологическом растворе или растворе глюкозы.

При внутривенном введении период полувыведения Декстрана-70 составляет 6 ч, Декстрана-40 — 1–2 ч. Декстран-40 используют в виде 10% раствора с КОД, равным приблизительно 40 мм рт. ст. При внутривенном введении раствора Декстрана-40 увеличение ОЦК практически в 2 раза превышает объем инфузии [6]. Увеличение объема плазмы при применении Декстрана-40 наиболее выражено в первые 90 мин после введения. Через 6 ч после инфузии содержание раствора в крови уменьшается примерно в 2 раза. В первые сутки с мочой выводится до 80% препарата.

Основными проблемами, связанными с использованием декстранов, являются повышенная кровоточивость — как следствие уменьшения агрегации тромбоцитов, так и из-за ускорения фибринолиза, высокая доля анафилактикоидных реакций (до 1%), а также развитие острой почечной недостаточности («декстрановый ожог»). Кроме того, введение декстранов может приводить к ошибкам в определении группы крови.

Узкое терапевтическое окно (максимальная суточная доза 15–16 мл/кг массы тела) и отмеченные побочные явления не позволяют в настоящее время рассматривать эту группу препаратов как средство выбора в коррекции гиповолемии у пациентов в критических состояниях, особенно при массивной кровопотере.

Модифицированные растворы желатина

Это препараты полусинтетического происхождения с молекулярной массой около 35 кД, величиной КОД 33,3 мм рт. ст. и осмолярностью 274 мОсм/л. Объемный эффект составляет 100%, длительность персистенции молекул в сосудистом русле 3–4 ч.

Модифицированные растворы желатина эффективно корректируют гиповолемию, снижают вязкость крови, улучшают микроциркуляцию, практически не влияют на систему гемостаза и не влияют на функцию почек, что позволяет рекомендовать их больших объемах — до 200 мл/кг массы тела в сут [6].

Период полувыведения сравним с таковым у Декстрана-40, но короче чем у Декстрана-70 или гидроксиэтилкрахмала. В этой связи считается безопасным применение больших объемов. Необходимо контролировать водно-электролитный баланс организма, а при необходимости проводить возмещение электролитов. Молекулярная масса растворов на основе модифицированного желатина близка к идеальной, и показатель полидисперсности более близок к белку плазмы крови, чем у других искусственных коллоидов. 4% растворы модифицированного желатина не оказывают неблагоприятных воздействий на коагуляцию крови, даже когда объемы инфузии превышают 4 л/сут. Они относятся к препаратам выбора при массивных кровотечениях (максимальный суточный объем введения 200 мл/кг массы тела).

Частота аллергических реакций при применении раствора модифицированного желатина составляет 0,075%, что сопоставимо с частотой аллергических реакций при введении современных растворов гидроксиэтилкрахмала.

Гидроксиэтилированные крахмалы

Современное понимание коррекции гиповолемии при массивной кровопотере предусматривает не только эффективное и быстрое восстановление ОЦК, но и минимальное воздействие на гемостаз, отсутствие аллергических реакций, модуляцию синдрома системной воспалительной реакции, влияние на лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, уменьшение синдрома капиллярной утечки. С этой целью для коррекции гиповолемии в последние годы разрабатывают гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК). Одним из важных достоинств применения ГЭК является крайне низкая частота развития анафилактикоидных реакций (1:10 000–1:100 000).

Гидроксиэтилированный крахмал — это гликогенподобный полисахарид, который получают из кукурузного или картофельного крахмала путем частичного гидролиза амилопектина с последующим гидроксиэтированием продукта расщепления. Принципиальных различий между крах-

малами, полученными из кукурузы, и крахмалами, полученными из картофеля, не выявлено.

Растворы ГЭК используют в клинической практике с 70-х гг. XX в. Основными характеристиками ГЭК являются: молекулярная масса (450, 200, 130 кД), степень молярного замещения [количество гидроксиэтильных групп на 10 глюкозных остатков амилопектина (0,6; 0,5; 0,42)], характер замещения (соотношение замещений в положениях C2/C6), концентрация раствора. Чем больше степень замещения, тем выше резистентность к действию альфа-амилазы. Чем выше концентрация, молекулярная масса и степень замещения, тем больше и продолжительнее увеличение ОЦК и тем выраженнее побочные эффекты. Чем выше соотношение C2/C6, тем устойчивее крахмал к действию альфа-амилазы. С другой стороны, крахмалы с большей молекулярной массой имеют меньший онкотический эффект ввиду меньшего числа молекул крахмала на единицу объема и худшие реологические показатели. 10% растворы ГЭК являются гиперонкотическими, в то время как 6% растворы — изонкотическими.

Растворы ГЭК делят на поколения. Первое поколение имело высокую молекулярную массу (450 кД), высокую степень замещения (0,6–0,7) и выраженные побочные эффекты (кумуляция, негативное влияние на гемостаз, нефротоксичность), что не позволяет использовать их при массивной кровопотере. Второе поколение крахмалов имеет меньшую молекулярную массу (200–240 кД) и степень замещения 0,5–0,6. Третье поколение крахмалов имеет молекулярную массу 130 кД и степень замещения 0,4–0,42.

Растворы ГЭК подвергаются ферментативному гидролизу амилазой плазмы крови и их волемический эффект *in vivo* зависит от молекулярной массы в плазме после начального расщепления. Так, через 5–6 ч после инфузии 500 мл 6% раствора ГЭК 450/0,7 молекулярная масса в плазме крови составляет около 300 кД, молекулы циркулируют в плазме крови несколько суток, а при повторных инфузиях возникает кумуляция препарата, нефротоксический эффект и

гипокоагуляция. Растворы ГЭК второго поколения с молекулярной массой 200 кД достигают стабильной молекулярной массы в 70–80 кД через 4–5 ч, в то время как при инфузии крахмалов третьего поколения с молекулярной массой 130 кД наблюдается быстрое (в течение 15–30 мин) достижение той же стабильной молекулярной массы. У крахмалов третьего поколения отсутствуют кумулятивные эффекты, даже при повторных инфузиях в течение 10 дней через сутки практически весь крахмал выводится из плазмы крови.

Важно тот факт, что при расщеплении крахмалов третьего поколения в плазме крови до низкой молекулярной массы (4 кД и ниже) практически весь крахмал выводится посредством клубочковой фильтрации, а при деградации до большей молекулярной массы — как крахмалов предыдущих поколений — происходит кумуляция ГЭК и связанные с ней побочные эффекты (нефротоксичность, гипокоагуляция).

Современные *растворы ГЭК 130/0,4; 0,42* имеют ряд преимуществ [3, 5]:

- эффективно восполняют внутрисосудистый объем;
- корригируют и поддерживают КОД;
- мало влияют на гемостаз;
- значительно улучшают микроциркуляцию;
- уменьшают капиллярную утечку за счет ингибирования активации эндотелиоцитов и «запечатывающего эффекта»;
- снижают выброс ксантиноксидазы после ишемии-реперфузии;
- увеличивают внутригрудной объем крови без увеличения объема воды в легких и ухудшения оксигенации;
- уменьшают степень выраженности синдрома системной воспалительной реакции, вероятно, вследствие улучшения микроциркуляции со снижением активации эндотелиоцитов и повреждения эндотелия в целом;
- частота аллергических реакций составляет 0,058%.

Инфузионная терапия, в состав которой включены растворы ГЭК, приводит к снижению уровня циркулирующих молекул адгезии у пациентов с тяжелой травмой или сепсисом, что может указывать на уменьшение повреждения

или активации эндотелия. Эти данные подтверждены в исследовании, в котором применяли этот препарат после обширных операционных вмешательств. Из всех экспериментальных и клинических наблюдений можно сделать вывод, что молекулы ГЭК связываются с поверхностными рецепторами и влияют на скорость синтеза молекул адгезии. По-видимому, уменьшение скорости синтеза молекул адгезии может происходить и вследствие инактивации гидроксиэтилированным крахмалом свободных радикалов и, возможно, снижения выброса цитокинов. Ни один из этих эффектов не обнаруживается при изучении действия декстранов и Альбумина.

Эти качества растворов ГЭК третьего поколения с молекулярной массой 130 кД и низкой степенью замещения (0,4–0,42) позволяют использовать их в качестве препаратов выбора при гиповолемии и шоке, особенно при состояниях, сопровождающихся синдромом системной воспалительной реакции (например, сепсис).

Влияние ГЭК на почки

Некоторые публикации свидетельствуют о токсичном влиянии растворов ГЭК на почки. Однако к этим исследованиям нельзя относиться без разумного скепсиса. Так, в опубликованном в 2008 г. исследовании VISEP [7], в котором проводилось сравнение эффективности объемного замещения при тяжелом сепсисе, выявлено увеличение частоты развития острой почечной недостаточности (ОПН) у больных, которые получали 10% раствор ГЭК 200/0,5, по сравнению с группой больных, которым для объемного замещения использовали раствор Рингера (34,9 и 22,8%, соответственно, $p=0,002$). При последующем анализе было отмечено, что более чем у 38% больных кумулятивная доза препарата превысила максимально допустимые дозировки (20 мл/кг массы тела), при этом у некоторых пациентов кумулятивная доза составила более 250 мл/кг массы тела, то есть максимально допустимые дозы препараты были превышены более чем в 10 раз. Кроме того, использован 10% раствор ГЭК, который гиперонкотичен (КОД 68 мм рт. ст.) и способен

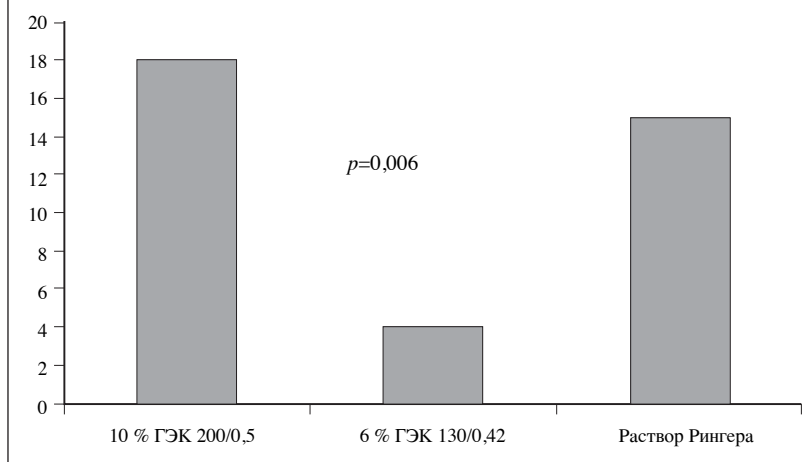
вызывать повреждение почек, подобное тому, которое встречается при применении высокоосмолярных растворов. Кроме того, в опубликованном в 2008 г. метаанализе по использованию ГЭК при сепсисе, где отмечено нефротоксическое действие растворов ГЭК, из 12 исследований в 11 использовали растворы ГЭК с длительным периодом полувыведения, а 50% больных было взято из исследования VISEP [8].

Только в экспериментальных исследованиях было оценено влияние растворов ГЭК 200/0,5 и 130/0,42 и раствора Рингера на воспаление, пролиферацию макрофагов и повреждение канальцев почек при изолированной перфузии почек. Однако было выявлено, что вакуолизация цитоплазмы возникает не только при инфузии растворов ГЭК, но и при инфузии раствора Рингера, который является несбалансированным по составу электролитов, при этом отмечено более выраженное влияние на вакуолизацию цитоплазмы у ГЭК. Также отмечено, что пролиферация клеток в интерстиции почек менее выражена при инфузии ГЭК 130/0,42 по сравнению с ГЭК 200/0,5 и раствором Рингера (*рис. 1*) [9].

Клиническое наблюдательное исследование, в которое были включены 1075 больных, выявило, что инфузия растворов ГЭК второго-третьего поколения не приводит к увеличению риска почечной недостаточности, а независимыми факторами риска развития ОПН являются: онкогематологические заболевания, исходное увеличение креатинина, сердечно-сосудистая недостаточность и сепсис [10]. Крупное сравнительное исследование по сравнению эффекта ГЭК 130/0,4 и 5% раствора Альбумина на функцию почек у больных с кардиохирургическими заболеваниями с исходно компрометированной функцией почек не выявило различий между группами [11]. Также не отмечено отрицательного влияния ГЭК 130/0,4 по сравнению с растворами модифицированного желатина на функцию почек у больных с кардиохирургическими заболеваниями [12].

У пациентов с тяжелым сепсисом, которые получали ГЭК 130/0,4 или 20% раствора альбумина, при сравнении не отмечено отрицательного влияния ГЭК

Рис. 1. Влияние ГЭК и несбалансированного кристаллоида на пролиферацию интерстициальной ткани почек



130/0,4 на почки, при этом отмечено снижение баллов по шкале APACHE II и увеличение индекса оксигенации у больных, которым применяли ГЭК 130/0,4 [13].

У пациентов с нарушенной функцией почек введение 500 мл 6% раствора ГЭК 130/0,4 не приводило к ухудшению функции почек и кумуляции в плазме крови при сохранении мочеотделения [14].

Единственным исследованием, оценивающим длительный эффект ГЭК на функцию почек, было сравнение влияния ГЭК 200/0,6 и ГЭК 130/0,4 у реципиентов, которым пересадили почки от доноров со смертью мозга. При оценке через месяц и через год отмечены более низкие концентрации креатинина в плазме крови у реципиентов, донорам которых переливали ГЭК 130/0,4 [15].

Коагуляция

Очевидно, что влияние на систему гемостаза может быть определяющим в выборе раствора для коррекции гиповолемии при массивной кровопотере. При этом известно, что декстраны оказывают наиболее значимое негативное влияние на гемостаз. Механизмы влияния растворов ГЭК на гемостаз до конца не изучены. Растворы ГЭК могут снижать концентрацию фактора VIII и фактора Виллебранда, нарушать функцию тромбоцитов за счет нарушения функции участков связывания фибриногена на тромбоцитах, удлиняя время свертывания крови (тромбиновое время и АЧТВ) [16], кроме того, растворы ГЭК могут ускорять фибринолиз [17].

Однако существенные различия по влиянию на гемостаз выявляются при сравнении разных типов растворов ГЭК. Так, у пациентов с субарахноидальным

кровоизлиянием введение ГЭК 200/0,62 приводило к фатальному кровотечению и приобретенной болезни Виллебранда [18]. Недавно проведенный проспективный сравнительный анализ применения ГЭК 200/0,5 и 4% раствора модифицированного желатина у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями показал большую потребность в гемотрансфузиях у пациентов, которым применяли ГЭК 200/0,5 [19]. Пациенты с тяжелым сепсисом, которым объемное замещение проводили 10% раствором ГЭК 200/0,5, имели значительно меньшее количество тромбоцитов в периферической крови, чем пациенты, у которых использовали раствор Рингера (исследование VISEP) [7].

Однако растворы ГЭК 130/0,42 имеют меньшее влияние на коагуляцию. Так, исследование функции тромбоцитов *in vitro* у пациентов плановой операции показало, что, в отличие от растворов ГЭК 450/0,7, 200/0,6 и 70/0,5, растворы ГЭК 130/0,38–0,45 оказывают минимальный эффект на функцию тромбоцитов (рис. 2) [20].

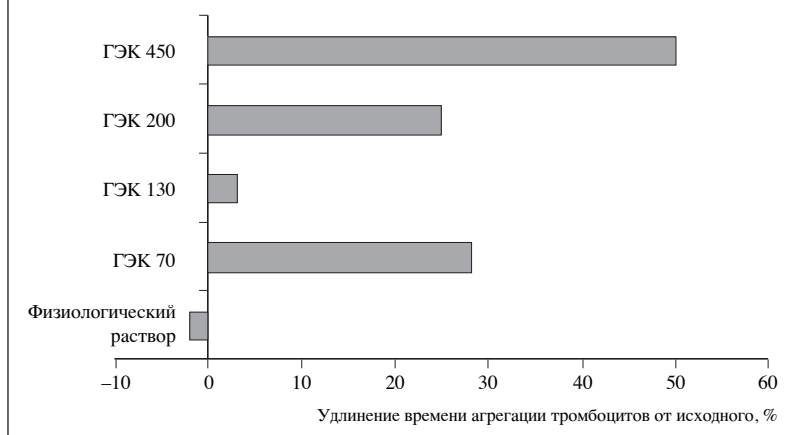
Сравнительное исследование применения ГЭК 130/0,4 и 200/0,5 в периоперационном периоде у больных с кардиохирургическими болезнями показало меньшую кровопотерю и объем переливаемой эритроцитарной массы у больных, которым применяли ГЭК 130/0,4 [21].

В большом исследовании у больных с травмами общая кровопотеря через 5 ч после окончания операции была одинаковой в обеих группах, но концентрация фактора VIII была выше, а АЧТВ короче у больных, которые получали ГЭК 130/0,4, по сравнению с пациентами, которые получали ГЭК 200/0,5 [22].

В целом, недавно проведенный анализ исследований по применению растворов ГЭК в хирургии, в который было включено 449 пациентов (таблица), продемонстрировал, что объемное замещение раствором ГЭК 130/0,4–0,42 снижает кровопотерю и потребность в трансфузии эритроцитов по сравнению с ГЭК второго поколения (200/0,5–0,6) [23].

Заслуживает внимания работа, посвященная влиянию растворов ГЭК 130 разного происхождения (ГЭК 130/0,4 — крахмал, получен-

Рис. 2. Влияние растворов ГЭК разной молекулярной массы и изотонического раствора натрия хлорида на функцию тромбоцитов



ный из кукурузы восковой спелости, и ГЭК 130/0,42 — крахмал, полученный из картофеля) на коагуляцию у пациентов с кардиохирургическими болезнями [24]. Среди пациентов плановой кардиохирургии с искусственным кровообращением было выделено две группы ($n=30$ в каждой). Оценивали эффект растворов ГЭК разного происхождения на количество и функцию тромбоцитов, параметры тромбоэластограммы (время свертывания, время образования сгустка, угол альфа). Исходно параметры коагуляции не отличались между группами. В течение периода наблюдения (48 ч после операции) больным одной группы ввели 2990 ± 340 мл ГЭК 130/0,42, а больным другой группы — 2890 ± 350 мл ГЭК 130/0,4 (различия не достоверны). В течение всего периода наблюдения не отмечено различий между группами по объему кровопотери, количеству трансфузий эритроцитов и свежзамороженной плазмы, показателям гемодинамики и необходимости в катехоламиновой поддержке. По данным тромбоэластографии, у пациентов обеих групп отмечено удлинение времени свертывания и времени образования сгустка после операции и к 5-му часу после операции (различия не достоверны), к концу первых суток показатели возвращались к исходным значениям (рис. 3) [24].

В целом, значимых различий по влиянию на систему гемостаза при использовании растворов ГЭК 130 разного происхождения отмечено не было. Авторы пришли к выводу, что оба раствора ГЭК 130 имеют схожее влияние на систему гемостаза.

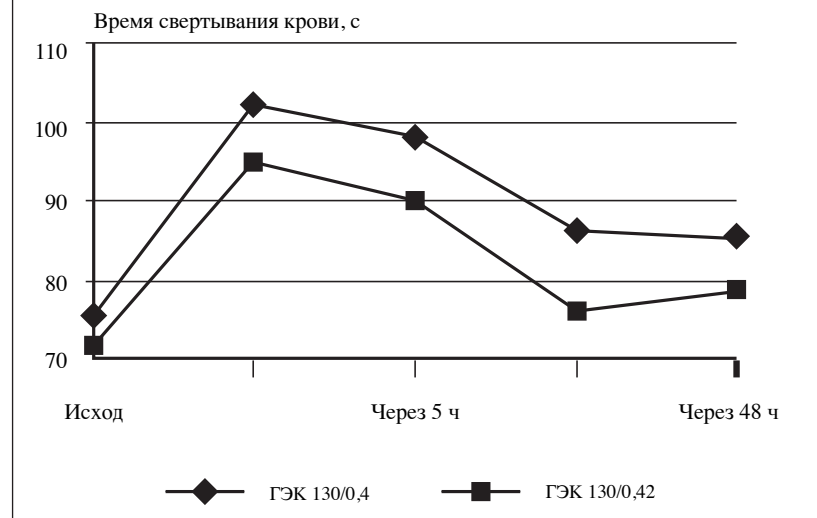
Таким образом, на сегодняшний день существенное преимущество для коррекции гиповолемии и нарушений периферического кровообращения имеют крахмалы третьего поколения (ГЭК 130/0,4 и ГЭК 130/0,42).

Одной из причин, вызывающих нарушения со стороны функции почек, кислотно-основного состояния, гемостаза, является то, что большинство исследований по изучению побочных эффектов ГЭК проводили с использованием раствора ГЭК в 0,9% растворе натрия хлорида. Однако одной из проблем, связанных с

Сравнительный анализ влияния растворов ГЭК разной молекулярной массы на объем кровопотери

Показатель	ГЭК 130/0,4 vs ГЭК 200/0,5	<i>p</i>
Расчетная кровопотеря, мл	−464 (−669; −119)	0,004
Потери по дренажам, мл	−271 (−474; −75)	0,009
Объем трансфузии эритроцитарной массы, мл	−137 (−231; −43)	0,004

Рис. 3. Изменения времени свертывания крови при использовании растворов ГЭК разного происхождения у больных после операции на сердце (по данным тромбоэластографии)



инфузией большого объема ГЭК, является влияние на гомеостаз растворителя.

Сбалансированные растворы ГЭК — зачем они нужны?

Исследования последних лет продемонстрировали, что использование препарата первого поколения (ГЭК 650/0,7) на основе гидроксипропилированного крахмала в сбалансированном растворе электролита (сбалансированный препарат ГЭК) имеет значительные преимущества по сравнению с обычным раствором ГЭК первого поколения, приготовленным в 0,9% растворе натрия хлорида (несбалансированный препарат ГЭК).

Установлено, что у пациентов, которым переливают большие объемы плазмозаменителей на основе физиологического раствора натрия хлорида, развиваются значимые нарушения гемостаза и кислотно-основного состояния. Исследования на здоровых добровольцах показали, что инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 50 мл/кг приводит к метаболическо-

му ацидозу и снижению темпа мочеотделения [25].

Этот эффект, названный гиперхлоремическим ацидозом, может приводить к следующим нежелательным последствиям:

- нарушению перфузии органов [26];
- нарушению механизмов трансцеллюлярного обмена [27];
- снижению почечного кровотока (вследствие вазоконстрикции) и снижению клубочковой фильтрации [27];
- нарушению свертывания крови за счет структурных изменений IX фактора, нарушения образования Ха фактора, нарушению образования тромбина, усилению фибринолиза и повышенному потреблению протеина C [28, 29].

Механизм развития гиперхлоремического метаболического ацидоза следующий. Физико-химическая основа поддержания *pH* среды плазмы зависит от трех величин: разницы сильных ионов (*SID* — strong ion difference), суммы ассоциируемых и диссоциируемых слабых кислот (*Atot*) и CO_2 . К сильным ионам относят катионы и анионы, которые дис-

социируют при физиологическом pH — Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Cl^- . При физиологическом pH к сильным ионам относят также лактат, сульфат и β -гидроксипропанат [30].

Проще говоря, исходя из закона электронейтральности, суммарный заряд катионов должен соответствовать суммарному заряду анионов. При концентрации натрия в плазме крови 140 ммоль/л и хлорида 100 ммоль/л разница сильных ионов равна 40. Таким образом, при массе тела в 70 кг (а, соответственно, объеме воды 42 л) организм человека содержит 5880 ммоль натрия и 4220 ммоль хлорида. Представим, что будет, если пациенту перелить 10 л «физиологического» раствора натрия хлорида, который содержит 154 ммоль натрия и 154 ммоль хлорида: концентрация натрия в плазме крови составит $(5880+1540)/(42+10)=142,7$ ммоль/л, то есть останется в пределах нормальных величин, а концентрация хлорида составит $(4220+1540)/(42+10)=110,7$ ммоль/л. Таким образом, SID составит уже не 40, а 32 ммоль. Для сохранения электронейтральности в плазме уменьшается концентрация другого аниона — бикарбоната, что приводит не только к сохранению баланса зарядов, но и к относительному преобладанию протонов, то есть ацидозу. Кроме того, одним из механизмов уменьшения отрицательного заряда является разрушение альбумина, несущего на себе отрицательный заряд за счет остатков гистидина [31], что приводит к гипоальбуминемии.

Повреждение легких при метаболическом ацидозе

Метаболический ацидоз может активировать индуцибельную NO -синтазу, приводя к апоптозу эндотелиоцитов [32]. В эксперименте установлено, что, при отсутствии других причин развития острого повреждения легких, у крыс при развитии ацидоза значительно возрастала активность индуцибельной NO -синтазы и снижалось PaO_2 . Кроме того, метаболический ацидоз приводил к увеличению концентрации в плазме крови интерлейкина 6. Таким образом, ацидоз, сам по себе, в независимости от причины развития, может повреждать интактные легкие.

Нарушения коагуляции при метаболическом ацидозе

Гипотермию, ацидоз и коагулопатию при критических состояниях, по образному выражению V.A. Eddy и соавт., можно назвать «летальной триадой» [33]. Влияние ацидоза и гипотермии на развитие коагулопатии можно связать с изменениями конформаций тромбоцитов и изменением активности сериновых протеаз, к которым относятся факторы свертывания крови [34, 35]. Известно, что инфузия небольших объемов несбалансированных растворов электролитов (менее 2 л) имеет небольшое влияние на pH .

Однако при массивных кровотечениях, когда требуются большие объемы, развивающийся гиперхлоремический метаболический ацидоз приводит к выраженным нарушениям. Так, в сравнительном исследовании у пациентов, оперированных по поводу разрыва аневризмы брюшного отдела аорты, при применении изотонического раствора натрия хлорида по сравнению с раствором Рингера чаще развивался метаболический ацидоз и увеличивался объем кровопотери, что требовало введения гидрокарбоната, большего количества донорской эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы и тромбоконцентрата [36].

Влияние кристаллоидов на иммунные клетки

Кристаллоиды не являются безопасными растворами и с позиций влияния на иммунную систему. При инкубации различных растворов (кристаллоидов, декстранов, Альбумина, растворов ГЭК разной молекулярной массы и разной степени замещения) с полиморфно-ядерными лейкоцитами человека в пробирке наибольшую активацию лейкоцитов вызывали именно растворы кристаллоидов [37].

Несбалансированные растворы кристаллоидов даже в сочетании с растворами ГЭК могут приводить к нарушениям микроциркуляции и перфузии во внутренних органах. В сравнительном клиническом исследовании влияния сбалансированных растворов 6% ГЭК 670/0,75 ($n=24$, основная группа) по сравнению с несбалансированным раствором

ГЭК 670/0,75 ($n=23$, контрольная группа) на показатели гомеостаза у пожилых пациентов (средний возраст $71,6 \pm 6,8$ и $73,1 \pm 6,7$) после хирургических вмешательств выявлено достоверное увеличение концентрации хлорида, натрия, лактата, снижение концентрации кальция, развитие ацидоза в контрольной группе.

Особую значимость имеют результаты исследования перфузии слизистой оболочки желудка при помощи желудочной тонометрии — метода, который не только позволяет оценить перфузию слизистой оболочки желудка, но и применяется в прогнозировании исхода у пациентов с хирургическими болезнями. При помощи желудочной тонометрии установлено достоверное ($p=0,04$) увеличение артериогастральной разницы по CO_2 у больных, получавших несбалансированные растворы ($12,75 \pm 3,75$ мм рт. ст.; от 0 до $47,25$ мм рт. ст.), по сравнению с больными, которые получали сбалансированный раствор ($6,75 \pm 8,25$ мм рт. ст.; от $-4,5$ до $16,5$ мм рт. ст.), что свидетельствует об ухудшении перфузии слизистой оболочки ЖКТ у больных, получавших несбалансированные растворы [26].

При ретроспективном сравнении влияния разных типов метаболического ацидоза на исход установлено, что наибольшая летальность наблюдается при лактат-ацидозе (56%) и ацидозе, вызванном присутствием неизмеряемых анионов (39%); но и при развитии гиперхлоремического метаболического ацидоза она составила 29% (рис. 4) [9].

Таким образом, можно предположить, что современная методика инфузионной терапии должна основываться как на сбалансированном растворе кристаллоида, так и на сбалансированном растворе коллоида. К сожалению, большинство из доступных коллоидных растворов является несбалансированными, то есть содержат не физиологически высокие концентрации натрия и хлора, что не соответствует стратегии общего сбалансированного кровезамещения.

Одним из путей уменьшения побочных эффектов на гемостаз от введения гидроксипропанат является модификация растворителя. Не только физико-химические характерис-

тики крахмалов могут влиять на функцию тромбоцитов, на агрегацию тромбоцитов также влияет электролитный состав растворителя [38]. Nextend (крахмал высокой молекулярной массы с высокой степенью молярного замещения — 670/0,75) был первым крахмалом, растворенным в физиологически сбалансированном растворе, содержащем 143 ммоль/л натрия, 124 ммоль/л хлорида, 28 ммоль/л лактата, 2,5 ммоль/л кальция, 3 ммоль/л калия, 0,45 ммоль/л магния и 5 ммоль/л глюкозы [9, 38]. Этот сбалансированный раствор ГЭК в значительно меньшей степени вызывал нарушения гемостаза [26, 39], нивелировал отрицательные эффекты ГЭК на тромбоцитарное звено гемостаза, увеличивая активность гликопротеиновых рецепторов IIb–IIIa [40], вероятно, за счет входящего в состав растворителя ионизированного кальция.

Кроме того, что несбалансированный раствор высокомолекулярного ГЭК вызывал нарушения в системе гемостаза, применение его у пожилых пациентов плановой операции сопровождалось развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза, в то время как при использовании сбалансированного растворителя нарушений КОС не отмечено, более того, отмечено улучшение перфузии слизистой оболочки желудка [26].

Однако замена растворителя не решила всех проблем, связанных с побочными эффектами высокомолекулярных растворов ГЭК с высокой степенью молярного замещения, таких как длительный период полувыведения, накопление в тканях и нарушения гемостаза [41, 42]. С целью уменьшения побочных эффектов ГЭК на систему гемостаза были разработаны крахмалы второго (200/0,5; 200/0,62) и третьего (130/0,4; 130/0,42) поколения с более низкой молекулярной массой (130–200 кД), более низкой степенью молярного замещения (0,4–0,5) и сниженным соотношением $C2/C6$, имеющие более короткий период полувыведения, не накапливающиеся в тканях и с

Рис. 4. Причины метаболического ацидоза и летальность



минимальным влиянием на свертывание крови [40–43].

Наибольшие физико-химические преимущества, минимальное число побочных эффектов при одинаковой гемодинамической эффективности с растворами ГЭК предыдущих поколений на сегодняшний день имеют крахмалы третьего поколения с молекулярной массой 130 кД и степенью молярного замещения 0,4–0,42 [44, 45].

Сочетание крахмала третьего поколения со сбалансированным растворителем позволяет избежать гипокоагуляции, нарушений кислотно-основного состояния, улучшить микроциркуляцию, перфузию почек даже при использовании большого объема раствора. Как показало исследование, проведенное J. Boldt и соавт., инфузия высоких объемов сбалансированного раствора ГЭК 130/0,42 привела к значительно меньшим нарушениям кислотно-основного состояния (избыток оснований, pH) и изменениям концентраций хлоридов, чем при использовании несбалансированного раствора ГЭК 130/0,42 (рис. 5, 6).

У пациентов, которым применяли невысокобъемные инфузии несбалансированного раствора ГЭК 130/0,42, а соответственно, не физиологические концентрации ионов натрия и хлоридов, развивался гиперхлоремический ацидоз. Несбалансированное объемное замещение привело к снижению BE менее 5 ммоль/л у 7 из 15 пациентов и значительному увеличению концентрации хло-

Рис. 5. Изменение концентрации хлорид-анионов при сбалансированном и несбалансированном объемном замещении

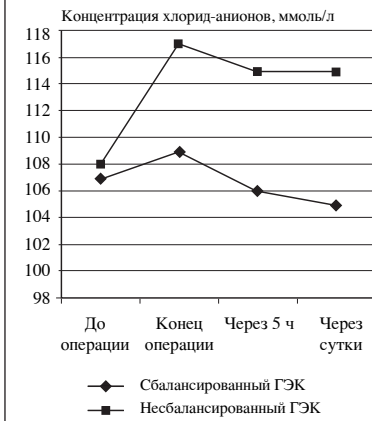
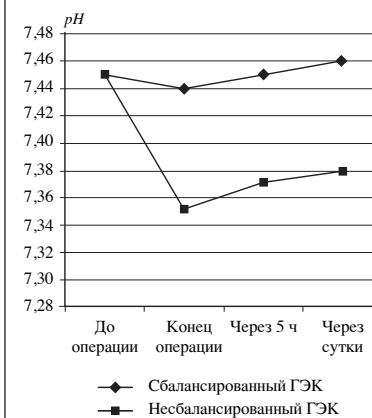


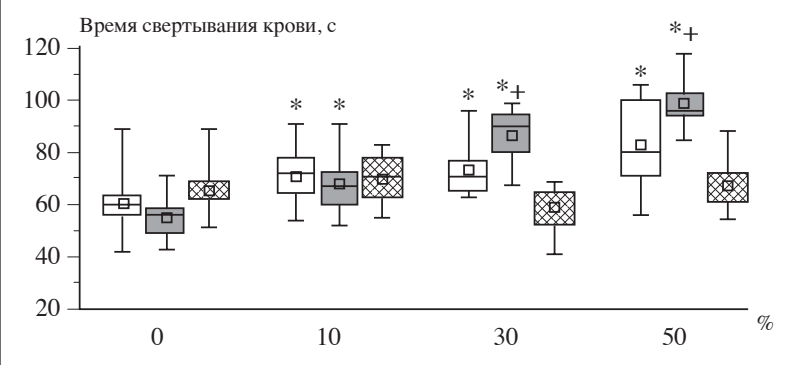
Рис. 6. Изменение pH при сбалансированном и несбалансированном объемном замещении



ридов более 115 ммоль/л у 14 из 15 пациентов [46].

Заслуживает внимания и работа, проведенная *in vitro* при разведении крови здоровых добровольцев сбалан-

Рис. 7. Влияние разведения крови *in vitro* (на 10, 30, 50%) на время свертывания крови при тромбоэластографии с использованием активатора внешнего пути (белым цветом отмечен сбалансированный раствор ГЭК 130/0,42, серым — несбалансированный раствор ГЭК 130/0,4, штриховкой — раствор Рингера)



сированным и несбалансированным растворами ГЭК 130 [47]. В этой работе кровь разводили растворами ГЭК 130 (сбалансированный раствор ГЭК 130/0,42 и несбалансированный раствор ГЭК 130/0,4) и раствором Рингера на 10, 30 и 50%. Используя метод тромбоэластографии с активатором внутреннего (тромбопластин-фосфолипид) и внешнего (тканевой фактор) пути свертывания и метод агрегометрии цельной крови с активаторами агрегации тромбоцитов, авторами установлено, что несбалансированный раствор ГЭК 130/0,4 в большей степени нарушает гемостаз, чем сбалансированный раствор ГЭК 130/0,42 (рис. 7).

Наиболее комплексно оценка влияния сбалансированного объемного замещения на гомеостаз была проведена J. Boldt и соавт. у больных с кардиохирургическими заболеваниями в периоперационном периоде ($n=50$) [48]. В этом сравнительном исследовании в основной группе ($n=25$) объемное замещение проводили раствором 6% ГЭК 130/0,42 в сбалансированном растворе электролитов (Тетраспан, B. Braun, Melsungen, Germany) плюс сбалансированный раствор электролитов (Стерофундин Изо, B. Braun, Melsungen, Germany), а в контрольной группе ($n=25$) объемное замещение проводили 6% раствором ГЭК 130/0,42 в изотоническом растворе натрия хлорида плюс изотонический раствор натрия хлорида.

Объемное замещение проводили до второго дня после операции при снижении среднего АД менее 60 мм рт. ст. и давления заклинивания легочных капилляров (или центрального венозного давления после удаления катетера легочной артерии) менее 10 мм рт. ст. в соотношении коллоиды/кристаллоиды 1/2.

Проводили исследование комплекса гемодинамических параметров (частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление, давление заклинивания легочных капилляров, центральное венозное давление и сердечный индекс), маркеры системного воспаления (интерлейкины 6 и 10), маркеры повреждения эндотелия (растворимая внутриклеточная молекула адгезии — sICAM-1), маркеры повреждения почек (креатинин, глутатионтрансфераза-альфа — α -GST, связанный с желатиназой липокаин нейтрофилов — NGAL). Все измерения проводили перед началом анестезии, в конце операции, через 5, 24 и 48 ч после операции.

Общий объем инфузии раствора ГЭК составил 2750 ± 640 мл в основной группе и 2820 ± 550 мл — в контрольной. Количество перелитой эритроцитарной массы не отличалось между группами, однако больным, получавшим несбалансированную терапию, потребовалось введение большего объема свежзамороженной плазмы. Показатели гемодинамики, оксигенации, потребность в катехоламинах не отличались между группами в

течение всего периода наблюдения.

BE значительно снизилось в контрольной группе (с $1,21 \pm 0,3$ перед началом операции до $-4,39 \pm 1,0$ ммоль/л через 5 ч после операции, $p < 0,05$) и не изменилось у больных, получавших сбалансированное объемное замещение (с $1,16 \pm 0,3$ перед началом операции до $-0,81 \pm 0,3$ через 5 ч после операции).

Концентрации интерлейкина 6 увеличивались в обеих группах, при этом они были статистически достоверно выше у больных, получавших несбалансированную терапию (277 ± 48 и 186 ± 42 нг/мл, $p < 0,05$), аналогичная картина наблюдалась и с интерлейкином 10.

Также отмечено статистически значимое увеличение концентрации ICAM-1 в обеих группах, более выраженное у больных, получавших несбалансированную терапию (380 ± 40 и 299 ± 46 нг/мл, $p < 0,05$).

Маркеры повреждения почек в моче также повышались в обеих группах, но повышение было более значимо у больных, получавших несбалансированную терапию (α -GST с $4,8 \pm 2,2$ перед операцией до $10,2 \pm 3,0$ мкг/мл через сутки у больных, получавших сбалансированную терапию, и с $4,3 \pm 2,1$ перед операцией до $18,1 \pm 4,1$ мкг/мл через сутки у больных, получавших несбалансированную терапию).

NGAL через сутки $17,9 \pm 4,0$ нг/мл у больных, получавших сбалансированную терапию, и $28,9 \pm 6,6$ нг/мл у больных, получавших несбалансированную терапию, $p < 0,05$).

Заключение

Одним из основных побочных эффектов, ограничивающих применение коллоидов при гиповолемии, является отрицательное влияние на систему гемостаза. Это приводит к коагулопатическим кровотечениям, которые в сочетании с метаболическим ацидозом и гипотермией образно названы «летальной триадой». Так, максимально допустимый объем Декстрана-40 составляет всего 16 мл/кг массы тела, то есть около 1 100 мл при массе тела пациента в 70 кг, что явно недостаточно для эффективной коррекции гиповолемии.

Кроме того, побочные эффекты на гемостаз (нарушение агрегации тромбоцитов, удлинение времени свертывания крови) при лечении гиповолемии при массивной кровопотере во многом определяются свойствами как объемозамещающего средства, так и свойствами растворителя. При этом развивающиеся при гемодилюции нарушения, такие как метаболический ацидоз, гиперхлоремия, неотделимо связаны с побочными эффектами на систему гемостаза. Более того, ранее считавшиеся «физиологичными» кристаллоидные растворы имеют целый ряд побочных эффектов не только на кислотно-основное состояние, но, что очень важно при массивной кровопотере, систему гемокреуляции, а также на функцию почек и иммунные клетки.

Современные гидроксиптил-крахмалы эффективно корригируют гиповолемию при массивной кровопотере. Но при этом не следует забывать, что гидроксиптил-крахмал — это раствор, а, соответственно, растворитель может обуславливать ряд побочных эффектов на систему гемостаза, кислотно-основное состояние, водно-электролитный баланс. И если эти побочные эффекты останутся незамеченными, они могут привести к фатальным последствиям. Более того, следует учесть, что многие из описанных в литературе побочных эффектов растворов гидроксиптил-крахмалов связаны именно с влиянием на гемостаз растворителя. Применение стратегии сбалансированной терапии открывает новую эру в лечении больных с массивной кровопотерей.

Литература

1. Puyana J. C. Resuscitation of hypovolemic shock // *Surgery and trauma*. 2006. Vol. 229. P. 193–943.
2. Shoemaker W.C. Relation of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states // *Int. Care Med*. 1987. Vol. 23. P. 230–243.
3. Рагимов А.А., Еременко А.А., Порошина С.А. Инфузионно-трансфузионная терапия: тактика и средства // В кн: *Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: Практич. рук. / Под ред. Б.П.Гельфанда. М., 2008. С. 21.*
4. Горбачев Е.С. Инфузионно-трансфузионная терапия операционного периода // В кн: *Инфузионно-трансфузионная те-*

ратия в клинической медицине: Практич. рук. / Под ред. Б.П.Гельфанда. М., 2008. С. 104.

5. Гельфанд Б.П., Проценко Д.Н., Мамонтова О.А. и др. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // В кн. *Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: Практич. рук. / Под ред. Б.П. Гельфанда. М., 2008. С. 207.*
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. 2002. Вып. 9. С. 230.
7. Brunkhorst F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *New Engl. J. Med*. 2008. Vol. 35. P. 125–139.
8. Wiedermann C. HES in sepsis // *BMC Emerg. Med*. 2008. Vol. 8. P. 1.
9. Gunnerson R. et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. // *Crit. Care*. 2006. Vol. 10. P. R22.
10. Sakr J. et al. Effects of HES administration on renal function in critically ill patients // *Brit. J. Anaesth*. 2007. Vol. 58. P. 343–349.
11. Boldt J. et al. // *Crit. care Med*. 2007. Vol. 35. P. 2740–2748.
12. Boldt J. et al. Comparison of the effects of gelatin and a modern HES solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients // *Brit. J. Anaesth*. 2008. Vol. 100. P. 457–464.
13. Palumbo D. et al. // *Minerva anesthiol*. 2008. Vol. 82. P. 633.
14. Jungheinrich C. et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new HES 130/0.4 (6%, 500 ml) in mild-to-severe renal impairment // *Anesth. et Analg*. 2002. Vol. 95. P. 544–551.
15. Blasco V. et al. // *Shock*. 2008. Vol. 199. P. 594–9.
16. Levi M., Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expander on coagulation emin // *Thrombos. Hevost*. 2007. Vol. 33. P. 810–815.
17. Egli G.A. et al. Effect of progressive haemodilution with HES, gelatin and albumin on blood coagulation // *Brit. J. Anaesth*. 1997. Vol. 78. P. 684–689.
18. Jonville-Bera A.P. et al. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted HES // *New Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345. P. 622–623.
19. Tseng M.Y., Hutchinson P.J., Kirkpatrick P.J. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective study // *Brit. J. Neurosurg*. 2008. Vol. 22. P. 257–268.
20. Franz A. et al. // *Anesth. et Analg*. 2001. Vol. 92. P. 1402–1407.
21. Gallandat Huet R.C. et al. A novel HES (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery // *Canad. J. Anaesth*. 2000. Vol. 47. P. 1207–1215.
22. Langeron O. et al. Voluven, a lower substituted novel HES 130/0.4,

causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5 // Anesth. et Analg. 2001. Vol. 92. P. 85–92.

23. Kozek-Langenecker S.A. et al. The effects of HES 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomised clinical trials // *Anesth. et Analg*. 2008. Vol. 107. P. 382–390.
24. Boldt J., Suttner S., Brosch C. et al. Influence on coagulation of a potato-derived hydroxyethylstarch (HES 130/0.42) and a maize-derived hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) in patients undergoing cardiac surgery // *Brit. J. Anaesth*. 2009. Vol. 102. P. 191–197.
25. Williams E.L. et al. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers // *Anesth. et Analg*. 1999. Vol. 88. P. 999–1003.
26. Wilkes N.J. et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients // *Anesth. et Analg*. 2001. Vol. 93. P. 811–816.
27. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride // *J. Clin. Invest*. 1983. Vol. 71. P. 726–735.
28. Suzuki // *J. molec. Biol*. 2005. Vol. 353. P. 80.
29. Meng // *Trauma*. 2003. Vol. 55. P. 886.
30. Gunnerson K.J., Kaplan J.A. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? // *Curr. Opin. crit. Care*. 2003. Vol. 9. P. 46–73.
31. Kellum J.A., Kramer D.J., Pinsky M.R. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions // *Crit. Care*. 1995. Vol. 10. P. 51–55.
32. Haque I.U. et al. Intravascular infusion of acids promotes intrapulmonary inducible nitric oxide synthase activity and impairs blood oxygenation in rats // *Crit. care Med*. 2003. Vol. 31. P. 1454–1460.
33. Eddy V.A. et al. Hypothermia, coagulopathy and acidosis // *Surg. Clin. N. Amer*. 2000. Vol. 80. P. 845–854.
34. Schreiber M.A. Coagulopathy in the trauma patient // *Curr. opin. crit. Care*. 2005. Vol. 11. P. 590–597.
35. Martini W.Z. et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine // *Trauma*. 2005. Vol. 58. P. 1002–1009.
36. Waters J.H. et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study // *Anesth. et Analg*. 2001. Vol. 93. P. 81–22.
37. Rhee et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids // *Crit. care Med*. 2000. Vol. 28. P. 74–78.
38. Deusch E. et al. The effects of high molecular weight hydroxyethylstarch

solutions on platelets // *Anesth. et Analg.* 2004. Vol. 99. P. 665–668.

39. Roche A.M. et al. Coagulation effects of in vitro serial haemodilution with a balanced electrolyte hetastarch solution compared with a saline-based hetastarch solution compared with a saline-based hetastarch solution and lactated Ringer's solutions // *Anesthesia*. 2002. Vol. 57. P. 950–955.

40. Konrad C.J. et al. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethylstarch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT // *Anesth. et Analg.* 2002. Vol. 90. P. 274–279.

41. Kozek-Langenecker S.A. Effects of hydroxyethylstarch solutions on hemostasis // *Anesth.* 2005. Vol. 103. P. 654–660.

42. De Jonge E., Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood

coagulation: a comparative review // *Crit. care Med.* 2001. Vol. 29. P. 1261–1267.

43. Haisch G., Boldt J. et al. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethylstarch preparation (6% HES 130/0,4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery // *Anesth. et Analg.* 2001. Vol. 92. P. 565–571.

44. Waitzinger J. et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethylstarch (HES) specification (HES 130/0,4) after single-dose infusion of 6 or 10% solution in healthy volunteers // *Clin. Drug Invest.* 1998. Vol. 16. P. 15–60.

45. Jungheinrich C. et al. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethylstarch 130/0,4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight

in orthopedic surgery: a randomised, double-blind study // *Drugs R.D.* Vol. 5. P. 1–9.

46. Boldt J. et al. A total balanced volume replacement strategy using a new balanced HES preparation (130/0,42) in patients undergoing major abdominal surgery // *Europ. J. Anesthesiol.* Vol. 23. P. 1–9.

47. Boldt J., Wolf M., Mengistu A. A new plasma-adapted HES preparation: in vitro coagulation studies using thromboelastography and whole blood aggregometry // *Anesth. et Analg.* 2007. Vol. 104. P. 42–30.

48. Boldt J. et al. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation and kidney integrity in elderly cardiac patients // *Int. care Med.* 2009. Vol. 35. P. 462–470.

Современный взгляд на микробиологическое исследование крови

Н. М. Каргальцева

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

В настоящее время с термином «инфекция кровотока» (ИК) связывают наличие клинических симптомов и пребывание микроорганизмов в крови. Циркуляция микроорганизмов в крови может иметь частное название: бактериемия, фунгемия, паразитемия, вирусемия. Катетерассоциированные ИК составляют до 87% от всех ИК и занимают третье место среди нозокомиальных инфекций, составляя до 10% от всех инфекций у госпитализированных пациентов. Терапия назначалась слишком поздно или была неадекватной в 22,6% случаев, поэтому летальность составляла 19,0%. Главными факторами риска ИК были: использование внутривенного катетера (71%), применение антибиотиков (59%), мочевого катетера (37%), хирургические манипуляции (27%), интубация (24%) и использование кортикостероидов (21%) [1, 2].

Микробиологический анализ любого биоматериала в классическом варианте состоит из микроскопического и культурального методов исследования. Микробиологические методы исследования крови позволяют обнаружить и выделить циркулирующие в крови микроорганизмы с целью этиологической диагностики инфекционного процесса и назначения целевой антимикробной терапии.

Забор крови для микробиологического исследования осуществляют при помощи венопункции. Кровь забирают шприцем и затем помещают ее в питательную среду, используя разные техники посева (инокуляция крови в открываемый флакон со средой, прокалывание пробки флакона с питательной средой, прямой посев на плотный питательный агар в чашке Петри). Для забора крови применяют обыкновенный шприц с иглой, «шприц-пробирку», вакуумную систему. Применение закрытых систем

исключает контаминацию. Забор крови обыкновенным шприцем и инокуляция крови в открываемый флакон не гарантирует от загрязнения пробы крови на первом этапе исследования. Забор крови «шприцем-пробиркой» или вакуумной системой и инокуляция крови путем прокалывания пробки флакона способствует «чистому» забору крови. Использование вакуумных пробирок, «шприц-пробирок» и вакуумных систем для забора крови относят к современным методам забора крови. Метод закрытой системы для забора и культивирования крови был предложен в Санкт-Петербурге. Он минимизировал попадание микроорганизмов из воздуха в питательную среду и максимально ограничивал контакт крови с воздухом [3]. Это создавало условия, приближенные к естественным условиям нахождения микроорганизмов в кровотоке, и снимало риск «ложно» положительных гемокультур на 20–46% [4]. «Открытые» системы для гемокультур имели случаи контаминации до 12%.

Известно, что кровь на гемокультуру забирают при поступлении больного в стационар или во время первого амбулаторного приема. По данным некоторых авторов, по мере удаления дня забора крови на гемокультуру от начала заболевания или активного обострения болезни уровень бактериологического подтверждения диагноза снижался и к 6-му дню заболевания достигал 1,5%. Традиционно кровь на посев забирают в утренние часы.

J.A. Washington [5] и M.P. Weinstein и соавт. [6] показали, что при 95% эпизодах бактериемии и фунгемии выделяли возбудителей не менее чем в двух пробах крови на гемокультуру. Другие авторы отрицают необходимость рутинного исследования крови более трех посевов. Они объясняют это тем, что увеличивается объем работы в лаборатории и растет

число случаев ятрогенной анемии. Young и соавт. предложили «правило трех» — кровь забирается в 3 флакона и инкубируется в течение 3 дней, данного метода придерживаются в большинстве стран [7]. Нет единого мнения относительно отрезка времени, который нужно выдержать между первым и последующими заборами крови. Взятие парных проб крови — одно из обязательных условий этиологической диагностики бактериемии. По мнению большинства исследователей, интервал между заборами проб крови может составлять 0,5–1–2 ч. Авторами было проанализировано 1024 гемокультуры с коагулазо-негативным стафилококком с целью определения необходимого количества флаконов для посева крови. Степень совпадения роста патогенов и контаминантов в одном флаконе или двух была очень высокой, что показало невозможность предсказания клинического значения полученных гемокультур на основании количества проб крови для посева. Рекомендуется кровь у стационарных больных забирать в количестве не менее двух проб с интервалом не менее 30 мин, и каждая проба должна содержать не менее 10 мл крови для оптимального соотношения с питательной средой 1:20. Подобной методики забора крови придерживались многие исследователи [8].

По данным некоторых авторов, посев крови у больных с клиническим сепсисом в 82,5% случаев остается отрицательным. Авторы объясняют отсутствие микроорганизмов в питательной среде несколькими факторами. Они считают бактериемию у этих больных непостоянной и предлагают проводить несколько заборов крови увеличенного объема.

Флакон с инокулированной кровью должен быть доставлен в лабораторию не позднее 2 ч с момента забора. Действие темпера-

туры на выживаемость микроорганизмов в крови после удаления из кровотока до культивирования было изучено Wright в 1925 г. Он показал, что бактерии остаются живыми в цитратной крови при комнатной температуре в течение 5 ч и могут сохраняться еще дольше в холодильнике при температуре 5 °С. Микроорганизмы разрушаются в течение короткого времени при температуре 37 °С. Он исследовал также действие антикоагулянтов на микроорганизмы. Согласно его наблюдениям, во время коагуляции микроорганизмы перемещаются внутрь сгустка, поэтому необходимо сохранять кровь в жидком состоянии. Дефибринация крови при встряхивании со стеклянными бусинками удаляет 90 % микроорганизмов из крови. Из химических препаратов цитрат натрия оказался менее токсичным по сравнению с полиантотолсульфатом натрия. Флаконы с инокулированной кровью рекомендуются сохранять до момента поступления в лабораторию при комнатной температуре при отсутствии термостата.

Микроскопическое исследование включает микроскопию нативного материала или окрашенных препаратов. Это исследование относят к экспрессным методам диагностики, так как оно выполняется быстро, но имеет только ориентировочное значение, так как результат расценивается как предварительный. В фиксированных и окрашенных мазках выявляют бактерии, грибы и идентифицируют их на основании морфологических и тинкториальных признаков. Классический метод окраски мазков по Граму в ряде случаев позволяет поставить этиологический диагноз (менингит, гонорея). По окраске обнаруженных возбудителей можно выбрать антибиотик на первом этапе лечения. Для световой микроскопии, кроме окраски по Граму, применяют другие техники окрашивания препаратов (метиленовым синим, по Романовскому—Гимзе, модификация по Копелову). Используют также технику люминесцентной микроскопии, для которой используют флюорохромы (акридин-оранж) в качестве красителя.

Микроскопическое исследование мазка периферической кро-

ви при ожидаемой бактериемии или фунгемии имеет большое диагностическое значение.

Первый доклад об обнаружении бактерий в периферической крови был сделан Raver и Davaine в 1850 г. В 1906 г. F.W. Andrews обнаружил менингококки в мазке периферической крови до получения гемокультуры [9]. В 1918 г. W.W. King исследовал каплю крови, взятой из мочки уха у больных цереброспинальным менингитом, и обнаружил грамположительные и грамотрицательные кокки, которые в дальнейшем были выделены и идентифицированы как *Staphylococcus aureus* и *Neisseria meningitidis* [10]. В 1944 г. A. Humphrey разработал методику получения лейкоцитарного концентрата из пробы крови и описал технику приготовления мазков периферической крови из лейкоцитарного слоя пробы крови [11]. Преимущество этого метода заключалось в том, что элементы крови при определенном режиме центрифугирования распределялись в соответствии с их силой тяжести. Тяжелые эритроциты оседали на дно, легкая плазма находилась наверху, а под плазмой на эритроцитах лежал тонкий белый слой, представляющий собой смесь лейкоцитов, тромбоцитов и склеенных с ними микроорганизмов. Одна часть микроорганизмов находилась внутри нейтрофилов ввиду их фагоцитирования, другая была склеена тромбоцитами.

Микроскопические находки микроорганизмов в мазке крови могут предопределить получение гемокультуры у пациентов с высоким уровнем бактериемии, нуждающихся в ранней специфической антимикробной терапии.

Гемокультура уже давно признается во всем мире как золотой стандарт установления диагноза бактериальной или грибковой инфекции. Основными этапами культурального исследования крови являются выделение чистой культуры возбудителя, его идентификация и определение антибиотикорезистентности выделенного штамма к имеющимся препаратам. Успех выделения возбудителя из крови зависит от питательной среды и условий культивирования (аэробные, микроаэрофильные и анаэробные). Получение гемокультуры отно-

сится к трудоемкому и дорогому виду микробиологического исследования биоматериала и является достоверным подтверждением наличия инфекции в крови.

При попадании из крови в искусственную питательную среду микроорганизмы испытывают дискомфорт, так как в кровотоке микроорганизмы могли находиться на поврежденной клеточной стенке, используя все ее питательные компоненты. Состав питательной среды для культивирования крови должен учитывать все необходимое для создания максимально приближенных условий, соответствующих пребыванию микроорганизмов в крови. К ним, в первую очередь, относятся газовые условия (анаэробные) и питательные вещества (сердечно-мозговой компонент среды). Питательной основой жидких сред, используемых за рубежом для получения гемокультуры, является сердечно-мозговой экстракт, высококачественный триптон. Посев крови производят в два культуральных флакона — «аэробный» и «анаэробный». В России в качестве жидкой питательной среды используют мясopептoнный бульон, бульон Хоттингера, сахарный бульон, триптический перевар казеиново-соевого бульона, тиогликолевую среду.

В настоящее время за рубежом используют ручные и автоматизированные системы для микробиологического исследования крови.

К ручным относятся бифазные системы, которые представляют собой закрытую систему, состоящую из жидкой питательной среды и плотной скошенной агаровой среды, прикрепленной к стенке флакона. Рост микроорганизмов виден на агаровой пластинке. Практическое преимущество этой техники заключается в том, что она является закрытой системой культивирования крови, которая минимизирует риск контаминации и позволяет многократное субкультивирование, то есть высеив на плотные питательные среды для выделения микроорганизма.

Другая ручная «сигнальная» система «поглощения газа или вытеснения среды» состоит из аэробного флакона, к которому прикреплено через иглу «сигнальное» устройство в виде пла-

стиковой втулки-насадки. Во время роста микроорганизмы выделяют газы в атмосферу над питательной средой, увеличивается давление воздушного пространства во флаконе, которое и перемещает кровь с питательной средой в верхний цилиндр через иглу. Наличие смеси «кровь—среда» в «сигнальном» устройстве макроскопически показывает рост микроорганизмов во флаконе. Выросшие микроорганизмы находятся в сигнальном устройстве.

Лизис-центрифугирующая система также относится к ручным. Это модифицированная изоляторная система, основанная на лизис-центрифугировании. Пробирки для гемокультуры содержат EDTA в качестве антикоагулянта, сапонин — как агент лизиса — и фторуглеродное соединение в виде плотных «шариков». После инокуляции крови в пробирку клетки лизируются сапонином. Пробирки центрифугируются, надсадочная жидкость удаляется и «шарики» засеваются на плотную среду соответствующего типа. Главной особенностью этой системы является преимущество при выделении патогенных грибов и термальных диморфных грибов из крови. Этот метод является приемлемым методом для обнаружения распространенных патогенных бактерий и привередливых патогенов, таких как *Bartonella spp.*

Автоматизированные системы для культивирования крови были разработаны для сокращения времени технических манипуляций, для более достоверного определения положительных результатов, снижения уровня контаминации и идентификации выросших микроорганизмов в более ранние сроки, чем ручными системами.

В ранних 1980-х гг. на рынок была выставлена новая генерация автоматических нерадиометрических систем. В 1993 г. автоматизированная система для гемокультуры была модернизирована путем добавления в жидкую среду флюоресцирующего жидкого компонента. Идейно они походили на радиометрические, но использовали инфракрасную спектрофотометрию для определения CO_2 в атмосфере над питательной средой во флаконе. В результате микроб-

ного метаболизма эта флюоресценция снижалась от продукции углекислого газа. Прибор измерял изменение флюоресценции флаконов каждые 15 мин. Флаконы автоматически передвигались в инкубаторе и из инкубатора в тестируемое устройство. Инфракрасный спектрофотометр считывал информацию через стеклянную стенку флакона. Пониженная флюоресценция анализировалась компьютером и при помощи алгоритмов определялся рост микроорганизмов во флаконе.

Автоматические системы с постоянным контролем роста — это мониторируемые системы для гемокультуры, относящиеся к достижениям последних 20 лет. Они отличаются от других автоматических гемокультуральных систем. Преимуществом автоматической системы является постоянный контроль роста микроорганизма в гемокультуральной системе. Эти системы электронным методом мониторируют флаконы на обнаружение микробного роста каждые 10 мин. Комплекс состоит из термостата, механизма для взбалтывания и регистрационного блока. В системе снижается возможная перекрестная контаминация. Регистрационный блок фиксирует рост микроорганизмов на ранних стадиях. Данные мониторирования передаются в микрокомпьютер, где они хранятся и анализируются. При помощи компьютерных алгоритмов определяется наличие микробного роста во флаконе на более ранних сроках культивирования крови. Алгоритмы предусматривают и минимизируют число ложноположительных сигналов, которые могут сгенерироваться при продолжительном мониторировании. Флаконы не требуют ручной манипуляции после того, как они помещены в систему. Внутри флакона имеется датчик, который изменяет цвет при увеличении концентрации углекислого газа в питательной среде. Светоизлучающие и считывающие диоды включены в основу каждой ячейки, в которой находятся флаконы. При изменении цвета датчика количество света фиксируется, и датчик вычисляет это в виде сигнала с увеличенным напряжением. Эти сигналы записываются микрокомпьютером и анализируются

при помощи алгоритма. В алгоритме заложено три критерия наличия признаков микробного роста: 1) первоначальное считывание, которое превышает стандартный порог; 2) доказательное увеличение концентрации углекислого газа и 3) увеличение пропорционального соотношения продукции углекислого газа. Результаты показали более ранние сроки обнаружения микроорганизмов и наименьшее количество ложноположительных инструментальных сигналов. Было показано, что достаточно пяти дней инкубирования для обнаружения патогенов при сниженном количестве контаминантов и без необходимости субкультивирования флаконов при отсутствии признаков роста.

Иная автоматизированная система была представлена в Великобритании в 1994 г. Она похожа на предыдущие системы, имеет манометрическое определение микробного роста. Определение продукции газа происходит при помощи лазерного мониторирования приспособлений, вмонтированных во флакон.

Правильная интерпретация заболевания инфекционной природы на основании полученных результатов микробиологического исследования крови возможна при наличии гемокультуры или других лабораторных находок и обсуждении их с лечащим врачом.

Интерпретация отрицательных результатов микробиологического исследования крови для клиницистов является сложной задачей. Они, чаще всего, отрицают диагноз бактериемии при отрицательном результате посева крови. Врачам микробиологической лаборатории необходимо консультировать клиницистов в этом случае и в случае выбора антимикробных препаратов при положительной гемокультуре [12]. Интерпретация полученных гемокультур тоже сложна. Дифференциация между истинной бактериемией и контаминацией флаконов с засеянной кровью зависит от клинических симптомов и общего состояния больного, не говоря о виде выделенного микроорганизма и количестве полученных гемокультур от одного больного. С другой стороны, ложноотрицательные результаты посева крови имеют место при

транзиторной бактериемии в случае небольшого количества микроорганизмов в кровотоке, что имеет место в 20% случаев.

Поэтому трактовка результатов микробиологического исследования крови в значительной степени зависит от обмена информацией между сотрудниками клинических и лабораторных подразделений. На сегодняшний день остается актуальной необходимость постоянного сотрудничества клинических микробиологов с клиницистами.

Литература

1. Bouza E., Perez-Molina J., Munoz P. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe // *Clin. microb. Inf.* 1999. Vol. 5. P. 2s1–2s12.
2. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетерассоциированные инфекции кровотока // *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2006. Т. 8. С. 130–144.
3. Кочеровец В.И., Каргальцева Н.М., Гуревич В.С., Бондаренко Б.Б. Принципы бактериологического исследования крови больных с инфекционным эндокардитом: Метод. реком. РСФСР. Л., 1990. С. 23.
4. Lipsky B.A., Plorde J.L., Tenover F.C. et al. Comparison of the Automicrobic system, acridine orange-stained smears, and Gram-stained smears in detecting bacteriuria // *J. clin. Microb.* 1985. Vol. 2. P. 176–181.
5. Washington J.A. Blood cultures: principles and techniques // *Mayo Clin. Proc.* 1975. Vol. 50. P. 91–97.
6. Weinstein M.P., Reller L.B., Murphy J.R., Lichtenstein K.A. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults, I Laboratory and epidemiologic observations // *Rev. infect. Dis.* 1983. Vol. 5. P. 35–53.
7. Yamane N. Blood culture: gold standard for definitive diagnosis of bacterial and fungal infections — from the laboratory aspect // *Rinsbo Byori.* 1998. Vol. 46. P. 887–892.
8. Ilstrup D.M., Washington II J.A. The importance of volume of blood culture in the detection of bacteremia and fungemia // *Diagn. microbiol. infect. Dis.* 1983. Vol. 2. P. 107–108.
9. Andrews F.W. Case of Acute meningococcal septicaemia // *Lancet.* 1906. Vol. 1. P. 1172–1174.
10. King W.W. Early diagnosis of cerebrospinal meningitis by the examination of stained blood films // *J.A.M.A.* 1918. Vol. 71. P. 2048–2050.
11. Humphrey A.A. Use of the buffy layer in the rapid diagnosis of septicaemia // *Amer. J. clin. Path.* 1944. Vol. 4. P. 358–362.
12. Yanai M., Uehara Y., Yagoshi M., Kumasaka K. Interpretation of the results of blood culture and interventional role by clinical laboratory physicians // *Rinsbo Byori.* 2006. Vol. 54. P. 1059–1065.

К вопросу об этиологии пневмонии, развивающейся на фоне искусственной вентиляции легких

Ю. С. Полушин¹, К. Н. Храпов¹, В. И. Шаталов¹, И. В. Вартанова¹, В. Ю. Тимчури²

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург;

² Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург

Введение

Известно, что госпитальная пневмония занимает второе место по распространенности среди инфекционных осложнений у пациентов, проходящих лечение в ОРИТ [1, 2]. Выделение пневмонии, развивающейся на фоне искусственной вентиляции легких, ИВЛ (вентиляторассоциированная, или ВАП), в отдельную нозологическую форму связано с ее особыми этиологией и патогенезом, а также с тяжестью состояния больных, которые подвергаются риску инфицирования при проведении ИВЛ. Возникновение ВАП практически всегда приводит к удлинению сроков госпитализации, стоимости лечения и повышению риска неблагоприятного исхода [1–4]. У пациентов с ВАП летальность колеблется от 24 до 65 % и увеличивается до 76 %, если инфекция вызывается мультирезистентными микроорганизмами [3, 4].

Использование инвазивной вентиляции легких облегчает забор материала из нижних дыхательных путей для микробиологического исследования. В этой связи большинство данных в отношении возбудителей госпитальной пневмонии получено именно у больных, которым проводили ИВЛ. Микробиологическое исследование содержимого трахеобронхиального дерева является одним из наиболее важных моментов в подтверждении ВАП, позволяет оптимизировать проводимую антибактериальную терапию, осуществлять своевременную диагностику возникновения резистентности возбудителей к наиболее широко распространенным антибиотикам. Вместе с тем, изучение микробиологического пейзажа отделения реанимации и интен-

сивной терапии (ОРИТ) позволяет определить оптимальную эмпирическую терапию, контролировать эффективность мер по профилактике инфекции.

Целью работы являлось исследование микробиологического пейзажа возбудителей пневмонии, развивающейся на фоне ИВЛ, в ОРИТ одного из крупных стационаров Санкт-Петербурга.

Для достижения поставленной цели предполагалось: 1) получить микробиологическую характеристику возбудителей ВАП в ОРИТ; 2) выяснить динамику в спектре возбудителей ВАП; 3) установить чувствительность и оценить изменение резистентности выделенных штаммов к применяемым антибактериальным средствам; 4) выбрать наиболее эффективные препараты для эмпирической антибактериальной терапии.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения больных с госпитальной пневмонией в ОРИТ общего профиля Елизаветинской больницы Санкт-Петербурга в течение 1999 г. (64 человека), а также в период с января 2008 г. по ноябрь 2009 г. (176 человек). Данная больница представляет собой многопрофильный стационар, ежедневно принимающий от 150 до 200 человек с различной urgentной патологией. Наиболее частыми причинами дыхательной недостаточности и необходимости начала ИВЛ у больных являлись глубокое нарушение сознания, тяжелая сочетанная травма, острый респираторный дистресс-синдром, а также развитие пневмонии. В большинстве случаев пневмония возникала на фоне ИВЛ, и забор материала для бактериологического исследования выполняли при появлении

признаков ВАП. У больных, которым потребовалось проведение респираторной поддержки в связи с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне госпитальной пневмонии, забор материала проводили непосредственно после инициации ИВЛ. Возраст обследованных больных колебался от 17 до 77 лет ($48,5 \pm 11,5$).

Респираторную поддержку во всех случаях проводили с помощью аппаратов марки Servoventilator 900C, Servoventilator 300, Dräger Savina. У больных, которым проводили ИВЛ более 5–6 сут, выполняли трахеостомию с постановкой пластиковой трубки с раздувной манжетой. Чаще всего использовали режимы SIMV (PC), PS. Продолжительность ИВЛ составила от 2 до 44 сут.

Для диагностики ВАП использовали общепринятые критерии [5, 6]: а) наличие мокроты и ее гнойный характер; б) лихорадка $>38^\circ\text{C}$ или гипотермия $<36^\circ\text{C}$; в) лейкоцитоз $>11 \cdot 10^6/\text{мл}$ или лейкопения $<4 \cdot 10^6/\text{мл}$ и/или сдвиг лейкоцитарной формулы влево ($>20\%$ палочкоядерных или любое количество юных форм); г) появление новых или персистирование старых инфильтратов при рентгенологическом исследовании легких.

Для объективизации тяжести пневмонии при ее клинико-рентгенологической диагностике использовали систему CPIS [7], согласно которой наличие у больного пневмонии соответствует оценке не ниже 7 баллов. При этом оценка в 7 баллов свидетельствует об умеренной тяжести заболевания, 8–9 баллов — о тяжелой пневмонии, а 10 и более баллов — о крайне тяжелой ВАП.

Антибактериальную терапию у всех больных начинали сразу после постановки диагноза ВАП. Развитие пневмонии (в том числе

ВАП) на фоне антибактериальной терапии служило сигналом к смене ее режима на более эффективный.

Профилактическое (до развития пневмонии) введение антибиотиков (цефалоспорины I–III поколения, фторхинолоны) использовали при проведении инвазивной ИВЛ, в связи с тяжелым состоянием больного по основному заболеванию (острая абдоминальная патология, тяжелая сочетанная травма).

Для определения возбудителя проводили микробиологическое исследование бронхиального аспирата или жидкости, полученной при эндоскопическом бронхоальвеолярном диализе (мини-БАД). Материал, забранный в стерильную посуду, отправляли в лабораторию для определения возбудителей и чувствительности их к антибиотикам. Микробиологические исследования проводили в городской СЭС и других специализированных лабораториях. Показателем, позволявшим дифференцировать колонизацию и инфекционный процесс, являлся рост $>10^4$ КОЕ/мл. Чувствительность микроорганизмов оценивали с использованием качественного анализа дисковым методом.

Результаты и обсуждение

Этиологическая характеристика ВАП. Результаты микробиологического исследования в Елизаветинской больнице показали, что чаще всего возбудителями ВАП в 2008–2009 гг. являлись грамотрицательные бактерии — 64,1%. На долю грамположительных бактерий пришлось 27,8%. В 1999 г. грамотрицательные бактерии играли даже более заметную роль — 80,7%, тогда как грамположительные — 19,3%.

В процентном отношении возбудители ВАП распределились следующим образом (табл. 1).

В целом, однако, можно констатировать, что принципиальных и резких изменений в спектре возбудителей ВАП за 10 лет не произошло. Доля грамположительных бактерий (*St. aureus*) осталась приблизительно прежней, хотя отмечена тенденция к ее увеличению. Среди грамотрицательных зафиксировано резкое снижение доли микроорганизмов *Pr. mirabilis* и *Pr. vulgaris*. Последнее, по-видимому, можно объяснить широким использованием цефалоспоринов III поколения для стартовой терапии и профилактики инфекционных осложнений.

Частота микст-инфекции за 2008–2009 гг. составила 40,6%, что несколько больше, чем в

1999 г. (31,1%). Причин для этого, по-видимому, несколько. Например, увеличилось количество больных, которым проводится длительная вентиляция, появилось большое количество мультирезистентных штаммов и др. Высокую частоту выявления микробных ассоциаций важно учитывать при назначении эмпирической терапии, которая должна обеспечить перекрывание всего возможного спектра возбудителей. В условиях, когда наблюдается рост количества мультирезистентных бактерий и полимикробных ассоциаций, выбор эмпирической терапии в значительной степени усложняется.

Принято выделять раннюю и позднюю ВАП, подразумевая, что имеются этиологические отличия пневмонии в зависимости от сроков ее возникновения. Нам не удалось выявить существенных отличий в микробном спектре при сравнении ранней и поздней ВАП (до или после 5 сут с момента поступления в ОРИТ). В 2008–2009 гг. как при ранней, так и при поздней ВАП несколько чаще обнаруживали *Klebsiella spp.*, *St. aureus*, в 1999 г. при возникновении пневмонии после 5 дней проведения ИВЛ несколько чаще имели дело с *Ps. aeruginosa* и *St. aureus*. Но в целом различия в этиологии ранней и поздней ВАП не были существенными. Представляется, что данный факт, входящий в противоречие с установленными положениями, заставляет еще раз оценить подходы к эмпирической терапии, поскольку большинство протоколов лечения ранней ВАП предлагает использовать препараты, активные, в первую очередь, в отношении внегоспитальной флоры. Полученные данные позволяют предположить, что пневмония в ранние сроки пребывания пациента в стационаре может быть вызвана и мультирезистентными госпитальными штаммами. Возможно, причиной такого положения дел является неэффективность мер, направленных на профилактику возникновения ВАП и предотвращение перекрестного инфицирования. Впрочем, и другие авторы также подвергают сомнению лечебный подход, при котором сроки возникновения ВАП могут служить критерием для определения тактики антибактериальной терапии [8, 9].

Таблица 1. Этиологическая характеристика ВАП

Микроорганизм	Частота выделения, %	
	1999 г.	2008–2009 гг.
Грамотрицательные		
<i>Klebsiella spp. (Kl. pneumoniae)</i>	13,3	19
<i>Escherichia coli</i>	14,3	7,5
<i>Pr. mirabilis</i>	27,6	1,8
<i>Pseudomonas spp. (Ps. aeruginosa)</i>	7,1	9,3
<i>Pr. vulgaris</i>	5,1	1,8
<i>Acinetobacter</i>	5,6	7,8
<i>Enterobacter</i>	–	13
<i>Neisseria</i>	–	2,7
Грамположительные		
<i>Staphylococcus spp. (St. aureus, St. epidermidis)</i>	19,3	20,9
<i>Streptococcus spp.</i>	–	5,1
<i>Enterococcus spp.</i>	–	1,1
<i>Corynebacterium</i>	–	0,7
Грибы	–	–
<i>Candida</i>	–	8,1
Другие микроорганизмы	7,7	1,1

Еще одним важным моментом является определение этиологии госпитальной пневмонии, возникшей у пациентов, которым не проводили ИВЛ. В литературе нет четких сведений в отношении этиологических различий между нозокомиальными пневмониями, возникшими на фоне проведения ИВЛ (ВАП) или у пациентов на самостоятельном дыхании. Собирая микробиологические данные в отношении ВАП, мы обязательно фиксировали случаи, когда внутрибольничная пневмония была причиной развития дыхательной недостаточности и инициации ИВЛ (всего 42 случая, или 24% из группы больных, обследованных в 2008–2009 гг.). В результате, мы не выявили различий в этиологии этих пневмоний по сравнению с ВАП. Спектр возбудителей госпитальной пневмонии был схожим (*Kl. pneumoniae* — 23,2%, *Ps. aeruginosa* — 15,3%, *Acinetobacter* — 8,1%, *Staphylococcus spp.* (*St. aureus*, *St. epidermidis*) — 26,3% и др.).

Очевидно, что экстраполировать полученные данные на всех пациентов с госпитальной пневмонией, которым не проводили ИВЛ, не очень корректно, принимая во внимание небольшое число наших наблюдений. Тем не менее, учитывая полученные результаты и то обстоятельство, что микробиологических данных в отношении госпитальной пневмонии у пациентов без ИВЛ не так много, считаем, что в ОРИТ подходы к лечению больных с пневмониями, возникшими на фоне ИВЛ или без нее, должны быть схожими.

При сравнении бактериальных возбудителей в зависимости от тяжести ВАП было отмечено преобладание *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* при тяжелых формах госпитальной пневмонии (более 8 баллов по шкале CIPS), а среди умерших пациентов эти микроорганизмы высевались более чем в 50% случаев. Из многочисленных литературных источников известно, что при такой этиологии ВАП вероятность неблагоприятного исхода особенно высока [10].

Данные в отношении микробиологического пейзажа отделения собирались в течение довольно продолжительного периода (1–2 года). В то же время,

изменения за более короткий промежуток времени были интенсивнее. Например, отмечено значительное увеличение частоты выделения *Ps. aeruginosa* с июня по август 2009 г., что, возможно, явилось отражением эпидемического распространения ВАП данной этиологии.

Эпидемиологическая характеристика антимикробной резистентности

Проведенное исследование чувствительности выделенных штаммов *St. aureus* (табл. 2) к β -лактамам антибиотикам позволило предположить, что доля метициллинрезистентного стафилококка составляет приблизительно 20–30%. Такое его распространение делает оправданным эмпирическое применение Ванкомицина, по крайней мере при тяжелых пневмониях. Следует отметить крайне низкую чувствительность к Оксациллину. Известно, что чувствительность к этому препарату отражает, в целом, эффективность β -лактамов в отношении стафилококка. По-видимому, имеется какая-то системная ошибка в определении чувствительности стафилококка к этому антибиотику, так как схожие результаты мы получали из нескольких городских лабораторий. С учетом этой проблемы, предположения о распространенности метициллинрезистентного стафилококка мы строили по чувствительности стафилококка ко всем β -лактамам антибиотикам.

Более того, нередко мы получали результаты микробиологических исследований, которые показывали резистентность стафилококка к Ванкомицину. При перепроверке и повторных исследованиях эти результаты не подтверждались. Безусловно, такие результаты микробиологической диагностики существенно усложняют интерпретацию данных.

Одним из самых активных антибиотиков в отношении *St. aureus* оказался Рифампицин, чувствительность к которому превышала 80%.

Чаще всего выделяемые штаммы *Ps. aeruginosa* оказались резистентны к большинству антимикробных препаратов, за исключением карбопенемов. Лишь у 63% штаммов выявили чувствительность к Меропенему и у трети штаммов — к Имипенему, Цефепиму, Цефоперазону (табл. 3). Как видно из представленной таблицы, штаммы *Ps. aeruginosa* наиболее чувствительны из карбопенемов к Меропенему, что связано, с нашей точки зрения, помимо свойств самого препарата, и с более редким использованием данного антибиотика по сравнению с другими (в том числе Имипенемом) и несформировавшейся к нему резистентностью. Среди цефалоспоринов наибольшая чувствительность имела к Цефепиму, среди цефалоспоринов III поколения — к Цефоперазону. К сожалению, не всегда оценивалась чувствительность к комбинированному препара-

Таблица 2. Чувствительность выделенных штаммов *St. aureus* к антибактериальным препаратам (2008–2009 гг.)

Антибактериальный препарат	Доля чувствительных штаммов, %
Оксациллин	21,9
Гентамицин	30,8
Цефазолин	41,1
Цефалотин	57,3
Цефутоксим	39,7
Цефепим	36,7
Цефтриаксон	48,2
Офлоксацин	54,4
Ципрофлоксацин	30,8
Имипенем	77,2
Меропенем	61,2
Рифампицин	82,1

Таблица 3. Чувствительность выделенных культур к антибиотикам (%), 2008–2009 гг.

Микроорганизм	Количество чувствительных штаммов, %								
	IMP	MER	CFT	CP	CFP	CTX	CIP	OFL	AN
<i>Kl. pneumoniae</i>	58,3	70	6,3	13,5	4,2	4,2	15,6	45,8	8,3
<i>E. coli</i>	63,8	75	8,3	16,6	8,3	11,1	13,8	22,2	25
<i>Ps. aeruginosa</i>	32,6	63	17,4	32,6	26,1	2,2	10,9	17,4	15,2
<i>Acinetobacter</i>	43,5	72	2,5	17,9	2,5	0	0	48,7	7,6
<i>Enterobacter</i>	45,3	75	0	17,1	1,5	0	9,3	35,9	7,8

Примечание. IMP — Имипенем, MER — Меропенем, CFT — Цефтриаксон, CP — Цефепим, CFP — Цефоперазон, CTX — Цефотаксим, CIP — Ципрофлоксацин, OFL — Офлоксацин, AN — Амикацин

ту — Цефоперазон+Сульбактам. Однако нами отмечена достаточно высокая клиническая эффективность этого препарата. Отмечена высокая резистентность *Ps. aeruginosa* к Цефотаксиму и Ципрофлоксацину, что с большой долей вероятности можно связать с рутинным использованием этих препаратов в ОРИТ без какой-либо ротации. По этой же причине, на наш взгляд, выявлена крайне высокая резистентность синегнойной палочки к Амикацину, что делает использование этого препарата необоснованным. При оценке чувствительности по сравнению с 1999 г. выявлено, что каких-то принципиальных изменений не произошло, ситуация остается столь же драматичной, так как сохраняется резистентность к большинству цефалоспоринов III–IV поколения, аминогликозидам. Еще больше увеличилась доля штаммов, резистентных к карбопенемам.

Высокий уровень резистентности выявлен и у штаммов *Kl. pneumoniae* — наиболее частого возбудителя пневмонии среди грамотрицательных бактерий. Резистентность была установлена к цефалоспорином всех генераций, аминогликозидам. Выделенные штаммы *Kl. pneumoniae* оказались чувствительными лишь к Меропенему, Имипенему и Офлоксацину, причем уровень резистентности к карбопенемам оказался также крайне высоким (30–40%). Сложно сказать, насколько это соответствует действительности, но эти данные, по меньшей мере, заставляют серьезно задуматься. По сравнению с 1999 г. также значительно возросла резистентность к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам.

Результаты в отношении чувствительности антибиотиков к *E. coli* схожи. К выделенным штаммам чувствительностью обладали карбопенемы и аминогликозиды (Амикацин — 25%). По сравнению с 1999 г., ситуация заметно ухудшилась. По сути, выделенные штаммы оказались высоко-резистентны к цефалоспорином II–IV поколения и фторхинолонам (см. табл. 3), что, наверное, можно опять связать с широким использованием этих препаратов в отделении без какой-либо ротации (в течение 10 лет). Очевидно, что назначение указанных антибиотиков при госпитальной инфекции нижних дыхательных путей неэффективно. Тем не менее, в связи с рядом проблем, прежде всего финансовых, препараты широко используются в отделении для лечения как внегоспитальной, так и госпитальной инфекции. По-видимому, косвенно можно также говорить о недостаточности профилактических мер возникновения нозокомиальной инфекции.

Выделенные штаммы *Acinetobacter spp.* оказались резистентны к большинству антимикробных препаратов, за исключением карбопенемов и Офлоксацина (48,7%). В ходе исследования динамики чувствительности с 1999 г. выявлено, что она несколько снизилась к Офлоксацину. Необходимо отметить, что Офлоксацин в отделении применялся крайне редко. По сравнению с 1999 г., существенных изменений в чувствительности к антибиотикам не выявлено. Выделенные штаммы *Enterobacter* также оказались резистентны к большинству антимикробных препаратов, за исключением карбопенемов (Меропенем — 75%) и Офлоксацину (35,9%).

По-видимому, с учетом сложившейся ситуации в отношении этиологии ВАП и резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, для улучшения качества лечения больных в ОРИТ необходим комплекс мероприятий, направленных на совершенствование диагностики пневмонии и оптимизации показаний для назначения антибиотиков, профилактику возникновения ВАП и предотвращение перекрестного инфицирования.

Выводы

Сравнительная оценка микробиологического спектра возбудителей пневмоний в ОРИТ многопрофильной больницы с интервалом почти в 10 лет не выявила существенных изменений. В этиологии ВАП в 2008–2009 гг., как и ранее, ключевую роль играют грамотрицательные бактерии (*Enterobacteriaceae* и *Ps. aeruginosa*). Среди грамположительных микроорганизмов наибольшее значение имеют представители рода *Staphylococcus*, особенно *St. aureus*. В то же время произошло резкое снижение доли *Pr. mirabilis* и *Pr. vulgaris* и увеличение доли микроорганизмов рода *Klebsiella spp.* Увеличилась частота микст-инфекций (с 31,1 до 40,6%).

Наиболее вероятные возбудители ВАП (*Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* и *Enterobacter*) оказались резистентны к большинству распространенных в рутинной практике антимикробных препаратов, за исключением карбопенемов. Доля *St. aureus*, по нашим данным, составила около 30%. С учетом роли стафилококка среди всех возбудителей ВАП, представляется оправданным эмпирическое применение Ванкомицина при тяжелых инфекциях.

Поскольку не удалось выявить различий в этиологии поздней и ранней ВАП, а также нозокомиальных пневмоний, развившихся при проведении ИВЛ и на фоне самостоятельного дыхания, по-видимому, подходы к назначению антибактериальной терапии должны быть схожими, независимо от сроков и условий возникновения госпитальной пневмонии.

С учетом высокой вероятности микст-инфекции и уровня резистентности возбудителей, эмпирическая антибактериальная монотерапия вентилятор-ассоциированных пневмоний нецелесообразна. Учитывая лидерство в генезе вентилятор-ассоциированной пневмонии *St. aureus*, семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa*, а также высокий уровень резистентности к основным антибактериальным средствам, наиболее оправданным пред-

ставляется назначение комбинации препаратов — Ванкомицина с карбопенемами или Офлоксацином.

Литература

1. Koenig S.M., Truitt J.D. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention // *Clin. microbiol. Rev.* 2006. P. 637–657.
2. Vincent J.L., Bibari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // *J.A.M.A.* 1995. Vol. 274. P. 639–644.
3. Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia // *Amer. J. respir. crit. care Med.* 2002. Vol. 165. P. 867–903.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated pneumonia // *Amer. J. Respir. crit. care Med.* 2005. Vol. 171. P. 388–416.
5. Rello J., Artur J., Baaijbar J. et al. International conference for the deve-

lopment of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 955–70.

6. Еришов А.Л. Вентиляторассоциированная пневмония у взрослых: Краткое пособие для врачей-реаниматологов. Петрозаводск: ИнтелТек, 2006.

7. Fartoukh M., Maitre B., Honore' S. et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited // *Amer. J Respir. crit. Care Med.* 2003. Vol. 168. P. 173–179.

8. Gastmeier P., Sohr D., Geffers C. et al. Early- and Late-Onset Pneumonia: Is This Still a Useful Classification? // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. P. 2714–2718.

9. Чучалин А.Г., Тельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М., 2009.

10. Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Ann. intern. Med.* 1998. Vol. 129. P. 433–440.

Обоснование необходимости дифференцированной эмпирической антибактериальной терапии больных с эмпиемой плевры

О. В. Баринов, Т. Н. Суборова, А. В. Саламатов, Б. Н. Котив

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

С позиции теории раннего периода хирургических инфекций, эффективность лечебных мер в первые дни пребывания больного в стационаре является залогом его дальнейшего успешного лечения [1]. Поэтому проблема рационального выбора антибактериального препарата для проведения стартовой эмпирической терапии очень важна. Наиболее полно освещены вопросы эмпирической антибактериальной терапии больных с эмпиемой плевры, осложнившей течение внебольничной пневмонии [2–5]. В то же время, контингент больных, страдающих эмпиемой плевры, представляет собой гетерогенную группу. Так, больные поступают в специализированный торакальный стационар двумя потоками: по направлению поликлинического звена и посредством переводов из непрофильных стационаров [6], где могут инфицироваться госпитальными штаммами. Ряд иностранных авторов указывают на необходимость дифференцированного подхода при проведении эмпирической антибактериальной терапии у больных с эмпиемой плевры [7–9]. Кроме того, име-

ются сведения о преобладании разных видов возбудителей при парапневмонической эмпиеме плевры и при пиопневмотораксе [10]. Наконец, некоторые авторы указывают на необходимость выделения в отдельную группу больных с эмпиемой плевры, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания [11–16]. Однако в отечественных публикациях, посвященных проблемам лечения пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры, не освещена проблема дифференцированного подхода при проведении эмпирической терапии [17–19].

Цель исследования — обоснование необходимости дифференцированного подхода при назначении стартовой эмпирической антибактериальной терапии больным с эмпиемой плевры.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов бактериологического обследования 118 больных с эмпиемой плевры в возрасте от 17 до 70 лет, не имеющих инфекционных очагов другой локализации. Больных, поступивших из поликлинического звена и не пере-

носивших ранее инфекционные деструкции легких и плевры, относили в группу с внебольничной инфекцией ($n=56$). В другую группу относили больных, которые поступали в клинику из других стационаров ($n=62$). Причинами развития эмпиемы плевры у них были нозокомиальные пневмонии, осложнения после оперативных вмешательств и манипуляций. Пол, возраст, спектр и тяжесть основной и сопутствующей патологии у больных в сравниваемых группах были сопоставимы.

Проведено изучение микробного спектра у пациентов с эмпиемой плевры разного вида: парапневмонической (ППЭП), пиопневмотораксом (ППТ), послеоперационной. У 12 больных ППЭП и 6 больных ППТ внебольничного происхождения имелись тяжелые сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких (6 больных), декомпенсированный сахарный диабет (2), хроническая почечная недостаточность (1), цирроз печени (1), наркомания (2), дефицит массы тела более 30% (6 больных). В группе больных с внутрибольничной эмпиемой плевры эти заболевания имелись у 13 пациентов: сахарный диабет (6), хроническая обструктивная болезнь легких (3), наркомания (1), дефицит массы тела (3 пациента), табл. 1.

Микробиологическое исследование экссудата плевральной полости проводили при поступлении пациентов в стационар. Выделение и идентификацию возбудителей осуществляли в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) ме-

Таблица 1. Распределение больных по виду эмпиемы плевры

Вид эмпиемы	Характер инфекции (число больных)			
	внебольничная ($n=56$)		внутрибольничная ($n=62$)	
	без тяжелых сопутствующих заболеваний	с тяжелыми сопутствующими заболеваниями	без тяжелых сопутствующих заболеваний	с тяжелыми сопутствующими заболеваниями
Парапневмоническая	25	12	21	6
Пиопневмоторакс	13	6	26	4
Послеоперационная	–	–	15	3

тодов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Для индикации присутствия в пробах неклостридиальных анаэробов использовали пробирочный метод, описанный в методических рекомендациях по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота (Добрынин В.М. и др., 1999). Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам применяли диско-диффузионный метод. Определяли чувствительность к Ампициллину, Амоксициллину/Клавуланату, Амикацину, Ванкомицину, Имипенему, Клиндамицину, Линкомицину, Меропенему, Цефазолину, Цефепиму, Цефотаксиму, Цефтазидиму, Цефтриаксону, Ципрофлоксацину.

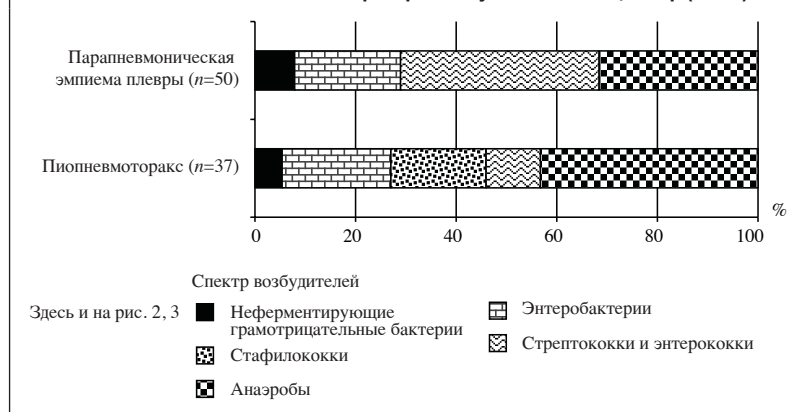
Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи построения таблиц сопряженности и определения критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

При бактериологическом исследовании плеврального экссудата у 37 больных с ППЭП внебольничного происхождения было выделено 50 штаммов возбудителей, а от 19 больных с ППТ — 37 штаммов. У больных с ППЭП чаще, чем у больных с ППТ, в экссудате плевральной полости встречались грамположительные бактерии (ГПБ) ($p < 0,05$), тогда как у пациентов с ППТ, напротив, чаще выделялись анаэробные бактерии ($p < 0,05$), рис. 1.

Анализ спектра возбудителей эмпиемы плевры в зависимости от тяжелых сопутствующих заболеваний выявил его неоднородность. Оказалось, что у больных с ППЭП без сопутствующих заболеваний выделялись только штаммы *St. aureus*, *Streptococcus spp.*, *H. influenzae* и анаэробные бактерии. В то же время у больных с ППЭП, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, и у больных с ППТ спектр возбудителей был сходен и не имел существенных различий. В нем, кроме анаэробных бактерий, стафилококков и стрептококков, отмечалось присутствие штаммов *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae* и *Serratia spp.* Сравнение спектра возбудителей

Рис. 1. Спектр возбудителей эмпиемы плевры, выделенных у больных с внебольничной эмпиемой плевры при поступлении в стационар (n=56)



у пациентов с ППТ в зависимости от наличия или отсутствия тяжелых сопутствующих заболеваний не выявило в нем различий (табл. 2).

Среди выделенных ГПБ от больных с ППЭП без сопутствующих заболеваний не отмечалось случаев резистентности к Амоксициллину/Клавуланату, Ванкомицину, Линкосамиду, Цефазолину, Цефепиму. Выделенные штаммы *H. influenzae* были чувствительны к Ампициллину,

Амоксициллину/Клавуланату, карбопенемам, цефалоспорином III–IV поколения, Ципрофлоксацину.

ГПБ, выделенные от больных с ППЭП с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и больных с ППТ вне зависимости от тяжелых сопутствующих заболеваний, были чувствительны к Амоксициллину/Клавуланату, Имипенему, Ванкомицину. 16 из 20 штаммов этих бактерий были чувствительны к Клиндами-

Таблица 2. Спектр возбудителей при внебольничной эмпиеме плевры

Возбудители эмпиемы плевры		Вид инфекции, число клинических изолятов			
		ППЭП		ППТ	
		без СЗ*, n=25	с СЗ, n=12	без СЗ, n=13	с СЗ, n=6
Анаэробные бактерии		3	9	10**	6
Грамположительные бактерии (ГПБ)	<i>S. aureus</i>	7	5	3	4
	<i>S. pneumoniae</i>	8	1**	2	0**
	<i>S. pyogenes</i>	3	2	0	0
	<i>E. faecalis</i>	0	1	1	1
	Всего ГПБ	18	9**	6**	5**
Грамотрицательные бактерии (ГОб)	<i>Klebsiella spp.</i>	0	3	1	3
	<i>E. coli</i>	0	2	1	1
	<i>P. mirabilis</i>	0	0	2	0
	<i>Serratia spp.</i>	0	2	0	0
	<i>Enterobacter spp.</i>	0	1	0	0
	Всего энтеробактерий	0	8**	4	4
	<i>H. influenzae</i>	2	0	0	0
	<i>Ps. aeruginosa</i>	0	1	0	2
	Всего неферментирующих ГОб	2	1	0	2
	Всего ГОб	2	9**	4	6
Всего штаммов		23	27	20	17

* СЗ — сопутствующие заболевания; ** достоверное различие между группой с ППЭП без СЗ и другими группами ($p < 0,05$)

Рис. 2. Спектр микрофлоры, выделенной у больных с внутрибольничной инфекцией, в зависимости от вида эмпиемы (n=62)

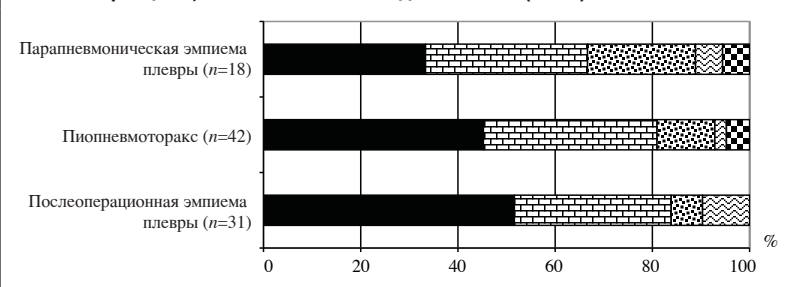


Рис. 3. Характер микрофлоры, выделенной от больных с эмпиемой плевры при поступлении в стационар, в зависимости от вида инфекции

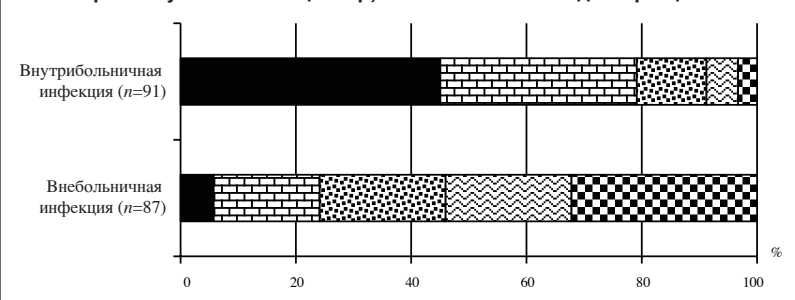


Таблица 3. Спектр возбудителей вне- и внутрибольничной эмпиемы плевры

Возбудитель эмпиемы плевры		Вид инфекции (число клинических изолятов)	
		внебольничная	внутрибольничная
		абс. число (%)	абс. число (%)
Анаэробные бактерии		28 (32,2)*	3 (3,3)
Грамположительные бактерии (ГПБ)	<i>St. aureus</i>	19 (21,8)	11 (12,1)
	<i>St. pneumoniae</i>	11 (12,6)*	–
	<i>S. pyogenes</i>	5 (5,7)	–
	<i>E. faecalis</i>	3 (3,4)	3 (3,3)
	<i>Corynebacterium spp.</i>	–	2 (2,2)
Всего ГПБ		38 (43,7)*	16 (17,6)
Грамотрицательные бактерии (ГОБ)	<i>Klebsiella spp.</i>	7 (8,0)	14 (15,4)*
	<i>E. coli</i>	4 (4,6)	5 (5,5)
	<i>Pr. mirabilis</i>	2 (2,3)	1 (1,1)
	<i>Serratia spp.</i>	2 (2,3)	5 (5,5)
	<i>Enterobacter spp.</i>	1 (1,1)	4 (4,4)
	<i>P. rettgeri</i>	–	1 (1,1)
	<i>C. freundii</i>	–	1 (1,1)
	Всего энтеробактерий	16 (18,4)	31 (34,1)*
	<i>H. influenzae</i>	2 (2,3)	–
	<i>Ps. aeruginosa</i>	3 (3,4)	24 (26,4)*
	<i>A. faecalis</i>	–	7 (7,7)
	<i>P. putida</i>	–	6 (6,6)
	<i>S. maltophilia</i>	–	2 (2,2)
	<i>A. baumannii</i>	–	2 (2,2)
Всего НГОБ		5 (5,7)	41 (45,1)*
Всего ГОБ		21 (24,1)	72 (79,1)*
Всего штаммов		87 (100)	91 (100)

* Различие между группами достоверно ($p < 0,05$)

цину и Цефепиму. Все выделенные ГОБ были чувствительны к Ципрофлоксацину, Цефтазидиму, Цефепиму, Карбопенемам и Амикацину. К Амоксициллину/Клавуланату, Цефтриаксону, Цефотаксиму из выделенных ГОБ были чувствительны только энтеробактерии.

При всех видах эмпиемы плевры внутрибольничного происхождения преобладали ГОБ. Разницы спектра возбудителей по наличию у больных тяжелых сопутствующих заболеваний при внутрибольничной эмпиеме выявлено не было. Сравнение спектра возбудителей внутрибольничной эмпиемы плевры разных видов не выявило существенных различий, за исключением тенденции к преобладанию неферментирующих ГОБ и энтеробактерий при ППТ и послеоперационной эмпиеме ($p > 0,05$), рис. 2.

У больных с внутрибольничной инфекцией все выделенные ГПБ были чувствительны к Ванкомицину. Наиболее высокая чувствительность у ГОБ была к Имипенему (62% чувствительных штаммов) и Меропенему (74% чувствительных штаммов).

Сравнительный анализ результатов бактериологического обследования больных с эмпиемой плевры вне- и внутрибольничного происхождения показал, что у больных с внутрибольничной инфекцией преобладали аэробные ГОБ ($p < 0,05$), а при внебольничной инфекции — анаэробные бактерии и аэробные ГПБ ($p < 0,05$). При этом среди ГОБ от больных с внебольничной инфекцией чаще выделялись энтеробактерии, а от пациентов с внутрибольничной инфекцией — неферментирующие ГОБ ($p < 0,05$), рис. 3.

Таким образом, у больных с эмпиемой плевры при поступлении в стационар соотношение групп микроорганизмов существенно различалось в зависимости от вида инфекции. Так, только от пациентов с внебольничной инфекцией были выделены *St. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*. В то же время, только от пациентов с внутрибольничной инфекцией были получены *A. faecalis*, *P. putida*, *S. maltophilia*. Доля штаммов *Klebsiella spp.* и *Ps. aeruginosa* у пациентов с вну-

трибольничной инфекцией была выше в 2–8 раз (табл. 3).

Таким образом, при внебольничной и внутрибольничной инфекциях выявлены существенные различия в спектре возбудителей.

Результаты проведенного обследования 118 больных с эмпиемой плевры показали, что спектр возбудителей различается в зависимости от вида эмпиемы и происхождения инфекции. Так, при внебольничной эмпиеме плевры спектр возбудителей различался у пациентов с ППЭП без сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и пациентов трех остальных групп (больных с ППЭП и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также больных с ППТ вне зависимости от наличия тяжелых сопутствующих заболеваний) — с другой.

У больных с внебольничной ППЭП без сопутствующих заболеваний при проведении эмпирической терапии следует применять антибиотики с преимущественным действием на стрептококки и стафилококки, сочетая их с препаратами, действующими на анаэробную флору и *H. influenzae*. У этих пациентов в среднем выделялся один возбудитель от одного больного (23 штамма от 25 больных), что делает возможным применение препаратов, действующих только на очерченный круг возбудителей. Исходя из этих позиций, сочетание Линкосамида (Клиндамицин или Линкомицин) с цефалоспорином III поколения (Цефотаксим, Цефтриаксон) или Ципрофлоксацином представляется наиболее оптимальным. Применение препаратов с более широким спектром действия (Амоксициллин/Клавуланат или Имипенем) будет так же эффективно, как препаратов резерва.

В группе больных с эмпиемой плевры внебольничного происхождения, на основании данных о сходстве спектра возбудителей, нами была выделена подгруппа, состоящая из больных с ППТ и пациентов с ППЭП и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Не было выявлено различий в спектре возбудителей эмпиемы плевры у больных этих групп, что позволяет рекомендовать одинаковую схему эмпирической антибактериальной терапии. В таких случаях следует отдавать предпо-

Схема 1. Проведение эмпирической антибактериальной терапии эмпиемы плевры в случае внебольничной инфекции



чтение препаратам с антианаэробной активностью в сочетании с препаратами, действующими на грамположительные кокки и энтеробактерии. Учитывая случаи выделения псевдомонад, целесообразно также использовать препараты с антисинегнойной активностью. У 31 больного с указанной патологией было выявлено 64 штамма возбудителей, что указывает на высокую микробную нагрузку и обосновывает применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия. В этих случаях целесообразно применение следующих комбинаций: Амоксициллин/Клавуланат с Амикацином; Цефепим с Метронидазолом или Линкосамидом; Цефтазидим с Линкосамидом или монотерапия Имипенемом (схема 1).

Результаты нашего исследования не позволили выбрать оптимальный препарат для эмпирической антибактериальной терапии при внутрибольничной этиологии эмпиемы плевры. Не отмечено существенных различий в микробном спектре в зависимости от вида эмпиемы, наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. От 62 больных данной группы был выделен 91 штамм, что указывает на высокую микробную нагрузку на пациентов. В отличие от возбудителей, выделенных у больных с внеболь-

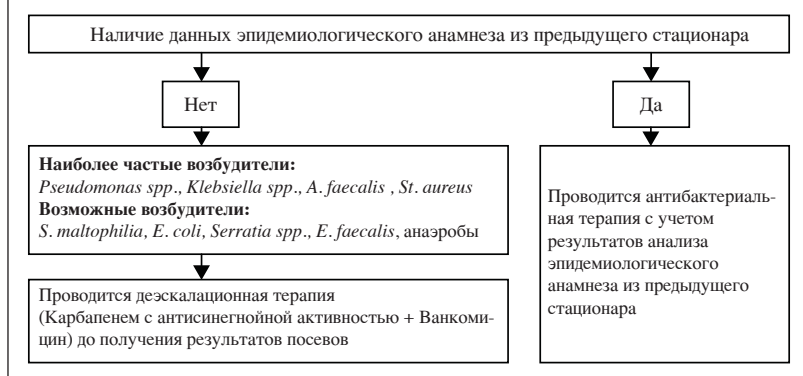
ничной эмпиемой плевры, при внутрибольничной эмпиеме отмечалась избирательная чувствительность к антибиотикам. Таким образом, при выборе препаратов для проведения эмпирической терапии у больных с внутрибольничной инфекцией, учитывая отсутствие принципиальных различий в спектре возбудителей эмпиемы разного вида, можно применять единую схему стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Следует ориентироваться на результаты микробиологического исследования и данные о чувствительности к антибиотикам госпитальных штаммов из стационара, откуда был переведен больной, или использовать антибактериальные препараты в режиме деэскалационной терапии (схема 2).

Выводы

При поступлении в специализированный стационар пациента с эмпиемой плевры необходимо учитывать, что спектр возбудителей зависит от характера инфекции (внебольничная или внутрибольничная).

При внебольничном характере инфекции спектр возбудителей различается в зависимости от вида эмпиемы плевры (парапневмоническая или пиопневмоторакс) и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний.

Схема 2. Проведение стартовой антибактериальной терапии эмпиемы плевры в случае внутрибольничной инфекции



При внутрибольничном характере инфекции в микробном спектре преобладают неферментирующие грамотрицательные бактерии и энтеробактерии, обладающие избирательной чувствительностью к антибиотикам. Эмпирическую антибактериальную терапию больным с эмпиемой плевры следует проводить дифференцированно с учетом этих факторов.

Литература

1. Столбовой А.В. Лечение больных в раннем периоде хирургических инфекций: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 1994.
2. Краткий справочник по антимикробной терапии / Под ред. Р.С. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2009.
3. Пульмонология: Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

4. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия // *Consilium medicum*. 2007. Т.9, №1. С. 1–30.

5. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2004 (34th edition)* / Ed. D. Gilbert, R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, M.A. Sande. USA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2004.

6. Путов Н.В., Левашиев Ю.Н., Коханенко В.В. Поневмоторакс. Кишинев: Штиинца, 1988.

7. Chen W., Lin Y.C., Liang S.J. Hospital-acquired thoracic empyema in adults: a 5-year study // *Southern med. J.* 2009. Vol. 102. P. 909–914.

8. Davies C.W.H. BTS guidelines for the management of pleural infection // *Thorax*. 2003. Vol. 58. Suppl. II. P. ii18–28.

9. Tzu-Hsiu Tsai, Jib-Shuin Jerng, Kuan-Yu. Chen Community-acquired thoracic empyema in older people // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 51. P. 1203–1209.

10. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

11. Chen K., Hsueh P., Liaw Y. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus // *Chest*. 2000. Vol. 117. P. 1685–1689.

12. Borge J.H., Michavila I.A., Mendez J.M. Thoracic empyema in HIV-infected patients // *Chest*. 1998. Vol. 113. P. 732–738.

13. Xiol X., Castellvi J.M., Guardiola J. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients // *Hepatology*. 1996. Vol. 23. P. 719–723.

14. Chen C., Hsu W., Chen H. Different bacteriology and prognosis of thoracic empyemas between patients with chronic and end-stage renal disease // *Chest*. 2007. Vol. 132. P. 532–539.

15. Rakhimova E. *Pseudomonas aeruginosa* Population Biology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *J. infect. Dis.* 2009. Vol. 200. P. 1928–1935.

16. Nwilo J., Freeman H., McCord C. Malnutrition: an important determinant of fatal outcome insurgically treated pulmonary suppurative disease // *J. nat. Med. Ass.* 1989. Vol. 81. P. 525–529.

17. Магомедов А.М. Антибактериальная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических деструкций легких и плевры: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003.

18. Плеханов А.Н., Амгалан Л. Этиология эмпиемы плевры // Бюл. ВЧЦ СО РАМН. 2007. № 5 (57). С. 150–151.

19. Фадеева Т.В., Верецагина С.А., Растомтахов С.В. и др. Данные микробиологического мониторинга и антибактериальная терапия гангрены легкого // *Инфекции в хирургии*. 2008. Т. 6, № 4. С. 33–38.

Клинико-диагностические критерии гормонально-метаболического статуса у больных с тяжелой термической травмой

О. Н. Почепень

Белорусская медицинская академия последипломного образования; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Республиканский ожоговый центр, Минск, Беларусь

Для описания регуляторно-метаболического статуса в постагрессивном периоде в течение последних 70 лет широко используется понятие «стресс-ответ» [1]. Подавляющее большинство исследований, проведенных на модели ожоговых больных, описывают изменения гормонального статуса в остром периоде травмы (первые 3–7 сут) [2, 3]. Современные возможности интенсивной терапии, активная хирургическая тактика позволяют добиться положительного результата у больных с обширными глубокими ожогами. Характерной особенностью течения заболевания в этом случае является его длительность (более 50 сут) и повторяемость стресса (многократные оперативные вмешательства, микробная инвазия, боль). Многообразие клинических вариантов течения тяжелой термической травмы заставляет более детально изучить гормональную регуляцию метаболических процессов, определяющих тяжесть течения заболевания и последующий исход.

Цель исследования — изучение гормональной регуляции метаболического ответа на тяжелую термическую травму в зависимости от тяжести течения и исхода и определение клинико-диагностических критериев.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2002–2007 гг. на базе ГКБ СМП Минска в палате интенсивной терапии и реанимации (ПИТР) ожогового отделения. Обследованы 169 пострадавших от 15 до 60 лет с термическими поражениями на площади от 20 до 80% поверхности тела без тяжелой сопутствующей патологии и 24 пациента с ограниченными ожогами (площадь до 10%), которые

не нуждались в проведении интенсивной терапии.

При поступлении все больные были оценены по шкале Simplified Acute Physiology Score (SAPS) [4, 5].

Для интегральной оценки тяжести травмы использовали индекс Франка (ИФ) [6], который выражался в условных единицах. При этом 1% поверхностного ожога соответствует 1 ЕД, а 1% глубокого ожога соответствует 3 ЕД. При поражении дыхательных путей прибавляли по 10, 20, 30 усл. ед. в зависимости от тяжести ингаляционной травмы. Принято считать, что если ИФ меньше 30 ЕД — прогноз благоприятный, при 31–60 ЕД — относительно благоприятный, 61–90 ЕД — сомнительный, более 90 ЕД — неблагоприятный.

У всех обследованных регистрировали признаки системной воспалительной реакции (СВР) [7]. Диагноз сепсис устанавливали на основании признаков СВР в сочетании с верификацией возбудителя патогенной флоры в крови [7, 8].

Для оценки гормонального статуса определяли сывороточный уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), поджелудочной железы — инсулина, надпочечников — кортизола, половых гормонов — тестостерона и прогестерона. Параметры гормонального статуса сопоставлены с основными клиническими и биохимическими показателями. Всем больным круглосуточно проводили мониторинг основных параметров гемодинамики (артериальное давление, центральное венозное давление (ЦВД), почасовой диурез, частота сердечных сокращений, пульсоксиметрия), основных биохимических показателей

(протеинемия, мочевины плазмы, натриемия, калиемия, креатинин, гематокритное число, гликемия, газовый состав крови), исследовали в динамике показатели гемостаза.

Базовая терапия включала инфузионную, кардиотоническую терапию, парентеральное питание, заместительную терапию (гемоплазматрансфузии). Антибиотикотерапию проводили согласно антибиотикограммы. Длительность нахождения в ПИТР пациентов составила 7–85 сут. Хирургическое лечение проводили всем больным этой группы (некрэктомия, аутодермопластика). Наблюдения за пациентами проводили до момента полной стабилизации физиологического статуса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6. Использованы непараметрические методы анализа. Различия между независимыми группами оценивали по критерию Манна–Уитни, между зависимыми группами — по критерию Вилкоксона.

Для решения поставленной задачи мы изучали динамику гормонально-метаболического ответа у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Гормональная регуляция метаболического ответа у больных с благоприятным исходом

Ретроспективно, в зависимости от течения заболевания, было выделено две группы больных с благоприятным исходом. В 1-й группе больных с благоприятным исходом СВР и неосложненным течением, у которых не была идентифицирована бактерия (56 больных), ИФ составил 38,52 (32–55) ЕД, продолжительность пребывания в ПИТР 10,38

(7–14) дня. Во 2-ю группу вошли больные с осложненным течением, которые переносили сепсис (64 больных), ИФ составил 70 (50–77) ЕД, продолжительность лечения в ПИТР составила 45 (35–55) сут.

Гормонально-метаболические параметры, характерные для стресс-оптимума, были исследованы у 24 пациентов с ограниченными ожогами (площадь до 10%), которые не нуждались в проведении интенсивной терапии.

Исследование проводили в 1-е, 7-е сутки, а затем каждые 7 дней до перевода из ПИТР.

Результаты и обсуждение

Адекватность нейроэндокринной регуляции гомеостаза является важнейшим моментом в формировании структур, ответственных за долгосрочную адаптацию [9–12]. Благоприятно закончившийся острый период травмы, как правило, трансформируется в синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Дальнейшее течение посттравматического периода (выздоровление, сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности) зависит, в основном, от адекватности и своевременности лечения и от собственных адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

Наше исследование показало, что стадии постагрессивного периода тяжелой термической травмы определяются особенностями гормональной регуляции метаболически-функционального ответа.

В остром периоде термической травмы (первые 3 сут) у больных с благоприятным течением уровень кортизола 670,5 (640–760) нмоль/л был ниже ($p < 0,05$), чем у больных, у которых впоследствии развился сепсис, — 766,2 (650–870) нмоль/л, но почти в 3 раза превышал норму — $242,6 \pm 23,2$ нмоль/л (рис. 1). Однако при оценке этого показателя у больных с локальными ожогами неожиданно было выявлено, что уровень кортизола в среднем был 687,7 (490–780) нмоль/л, что составляло 250% от нормы. Такая динамика концентрации глюкокортикостероидов (ГКС) на фоне острого стресса является адаптивной и ее можно рассматривать как модель стресс-оптимума. Больные этой группы не нуждались в проведении инфузионной терапии, хотя и отмечался незначительный рост гематокритного числа до 0,45 (0,39–0,46), который быстро был купирован энтеральным введением жидкости.

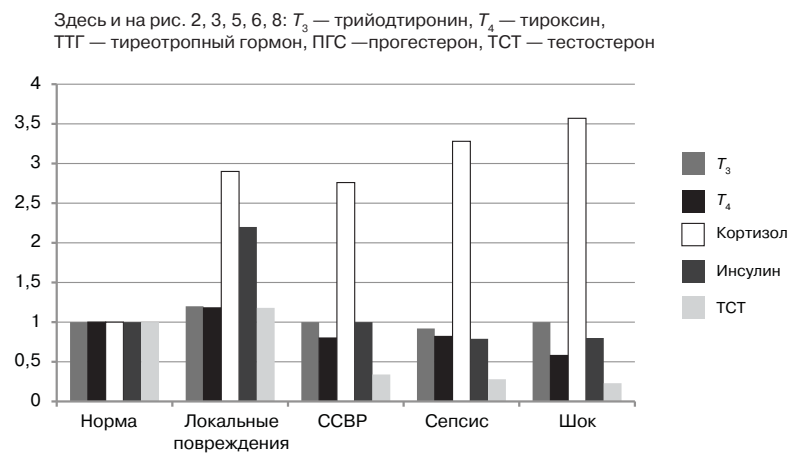
Наше исследование согласуется с современным подходом к диагностике скрытой надпочечниковой недостаточности. На фоне теста на введение адренокортикотропного гормона (АКТГ), увеличение уровня кортизола менее чем на 9 мг/дл (248,5 нмоль/л) доказывает скрытую надпочечниковую недостаточность [13, 14]. У больных с благоприятным течением острый стресс (ожоговая травма) сопровождался повышением уровня кортизола в 1-е сутки с постепенным снижением по мере купирования процесса.

Нами установлено, что в острой фазе ожога (1-е сутки) стрес-

совое воздействие у больных с локальными ожогами и у больных с благоприятным течением не сопровождалось низким « T_3 -синдромом». Данный синдром описан сочетанием низкого уровня T_3 даже на фоне высокого уровня ТТГ [15]. Мы наблюдали динамическое снижение T_3 ($p < 0,05$) и одновременный рост ТТГ ($p < 0,01$). Выявленная отрицательная корреляция ($r = -0,65$) между уровнем ГКС и T_4 в первые трое суток подтверждает регуляторное тормозящее влияние ГКС на функцию щитовидной железы [16, 17]. Уровень анаболических гормонов (инсулина, тестостерона, прогестерона) не снижался по сравнению с таковым у здоровых. Более того, отмечался рост прогестерона в первые 3 сут почти в 2 раза ($p < 0,001$) по отношению к норме. Возможно, это связано с неселективной активацией всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена в раннем постагрессивном периоде [18].

Известно, что срочная адаптация, реализующаяся через формирование стресс-реакции, заключается в мобилизации энергетических ресурсов и их перераспределении в пользу функциональных систем, отвечающих за адаптацию [19, 20]. Данное положение иллюстрируется (рис. 2) следующими клиническими и функциональными проявлениями адаптационно-компенсаторных процессов. Повышенный уровень соотношения кортизол/инсулин=2,9 в сторону увеличения кортизола коррелировал ($r=0,8$) с умеренной гипернатриемией 148 (143–155) ммоль/л, гипергликемией 8,0 (7,6–8,3) ммоль/л, лейкоцитозом. Однако уровень натриемии не превышал 150 ммоль/л, а максимальный уровень гликемии не превышал 8,1 ммоль/л. На фоне проводимой интенсивной терапии уже к концу первых суток оптимизировались периферическое кровообращение и микроциркуляция (повысилась базальная температура тела, почасовой диурез увеличился до 50 мл/ч), САД составляло 111,1 (110–115) мм рт. ст., ЦВД 2–3 см H_2O . На фоне перелитых 4,66 (3,2–6,8) л/сут растворов (расчитанных по формуле Паркланда) в первые сутки было получено 1,29 (0,8–2,4) л мочи.

Рис. 1. Уровень основных адаптивных гормонов у больных в первые сутки заболевания в зависимости от дальнейшего течения и исхода. Значения показателей представлены в единицах по отношению к норме



Постепенная инверсия соотношения кортизол/инсулин в сторону увеличения инсулина с 180,6 (120–240) пкмоль/л до 560,8 (230–1280) пкмоль/л к 14-м суткам клинически проявлялась стабильной гемодинамикой и газообменом, устойчивой функцией ЖКТ, мочевыделительной системы на фоне умеренного положительного гидробаланса, умеренной гипертермией. Однако, несмотря на активацию анаболической регуляции, проявившуюся в повышении уровня инсулина ($p < 0,01$), тестостерона ($p < 0,005$), прогестерона ($p < 0,01$) сохранялись гипопротеинемия 60 (52–67) г/л, гипоальбуминемия 26 (25–28) г/л, высокая концентрация мочевины в суточной моче — 760 (650–960) ммоль/сут, лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг на фоне постепенного роста числа лимфоцитов. К 10–15-м суткам наблюдалось восстановление основных гомеостатических констант, больные были переведены в ожоговое отделение и не нуждались в интенсивной терапии.

Таким образом, нами выявлено, что благоприятное неосложненное течение СВР при термической травме характеризуется высокой интенсивностью ката- и анаболических процессов, обеспечиваемых адекватной нейроэндокринной регуляцией (высоким уровнем стрессорных и анаболических гормонов). Такой вариант эндокринно-метаболической регуляции расценен нами как *нормореактивный (адаптивный)*.

В группе пациентов, у которых развился сепсис, ожоги были более обширные ($p < 0,01$) по сравнению с группой больных с благоприятным течением, ИФ составлял 68,8 (45–77) ЕД. Течение СВР (4 признака) имело более выраженный характер, хотя различия по шкале SAPS были выявлены лишь на 10-е сутки.

Для больных с сепсисом уже в первые сутки было характерно высокое содержания кортизола в крови на фоне низкого уровня инсулина (рис. 3). Соотношение кортизол/инсулин у 3 больных достигало 11 (норма 0,5). Гиперкортизолемию, вероятно, связана со стимулирующим слиянием катехоламинов, ангиотензин II, серотонина и вазоактивного интестинального пептида и медиа-

Рис. 2. Уровень основных гормонов в динамике у больных с благоприятным неосложненным течением СВР

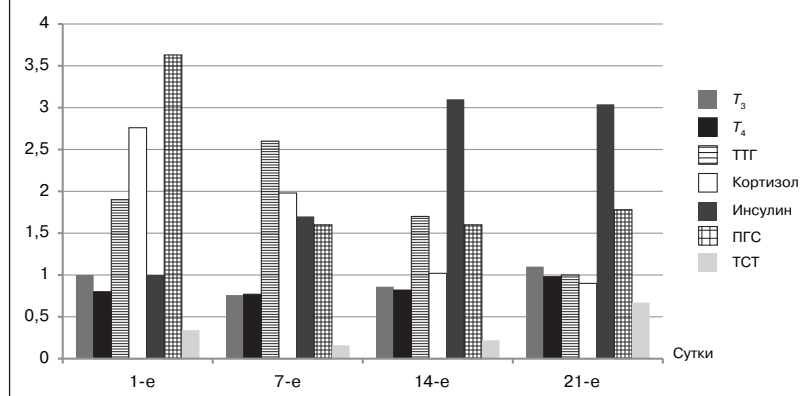
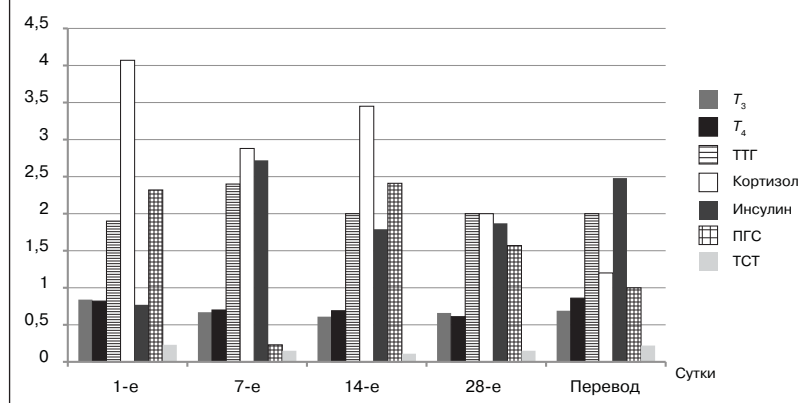


Рис. 3. Уровень основных гормонов (по отношению к норме) в динамике у больных с благоприятным течением, осложненным сепсисом



торов воспаления ($IL-1$, $IL-2$, TNF , $IL-6$) [21–23].

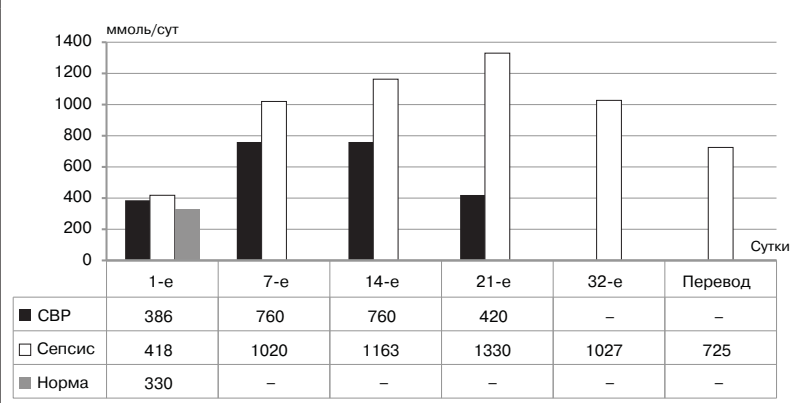
Клинически это проявлялось формированием патологической гипердинамией, положительным гидробалансом (задержкой жидкости около 2–2,5 л/сут). Около 25% пациентов этой группы нуждались в респираторной поддержке во вспомогательном режиме. Также отмечалась гипергликемия (более 8,0 ммоль/л), гипернатриемия, гипопротеинемия (на фоне ежедневной инфузии парентеральных аминокислот).

К 14-м суткам у всех больных данной группы была идентифицирована бактериемия и 4 признака СВР. Трансформация ССВР в сепсис сопровождалась значительным ростом ($p < 0,001$) кортизола на фоне резкого снижения уровня инсулина ($p < 0,001$) и тестостерона. Уровень прогестерона, напротив, увеличился. Возможно, это связано с тем, что прогестерон является предшественником кортизола.

Такой тип регуляции расценен нами как *гиперреактивный*. Наиболее показательным в плане прогноза оказался уровень инсулина. У выживших больных высокий уровень кортизола ($p < 0,05$) сочетался с высоким ($p < 0,05$) уровнем инсулина. По мере купирования клинических проявлений сепсиса, концентрация инсулина увеличивалась, что, возможно, связано с описанными противовоспалительными эффектами инсулина [24, 25].

Метаболическими проявлениями данного варианта регуляции была гипергликемия (8,3–9,2 ммоль/л), гипопротеинемия (52–58 г/л), резкое повышение концентрации мочевины в суточной моче (1100–1250 ммоль/сут), рис. 4. Высокая интенсивность метаболических процессов сопровождалась периферическим шунтированием, артериолизацией венозной крови (PvO_2 — 65 (63–69) мм рт. ст., SvO_2 88 (85–92)%, гипокапнией ($PaCO_2$ — 30,7 (28–32) мм рт. ст.). На этом фоне име-

Рис. 4. Концентрация мочевины в суточной моче больных в зависимости от тяжести течения заболевания



ла место тканевая гипоксия, что подтверждалось высоким уровнем лактата 3,2 (2,1–4,2 ммоль/л), дефицитом бикарбоната (HCO_3^- — 16–19 ммоль/л), метаболическим ацидозом ($BE = -5,4 - 6,2$ ммоль/л).

Положительная динамика воспалительного процесса к 32-му дню сопровождалась инверсией соотношения кортизол/инсулин, как у больных 1-й группы к 14-м суткам. Клинически саногенные изменения характеризовались изменением гемодинамики в сторону компенсаторной гипердинамики, отказ от кардиотоников, респираторной поддержки, оптимизацией водно-электролитного баланса, нормонатриемией, нормогликемией.

При сравнении тиреоидной активности у больных с ССВР и сепсисом мы наблюдали достоверное снижение как уровня T_3 , так и T_4 ($p < 0,05$) к 14-м суткам и последующим восстановлением тиреоидной активности к моменту перевода из ПИТР. Большинство авторов связывают эутиреоидный синдром с активацией симпатико-адреналового звена и гиперкортицизма на фоне сепсиса [17, 22]. В то же время, к 32-му дню у больных с сепсисом нами не выявлено связи между развившейся тиреоидной недостаточностью и уровнем ГКС.

Нами отмечена четкая периодизация гормональных изменений в зависимости от длительности заболевания. Если в сроке до 14-х суток микробная инвазия сопровождается резким ростом кортизола, то после 32-х суток даже на фоне очень тяжелого состояния (12–15 баллов по SAPS) у части больных мы не наблюдали роста кортизола.

У больных с сепсисом после 21–25-го дня отмечалось угнетение всего гормонального пула — как катаболической, так и анаболической направленности. В этом периоде заболевания клинические признаки формирующейся полиорганной недостаточности невозможно объяснить активацией стресс-гормонов (АКТГ, кортизол, адреналин, T_3).

Напротив, адекватный гормональный ответ на дополнительный стресс заключается в резкой активации стресс-гормонов, которые и формируют соответствующую метаболическую реакцию. По данным литературы, адекватный гормональный ответ на повторный стресс характеризуется массивным выбросом кортикостероидов и достигает 800–1000 нмоль/л [26–28]. Уровень кортизола 230–240 нмоль/л на фоне разгара септических проявлений следует рассматривать как скрытую надпочечниковую недостаточность.

Гормональная регуляция метаболического ответа у больных с неблагоприятным исходом

Для выявления закономерности танатогенеза на фоне тяжелой термической травмы ретроспективно, в зависимости от сроков умирания, было выделено 3 группы. 1-я группа — 13 пациентов с ИФ=115,7 (90–160) ЕД, которые погибли в первые 3 сут на фоне клинической картины ожогового шока. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов с ИФ=58,3 (38–86) ЕД, погибших в сроке до 14-х суток на фоне разгара СБР (у 12 была идентифицирована положительная гемокультура). В 3-ю группу вошли 16 пациентов с ИФ 48,3

(38–60) ЕД, умерших в поздние сроки (58,3 (21–102) сут).

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что гормональная регуляция метаболического ответа различна в зависимости от сроков умирания.

Так, у пациентов, погибших в первые 3 сут, уровень кортизола в первые сутки (780–980 нмоль/л) был выше, чем у больных с благоприятным течением ($p < 0,05$), однако достоверно не различался по сравнению с больными, у которых впоследствии развился сепсис (рис. 5). Аналогичная закономерность прослеживалась и при анализе уровня тиреоидных гормонов. Однако уже ко 2-м суткам отмечалось резкое падение уровня практически всех изучаемых нами гормонов. Уровень анаболических гормонов (инсулина, прогестерона и тестостерона) был в 10–20 раз ($p < 0,0001$) ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом и здоровыми.

Сопоставление результатов с клинической картиной и основными биохимическими показателями позволяет говорить о срыве функциональных систем, ответственных за адаптацию. Гипотензия, абсолютная гиповолемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, гипергликемия, гипонатриемия, олигурия свидетельствовали о тканевой гипоксии и структурном повреждении тканей, что клинически проявлялось полиорганной недостаточностью и смертью в результате несостоявшейся адаптации [29, 30, 31].

Таким образом, у пациентов, погибших в первые 48 ч после травмы, адекватный гормональный ответ не сформировался, что послужило причиной грубых метаболических нарушений и, как результат, отсутствие функции. Такой гормональный и метаболический «портрет» расценен нами как *гипореактивный*.

У больных 2-й группы (погибших на высоте СБР) уровень основных гормонов (рис. 6) в 1–7-е сутки соответствовал «гиперреактивному типу» регуляции и не различался от такового у больных с благоприятным (осложненным сепсисом) течением. Наблюдался высокий уровень кортизола (760–1000 нмоль/л), $p < 0,01$, как в 1-е, так и на 7-е сутки (560–880 нмоль/л). Высокий уровень

кортизола сопровождался формированием эутиреоидного синдрома уже с 7-х суток ($p<0,01$). При этом уровень тестостерона и прогестерона в 1–14-е сутки не отличался от такового у выживших, однако был значительно ($p<0,0001$) ниже, чем у здоровых, но достоверно выше ($p<0,01$), чем у больных, погибших от шока. Значительные колебания уровня инсулина 30,5–1230 нмоль/л не имели какой-либо связи с уровнем гликемии.

Выявленные нами достоверные отличия по уровню анаболических гормонов в зависимости от тяжести состояния и исхода шока позволяют говорить об участии этих гормонов в механизмах экстренной и долгосрочной адаптации. Поскольку синтез структурных белков, ответственных за адаптационно-компенсаторные процессы, регулируется уровнем анаболических гормонов, то для благоприятного исхода в условиях раннего постагрессивного периода, вероятно, требуется определенное соотношение катэболических и анаболических гормонов (рис. 7). Гипотензия, гиповолемия, гипергликемия, гипернатриемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, олигурия свидетельствовали о срыве функциональных систем поддержания гомеостаза.

Можно сказать, что у этих пациентов адаптационная реакция состоялась, но высокая физиологическая «цена» привела к срыву адаптации на 7–10-е сутки и смерти пациентов на высоте «фазы прилива». Такой гормональный и метаболический «портрет» расценен нами как *гиперреактивный—гиперадаптивный*. Больные этой группы погибли на фоне неконтролируемого воспаления при явлениях респираторного дистресс-синдрома по взрослому типу. Возможно, данная клиническая картина связана с высокой активностью цитокинов в органах-мишенях и резистентностью к эндогенному кортизолу [30, 32, 33].

В 3-ю группу вошли 26 пациентов с ИФ=56,3 (38–66) ЕД с неблагоприятным течением сепсиса, погибшие на 54,5 (35–88) сут. По ИФ эти больные не различались с пациентами, перенесшими сепсис с благоприятным исходом ($p=0,078$).

Рис. 5. Уровень основных гормонов (по отношению к норме) у больных, погибших в первые 72 ч

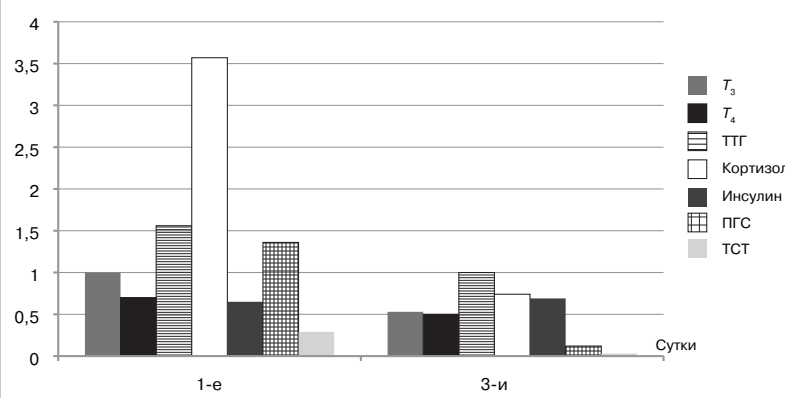


Рис. 6. Уровень основных гормонов (по отношению к норме) в динамике у больных, погибших в первые 14 сут

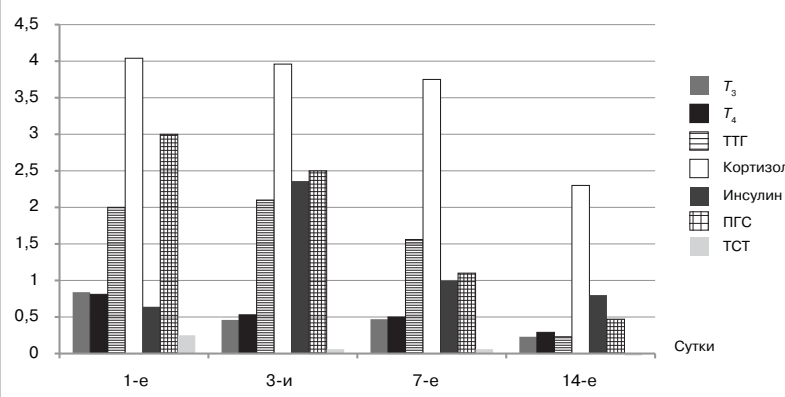
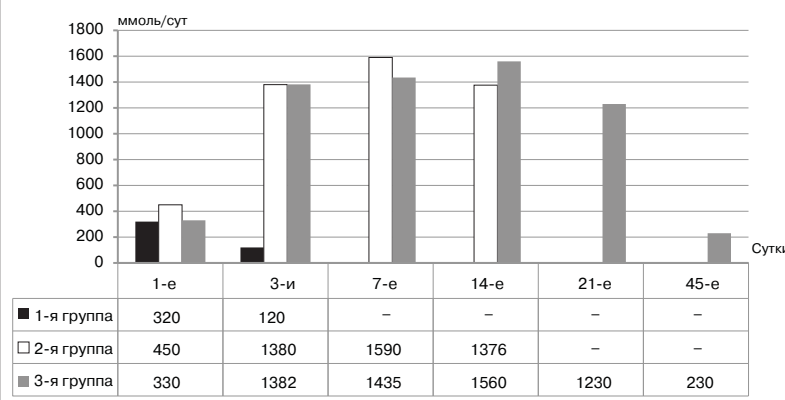


Рис. 7. Концентрация мочевины в суточной моче больных с неблагоприятным исходом (1-я группа — погибшие на 2–3-и сутки, 2-я группа — погибшие на 12–14-е сутки, 3-я группа — погибшие на 38–48-е сутки)

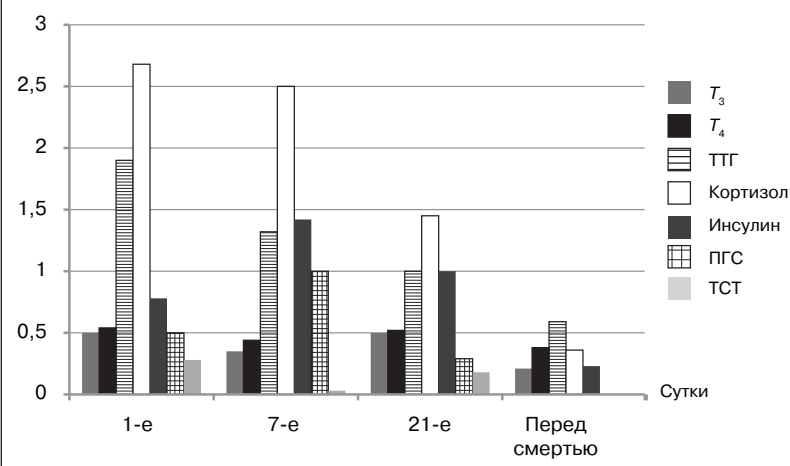


Гормональный ответ в этой группе принципиально отличался от такового у больных 2-й группы умерших ($p<0,001$). Основное отличие заключалось в тотальном гормональном дефиците, что расценено нами как *гипореактивность—дезадаптивность*. Наиболее выраженная гормональная депрессия отмечалась относительно анаболических гормонов (прогестерона, тестостерона, инсулина) и

тиреоидных гормонов (рис. 8). У 8 больных из группы уровень тестостерона и прогестерона вообще не определялся.

Характерно, что эутиреоидный синдром отмечался уже в 1-е и 7-е сутки заболевания. Возможно, именно тиреоидная недостаточность не позволила сформироваться адекватному гормональному стресс-ответу [34]. Среди причин, влияющих на такой тип регуляции, можно выделить и

Рис. 8. Уровень основных гормонов (по отношению к норме) в динамике у больных, погибших на 32–58-е сутки



злоупотребление алкоголем. У 67% больных этой группы был алкогольный анамнез.

Мультицентровыми исследованиями, проведенными в отделениях интенсивной терапии, было доказано, что значительное снижение уровня T_3 и T_4 на фоне критического состояния не сопровождается снижением активности синдрома гиперметаболизма, но увеличивает летальность на 80% [27, 28, 34]. В то же время, проведение заместительной терапии тиреоидными гормонами не дало ожидаемого эффекта, хотя и не сопровождалось усилением гиперметаболического синдрома [34]. Данные факты, а также наши исследования заставляют по-новому оценить роль стрессорных гормонов в развитии синдрома гиперметаболизма.

Оценивая гормональный ответ в контрольной группе пациентов с локальными ожогами, мы не наблюдали признаков СВР, однако обнаружили достоверные отличия относительно всех гормонов, как стрессорных (T_3 , T_4 , ТТГ, кортизола), так и анаболических (инсулина, прогестерона, тестостерона), см. рис. 1. Обращало внимание трехкратное повышение уровня кортизола и двукратное повышение уровня инсулина по сравнению со здоровыми.

При этом соотношение кортизол/инсулин составило 1,7 (в группе здоровых соотношение кортизол/инсулин=1,47). Такое соотношение (при этом абсолютная концентрация кортизола и инсулина превышала норму в 2–3 раза) мы считаем саногенным, а подобный гормональный портрет «стресс-оптимумом». По

данным литературы, концентрация кортизола ниже 276 нмоль/л при острых заболеваниях считается низкой, а нарастание вплоть до 1000 нмоль/л расценивается как адекватная реакция на стресс [35]. Гиперинсулинемия, наблюдаемая нами у больных с локальными ожогами, скорее всего, носит компенсаторный характер. Данный механизм поддерживает нормогликемию на фоне возросшей продукции глюкозы в раннем постагрессивном периоде [36], адекватного энергообеспечения воспаления. Сохраняющийся достаточно высокий уровень прогестерона и тестостерона, вероятно, необходим для регуляции высокой активности анаболических процессов и формирования «структурного следа» [31].

Заключение

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что исход и течение тяжелой термической травмы определяется необходимым балансом гормонов. В остром периоде (первые 1–3 сут) оптимальным для выживания является высокий уровень гормонов как ката-, так и анаболических регуляторов, что метаболически обеспечивает оптимальное течение воспаления. Саногенное течение воспалительного процесса характеризуется динамическим снижением уровня кatabолических гормонов и ростом гормонов анаболической направленности.

Гиперметаболический ответ, сопровождающийся гипердинамическим режимом кровообращения, гипергликемией, гипопротеинемией, гиперлак-

тациемией, выраженным катаболизмом, который имел место в первые 5–15 сут, как правило, сопровождался высоким уровнем стрессорных гормонов, в том числе кортизола. В то же время, гиперметаболический ответ, который имел место после 21-го дня (иногда в более ранние сроки у больных, погибших впоследствии), невозможно объяснить высоким уровнем стрессорных гормонов (кортизол, T_3 , T_4). Напротив, синдром катаболизма—аутоканиболизма мы наблюдали на фоне тотальной гормональной депрессии.

Таким образом, по-нашему мнению, гормонально-метаболический ответ на острую травму, сопровождающийся высоким уровнем стрессорных и анаболических гормонов, необходим для выживания и является адаптивным.

Причиной дезадаптации и регуляторной основой для формирования синдрома полиорганной недостаточности является не высокий уровень стрессорных гормонов (кортизол, тиреоидные гормоны), а несоответствие уровня стресса и гормонального стресс-ответа, что сопровождается резкой активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а затем тотальной гормональной депрессией.

Следовательно, профилактика синдрома полиорганной недостаточности заключается в моделировании и протезировании оптимального стресс-ответа.

Моделирование заключается, прежде всего, в максимальной стресс-протекции (оптимальное термальное окружение, обезболивание, гидратация, антиинфекционная защита, своевременное удаление некроза на фоне адекватного анестезиологического пособия). В том случае, если невозможно своевременно удалить некроз и сохраняется необходимость в агрессивных хирургических методиках, необходимо протезировать оптимальный стресс-ответ (заместительная терапия глюкокортикостероидами [37, 38], регулируемая утилизация глюкозы, жесткий контроль гликемии, использование анаболических гормонов, возможно тироксина).

Литература

1. Cuthbertson D.P. The disturbance of metabolism produced by bony and nonbony injury with notes of certain abnormal conditions of bone // *Biochem. J.* 1930. Vol. 24. P. 1244–1263.
2. Назаров И.П., Артемьев С.А. Состояние эндокринного гомеостаза и его коррекция стресс-протекторами у детей с тяжелой ожоговой травмой // *Анест. и реаниматол.* 2007. № 1. С. 52–54.
3. Khani S., Tayek J.A. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome // *Clin. Sci.* 2001. Vol. 101. P. 739–747.
4. Le Gall J., Loirat P., Alperovich A. A new simplified acute physiology score for ICU patients // *Crit. care Med.* 1984. Vol. 12. P. 975.
5. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных // *Хирургия.* 2002. № 10. С. 62–69.
6. Вихреев Б.С., Бурмистров В.М. Ожоги: Рук. для врачей. М., 1986.
7. Bone R.C. // *Crit. care Med.* 1991. Vol. 19, № 7. P. 973–976.
8. Интенсивная терапия тяжелого сепсиса и септического шока. Методические рекомендации РАСХИ // *Матер. Калужской согласит. конф. РАСХИ.* 2004.
9. Yu Y.M., Tompkins R.G., Ryan C.M., Young V.R. The metabolic basis of the increase of the increase in energy expenditure in severely burned patients // *JPEN.* 1999. Vol. 23. P. 160–168.
10. Herndon D.N., Tompkins R.G. Support of the metabolic response to burn injury // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 1895–1902.
11. Hart D.W., Wolf S.E., Chinkens D.L. et al. Persistence of muscle catabolism after severe burns // *Surgery.* 2000. Vol. 128. P. 312–319.
12. Pzchora R., Barrow R.E., Jeschke M.G. et al. Body composition changes with time in pediatric burn patients // *J. Trauma.* 2006. Vol. 60. P. 968–971.
13. Briegel J., Kellermann W., Forst H. et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome // *The Phospholipase A2 Study Group. Clin Invest.* 1994. Vol. 72. P. 782–787.
14. Marik P.E., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency during septic shock // *Crit. care Med.* 2003. Vol. 31. P. 141–145.
15. Скворцов В.И., Платонова И.В., Островцев Е.Ю. и др. Влияние гормонов стресс-реализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // *Журн. неврол. психиатр.* 2000. № 4. С. 22–27.
16. Zaloga G.P., Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency // *Crit. care Clin.* 2001. Vol. 17. P. 25–41.
17. Becker R.A., Vaughan G.M., Ziegler M.G. et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury // *Crit. care Med.* 1982. Vol. 10. P. 870–875.
18. Marik P.E., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency during septic shock // *Crit. care Med.* 2003. Vol. 31. P. 141–145.
19. Меерсон Ф.З., Пишеников М.Е. Адаптация к стрессорным ситуациям и адаптационным нагрузкам. М., 1988. С. 235.
20. Немченко Н.С., Гончаров А.В., Борисов М.Б. Метаболические основы патогенеза тяжелой сочетанной травмы // *Вестн. хир.* 2001. Т. 160, № 5. С. 114–118.
21. Jeschke M., Micak R., Finnerty C. et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. P. R90.
22. Beishuizen A., Thijs L.G. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis // *J. endotoxin Res.* 2003. Vol. 9. P. 3–24.
23. Cavaillon J.M. Action of glucocorticoids in the inflammatory cascade [in French] // *Réanim Urgences.* 2000. Vol. 9. P. 605–612. doi: 10.1016/S1164-6756(00)90035-5.
24. Van den Berge G., Wilmer A., Hermans G. et al. Milants: Intensive insulin therapy in the medical ICU // *New Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 449–461.
25. Das U.N. Current advances in sepsis shock with particular emphasis on the role of insulin // *Med. Sci.* 2003. P. RA181–RA192.
26. Marik P.E., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem // *Chest.* 2002. Vol. 122. P. 1784–1796. doi: 10.1378/chest.122.5.1784
27. Inan M., Koyuncu A., Aydin C. et al. Thyroid hormone supplementation in sepsis: an experimental study // *Surg. Today.* 2003. Vol. 33. P. 24–29.
28. Hao Chih Ho, Chapital A., Mihae Yu. Hypothyroidism and Adrenal Insufficiency in Sepsis and Hemorrhagic Shock // *Arch. Surg.* 2004. Vol. 139. P. 1199–1203.
29. Schroeder S., Wichers M., Klingmuller D. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone // *Crit. care Med.* 2001. Vol. 29. P. 310–316.
30. Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 727–734.
31. Меерсон Ф.З. Обиций механизм адаптации и роль в нем стресс-реакций, основные стадии процесса // В сб.: *Физиология адаптационных процессов.* М.: Наука, 1986. С. 77–124.
32. Chrousos G.P. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novera H. Spector Lecture // In: Conti A., Maestroni J.M., McCann S.M., Sternberg E.M., Lipton J.M., Smith C.C. *Neuroimmunomodulation Perspectives at the New Millennium.* New York: Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. P. 38–67.
33. Brenta G., Mutti L.A., Schnitman M. et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy // *Amer. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. P. 1327–1330.
34. Thyroid Hormone therapy for patients in the general intensive care unit // *Endocr. Pract.* 2008. Vol. 1499. P. 1180–1187.
35. Keb D., Boehnke T., Weber-Cartens S. et al. Immunologic and hemodynamic effects of 'low-dose' hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study // *Amer. J. respir. Crit. care Med.* 2003. Vol. 167. P. 512–520.
36. Jaboor F., Herndon D.N., Wolf R.R. Role of insulin and glucagon in the response of glucose and alanine kinetics in burn-injured patients // *J. clin. Invest.* 1986. Vol. 78. P. 807–814.
37. Umberto G., Meduri E., Golden A., Freire X. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS // *Chest.* 2007. Vol. 131. P. 954–963.
38. Shapiro N.J., Nowell M., Tamor D. Blueprint for sepsis protocol // *Acad. Emergency Med.* 2005. Vol. 12, № 1. P. 352–359.

Резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* — растущая проблема в лечении инфекций мягких тканей

С. А. Шляпников¹, С. В. Сидоренко²

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Введение

До настоящего времени инфекции кожи и мягких тканей остаются той областью хирургии, на которую мало обращают внимания хирурги как поликлинического, так и стационарного звена. Об этом свидетельствует большое количество диагностических и тактических ошибок в ходе лечения таких больных. Значимость проблемы хирургических инфекций мягких тканей подчеркивается теми фактами, что в структуре первичной обращаемости к общему хирургу их частота достигает 70%. Инфекции кожи и мягких тканей — наиболее частая причина обращения пациентов за хирургической помощью. По экспертным оценкам, ежегодно в РФ данная патология наблюдается у 700 тыс. пациентов.

Хирургическая санация и антибактериальная терапия — основные направления лечения осложненных форм заболеваний кожи и мягких тканей. И если хирургические принципы остаются неизменными на протяжении веков, то появление в арсенале у врача антимикробных препара-

тов в середине прошлого столетия вселило большие надежды на возможность достижения значимого прогресса.

Роль стафилококков в этиологии инфекций кожи и мягких тканей

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) считается одним из ведущих возбудителей инфекции кожи и мягких тканей (табл. 1). До 20–30% человеческой популяции относятся к постоянным носителям *St. aureus*, 30% — к транзитным, у остальных стафилококки не выделяют [1]. Чаще всего *St. aureus* обнаруживают на слизистой оболочке крыльев носа, несколько реже — на коже подмышечных впадин и промежности, а также в желудочно-кишечном тракте. Именно микроорганизмы, колонизирующие собственные кожу и слизистые оболочки пациентов, в подавляющем большинстве случаев оказываются возбудителями клинически выраженных стафилококковых инфекций. *St. aureus* обладает многочисленными и разнообразными факторами вирулентности, участвующими в патогенезе стафилококковых

инфекций. Часть из этих факторов ассоциирована с клеточной поверхностью стафилококков, другие секретируются во внеклеточное пространство.

К основным функциям факторов вирулентности относятся: прикрепление к тканям хозяина и различным поверхностям (например, к полимерным внутрисосудистым устройствам); экспрессия персистирующего фенотипа (образование биопленок, внутриклеточная персистенция); инвазия тканей (протеазы, липазы и т.д.); токсические поражения тканей, индукция системной воспалительной реакции (энтеротоксины, токсин синдрома токсического шока, эксфолиативный токсин).

Эволюция подходов к антибактериальной терапии стафилококковых инфекций и резистентности стафилококков

Стафилококки всегда играли очень важную роль в патологии человека. В «доантибиотическую» эру многие инфекции, вызываемые этими бактериями, были фатальными. Внедрение в медицинскую практику пенициллина коренным образом изменило эту ситуацию в пользу человека. Однако дальнейший ход истории оказался весьма драматичным. Если по своим природным свойствам стафилококки высокочувствительны практически ко всем антибактериальным препаратам, то к началу XXI в. обнаружение таких штаммов стало редкостью.

У стафилококков известны два основных механизма устойчивости к β -лактамам: ферментативная инактивация (гидролиз β -лактамазами) и модификация мишени действия (изменение структуры или появление новых пенициллин-связывающих белков).

Таблица 1. Микроорганизмы, вызывающие инфекции кожи и мягких тканей (данные Sentry Antimicrobial Surveillance Program, 2004)

Микроорганизм	Частота выделения, %
<i>Staphylococcus aureus</i> 51,6%	MSSA 27,1 MRSA 24,5
<i>Enterococcus spp.</i>	9,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,2
<i>Escherichia coli</i>	6,9
β -streptococcus	5,3
<i>Enterobacter spp.</i>	4,1
<i>Klebsiella spp.</i>	4,0
Другие	10,1

Первой волной формирования резистентности было приобретение стафилококками локализованных на плазмидах генов β -лактамаз. Эти энзимы эффективно гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, но сохраняют чувствительность к основным ингибиторам β -лактамаз (клавулановой кислоте, Сульбактаму, Тазобактаму). В 50-х гг. распространение штаммов, устойчивых к пенициллину благодаря продукции β -лактамаз, приобрело эпидемический характер, что потребовало разработки препаратов, преодолевающих этот механизм резистентности. Первым антибиотиком, устойчивым к стафилококковым β -лактамазам, был Метициллин, внедренный в медицинскую практику в 1959–1960 гг.

Первые штаммы стафилококков, устойчивые к Метициллину (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA), были выделены в Великобритании в 1960 г., а публикации появились в 1961 г. [2, 3]. Вскоре было установлено, что устойчивость к Метициллину является маркером устойчивости ко всем β -лактамам антибиотикам. В настоящее время Метициллин из-за нежелательных реакций полностью вытеснен из практики Оксациллином и другими пенициллиназо-стабильными пенициллинами, однако термин «метициллинрезистентность» сохранился. Устойчивость к Метициллину связана с появлением у *St. aureus* дополнительного пенициллинсвязывающего белка 2a (PCB2a), сохраняющего свою функциональную активность (осуществление завершающего этапа синтеза пептидогликана) в присутствии β -лактамов антибиотиков. Ген (*mecA*), кодирующий PCB2a, входит в состав сложного подвижного генетического элемента — стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (staphylococcal chromosome cassette *mec* — SCC*mec*). Стафилококковые хромосомные кассеты имеются у коагулазонегативных стафилококков, их вероятная функция заключается в обеспечении горизонтального обмена генами. Кроме *mecA* гена и генов, регулирующих его экспрессию, в состав SCC*mec* входят гены кассетных хромосомных рекомбиназ (cassette chromosome

recombinases — *ccr*), обеспечивающих вырезание и интеграцию в хромосому стафилококков всего элемента, а также гены устойчивости к некоторым антибиотикам и гены с неизвестными функциями. Происхождение как самого гена *mecA*, так и кассеты SCC*mec* неизвестно, описано, как минимум, 8 вариантов SCC*mec* [4].

Значение инфекций, вызываемых MRSA, определяется их распространением и трудностью лечения. В США от этих инфекций ежегодно гибнет больше людей, чем от СПИДа и других инфекций [5]. В Калифорнии в 2004–2005 гг. заболеваемость инфекциями, вызванными внебольничными MRSA, составила 316 случаев на 100 тыс. населения, а госпитальными — 31 [6]. По результатам метаанализа [7], опубликованного в 2003 г., при бактериемии, вызванной MRSA, в сравнении с бактериемией, вызванной чувствительными штаммами, риск летального исхода достоверно повышается (OR, 1,93; 95% CI, 1,54–2,42; $p < 0,001$). Инфекции, вызываемые MRSA, связаны с удлинением сроков госпитализации на 3–4 дня и существенным повышением прямых затрат на лечение [8, 9]. При инфекциях области хирургического вмешательства, вызванных MRSA, в сравнении с инфекциями, вызванными чувствительными штаммами, достоверно увеличивалась летальность, длительность госпитализации и прямые затраты на лечение (табл. 2) [10].

В течение многих лет стандарты антибактериальной терапии стафилококковых инфекций оставались относительно постоянными. Поскольку MRSA при внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей практически не встречались, то средствами выбора для эмпирической терапии этой патологии были β -лактамы. Несмотря на определенные различия в уровне микробиологической активности и фармакокинетики, с клинической точки зрения Оксациллин, защищен-

ные пенициллины, цефалоспорины и карбопенемы рассматривались как равноэффективные препараты. При невозможности использования β -лактамов применяли фторхинолоны или макролиды. В связи с практически полной предсказуемостью чувствительности внебольничных стафилококков к антибиотикам, ее оценка была нецелесообразна.

Ситуация с госпитальными инфекциями существенно отличалась. С момента появления и до настоящего времени частота выделения MRSA в отделениях разного профиля неуклонно увеличивается. Так, в 2005 г. в отделениях реанимации крупных московских многопрофильных стационаров на долю MRSA приходилось около 70% от всех выделенных стафилококков [11]. Поскольку госпитальные MRSA, как правило, проявляют ассоциированную устойчивость к аминогликозидам, макролидам и фторхинолонам, стандартом лечения вызываемых ими инфекций долгое время был Ванкомицин. В качестве альтернативы иногда использовали различные комбинации Фузидина, Рифампина и Ко-тримоксазола, однако их эффективность недостаточно обоснована в контролируемых клинических исследованиях. В этих условиях резко возросли требования к качественной микробиологической диагностике. Для быстрого выявления MRSA и, соответственно, для решения вопроса о выборе средства лечения стафилококковых инфекций (бета-лактамы или Ванкомицин) наиболее подходящими оказались методы молекулярной диагностики (ПЦР).

К сожалению, в последние годы в эпидемиологии и клинической картине стафилококковых инфекций, а также в распространении устойчивости произошли важные изменения, требующие пересмотра многих устоявшихся подходов к лечению.

Таблица 2. Сравнение уровня смертности при заболеваниях, вызванных MRSA и MSSA

Возбудитель	Число случаев	Летальность, %
MSSA	165	6,7
MRSA	121	20,7 (OR=3,4, $p=0,003$)

Новые проблемы в лечении стафилококковых инфекций

Внебольничные MRSA. В последние годы все большее значение приобретает новая тенденция — появление и неуклонный рост числа случаев амбулаторного возникновения инфекции мягких тканей, вызываемых MRSA. Вначале эти штаммы MRSA (получившие название CA-MRSA — аббревиатура от community acquired MRSA, в отличие от госпитальных, то есть healthcare-acquired MRSA — HA-MRSA) рассценивались как нозокомиальные, распространившиеся за пределы стационаров. У пациентов в анамнезе отмечались либо недавние госпитализации, либо контакт с лицами, пребывавшими в лечебных учреждениях и длительно получавших антибиотики, или имелись другие факторы риска инфицирования MRSA в анамнезе (табл. 3).

Однако у части амбулаторных больных CA-MRSA выделяли и при отсутствии приведенных факторов риска. Первые хорошо документированные сообщения об инфекциях, вызываемых CA-MRSA, появились из Западной Австралии [12]. У заболевших не было выявлено контактов с лечебными учреждениями или медицинским персоналом. С конца 90-х гг. прошлого века в Северной Америке у отдельных категорий населения — детей [13], спортсменов [14], армейских новобранцев [15] — также начали описывать вспышки тяжелых инфекций кожи и мягких тканей, вызываемых CA-MRSA. Вслед за первыми описаниями, инфекции, вызы-

ваемые CA-MRSA, необычайно быстро распространились как в Северной Америке, так и в других регионах мира. Так, в США CA-MRSA становятся ведущим возбудителем внебольничных инфекций кожи и мягких тканей [16, 17]. Дальнейшее изучение CA-MRSA, выделенных от пациентов без факторов риска, выявило их отличие от нозокомиальных по целому ряду показателей.

Инфекции кожи и мягких тканей относятся к основным проявлениям поражений CF-MRSA. Наиболее типичной формой является развитие абсцесса, окруженного зоной гиперемии с черным некротическим струпом в центре. Возможно также развитие флегмон, фолликулитов, фурункулов, панарициев, паронихий. Анатомическая локализация перечисленных процессов не имеет каких-либо особенностей. Для инфекций кожи и мягких тканей, вызываемых CA-MRSA, характерна высокая частота рецидивирования (до 30–40% случаев в течение 6 мес). Причем развитие рецидивов не зависит от эффективности и адекватности терапии первичного эпизода.

Однако наибольшее беспокойство вызывает развитие у ранее здоровых лиц при инфицировании CA-MRSA не столь частых, но потенциально жизнеугрожающих инвазивных инфекций — некротизирующего фасциита, некротизирующей пневмонии, септического тромбофлебита крупных вен, септического артрита, медиастенита, менингита, остеомиелита и других.

Вирулентность CA-MRSA. Для понимания патогенеза стафило-

кокковых инфекций и причин тяжелого течения крайне важны различия в наличии и экспрессии факторов вирулентности. У внебольничных штаммов существенно чаще встречаются гены, кодирующие лейкоцидин Пантона–Валентайна (*pvl*), который многие рассматривают как основную причину повышенной вирулентности CA-MRSA, а также стафилококковые энтеротоксины (*sea*, *seb*, *sec*, *seh*). Лейкоцидин Пантона–Валентайна — это цитотоксин, который, наряду с другими лейкоцидинами, способен повреждать мембраны лейкоцитов и эритроцитов, а также вызывать тканевую некроз. У внебольничных штаммов с SCCmec физически связан островок патогенности — аргининовый катаболический подвижный элемент типа I (arginine catabolic mobile element — ACME). Наличие этого элемента определяет большую скорость роста и большую адаптивность CA-MRSA в сравнении с другими MRSA. Одну из ключевых ролей в проявлении вирулентности *St. aureus*, вероятно, играет регуляторный элемент — дополнительный регулятор генов (accessory gene regulator — *agr*), представляющий собой классическую двухкомпонентную систему регуляции, активирующуюся под действием пептидных аутоиндукторов системы «quorum sensing». Существует несколько вариантов этой системы, для CA-MRSA характерно наличие системы III типа, для HA-MRSA — I и II типа. В патогенезе инфекций, вызываемых MRSA, обсуждается роль и других факторов вирулентности. Так, недавно у внебольничных штаммов были обнаружены новые детерминанты вирулентности — фенол-растворимые модулины α -типа (α -type phenol-soluble modulins — PSM) [18], обеспечивающие лизис нейтрофилов в очаге инфекции.

Из приведенных выше фактов следует однозначный вывод о существенных изменениях в характере стафилококковых инфекций, происходящих в последнее десятилетие. Есть основания предполагать, что в пределах существующих генетических линий стафилококков происходит независимое формирование новых вариантов. Основные различия CA-MRSA и HA-MRSA суммированы в табл. 4.

Таблица 3. Факторы риска развития инфекции, вызванной нозокомиальными штаммами MRSA

- Недавнее пребывание в хирургическом стационаре и отделениях интенсивной терапии
- Длительное нахождение в стационаре
- Близкий контакт с пациентами, колонизированными или инфицированными MRSA
- Предшествующая антибактериальная терапия
- Ожоги, хирургические раны
- Нахождение на гемодиализе или при хроническом перитонеальном диализе
- Катетеризация центральных вен
- Пожилой возраст
- Иммунодефицитные состояния

Таблица 4. Различия между CA-MRSA и HA-MRSA [19]

Характеристика	CA-MRSA	HA-MRSA
Клинические проявления	Инфекции кожи, мягких тканей, некротизирующий фасциит, некротизирующая пневмония	Нозокомиальная пневмония, бактериемия, раневые инфекции
Чувствительность к антибиотикам	Сохранение чувствительности к не бета-лактамам антибиотикам	Ассоциированная устойчивость к антибактериальным препаратам разных групп
Преимущественный тип SCCmec	IV, V	I, II, III
Сиквенс-тип по MLST	ST1, ST5, ST8, ST30, ST56, ST80	ST1, ST8, ST5, ST36, ST45
Гены вирулентности	<i>pvl, sea, seb, sec, seh</i> , обычно тип I ACME	Встречаются редко
Тип системы agr	agr III	agr I, II

Две группы стафилококков также различаются по структуре основного генома, определяемой по результатам мультилокусного сиквенс-типирования (Multilocus Sequence Typing) — MLST-типирования. Однако эти различия не абсолютные, некоторые сиквенс-типы встречаются как среди внебольничных, так и госпитальных MRSA. Следует, однако, отметить, что многие свойства CA-MRSA не являются стабильными. Так, описываемый как классический, признак CA-MRSA — сохранение чувствительности к Клиндамицину, Ципрофлоксацину, Гентамицину и другим не β-лактамам антибиотикам, больше нельзя считать абсолютным, так как все больше выделяемых штаммов проявляет к ним устойчивость. Изменяется и эпидемиология: штаммы CA-MRSA проникают в стационары и становятся типичными нозокомиальными патогенами, сохраняя свойства повышенной вирулентности.

Факторы риска инфицирования CA-MRSA четко не определены, но, как правило, они диагностируются у практически здоровых лиц, и, при этом, выявляются некоторые обстоятельства, predisposing к их развитию (группы риска):

- несоблюдение правил личной гигиены;
- наличие травм кожных покровов;
- детский возраст;
- спортсмены (чаще — контактные виды спорта);
- заключенные и солдаты, изолированные этнические популяции, венные наркоманы, гомосексуалисты.

Высказывается точка зрения, что быстрое распространение CA-MRSA в США связано, в основ-

ном, с социально неадаптированными группами населения крупных мегаполисов [20]. Более низкая частота встречаемости CA-MRSA в Западной Европе может быть связана с существенно меньшей численностью таких групп населения.

Однозначных данных, подтверждающих распространение CA-MRSA на территории России, нет. Опубликованы результаты типирования 60 штаммов *St. aureus*, выделенных во Владивостоке [21]. Среди 30 MRSA доминировали штаммы ST239 (SCCmecIII) — 27 изолятов (90%). Два изолята относились к ST8 (SCCmecIV), среди них ген лейкоцидина Пантона–Валентайна был выявлен только у одного изолята, один изолят относился к ST30 (SCCmecIV). В стационарах Москвы среди 30 изученных изолятов MRSA доминировали ST8 (SCCmecIV) — 14 изолятов, ST239 (SCCmecIII) встречались реже — 10 изолятов, ST1 (SCCmecIV) — 3 изолята, ST25 (SCCmecIV) — 1 изолят, ST5 (SCCmecIII) — 1 изолят, ST642 (SCCmecIII) — 1 изолят [22]. Штаммы ST8 (SCCmecIV) обычно относят к CA-MRSA, однако при этом у них выявляют гены лейкоцидина Пантона–Валентайна. Среди изолятов из Владивостока этот ген был обнаружен в одном случае, а среди изолятов из Москвы ген не был обнаружен. Штаммы ST8 (SCCmecIV) и из Москвы, и из Владивостока характеризовались множественной ассоциированной устойчивостью к антибиотикам разных групп. В целом, эти данные не позволяют однозначно отнести выделенные штаммы к CA-MRSA.

Диагностика инфекции кожи и мягких тканей, вызванной внебольничным MRSA, основывается, прежде всего, на клинических

данных, оценке факторов риска и микробиологическом исследовании. Основные эпидемиологические признаки, позволяющие отнести выделенный штамм к CA-MRSA, следующие:

- MRSA выделен у амбулаторного больного или проведенного в стационаре менее 48 ч;
- отсутствие в анамнезе госпитализации, хронического диализа;
- отсутствие имплантированных устройств, нарушающих целостность кожных покровов.

Микробиологическое исследование должно начинаться с выполнения мазка-отпечатка раневого отделяемого или содержимого абсцесса. Его бактериоскопическое исследование уже через 2 ч даст ответ о наличии в очаге инфекции грамположительной флоры. Дальнейшее микробиологическое исследование заключается в посеве материала на питательные среды, определении вида возбудителя и спектра его антибиотикочувствительности. Окончательная верификация выделенного штамма как CA-MRSA требует достаточно сложных молекулярных исследований.

Лечение. Неосложненная форма инфекции кожи и мягких тканей характеризуется рядом местных проявлений, таких как отек, гиперемия, гипертермия, боль, снижение функциональности инфицированной области. Осложненная форма, наряду с местными проявлениями, имеет также системные признаки. Таковыми системными признаками при наличии гнойного очага могут быть лихорадка, озноб, недомогание, и в некоторых случаях — нестабильная гемодинамика. Вышеперечисленные признаки имеют место при инфекциях кожи и мягких тканей различной лока-

лизации, вызываемыми разными инфекционными агентами. Не исключением являются и MRSA и MSSA-инфекции. Основными принципами лечения инфекций кожи и мягких тканей являются вскрытие и дренирование очага, антибактериальная терапия (когда одного хирургического пособия недостаточно). Осложненные инфекции затрагивают более глубокие слои тканей (например, ожоги, большие абсцессы), а также могут протекать на отягощенном фоне, например у больных с иммуносупрессией, пациентов, страдающих сахарным диабетом и почечной недостаточностью. Также с высоким риском осложнений протекают инфекции промежности ввиду высокой вероятности инфицирования грамотрицательной и анаэробной флорой.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей могут нуждаться и в более сложных хирургических приемах, нежели вскрытие и дренирование, поскольку характеризуются вовлечением более глубоких слоев тканей или сложных анатомических зон. Наличие выраженной флюктуации, крепитации, резкой болезненности при пальпации зоны инфекции может указывать на гораздо более серьезный характер инфицирования, чем может показаться с первого взгляда. Следует также обратить внимание на скорость распространения инфекции и на ответ пациента на адекватную терапию. В случае если, казалось бы, неосложненный вариант течения инфекции протекает без положительной или с отрицательной динамикой на фоне проведенной санации и дренирования очага и/или адекватной антибактериальной терапии, следует трактовать этот случай как осложненную инфекцию мягких тканей.

IDSA (Американское общество по инфекционным заболеваниям) рекомендует у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей, имеющих системные признаки воспаления, исследовать кровь на гемокультуру, произвести посев отделяемого при вскрытии очага на верификацию и определение чувствительности к антибиотикам, а также контролировать лейкоцитоз крови, уровень глюкозы крови, С-реактивный белок и креатинин.

Американский центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует начать антимикробную терапию в следующих случаях:

- тяжелая и быстро прогрессирующая инфекция;
- невозможность полного и адекватного вскрытия, санирования и дренирования очага;
- инфекция кожи и мягких тканей лица;
- целлюлит;
- наличие системного заболевания;
- иммуносупрессия;
- очень молодые или очень пожилые пациенты;
- отсутствие ответа на вскрытие и дренирование очага.

Также при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей не стоит забывать о дополнительных методах исследований, направленных не только на верификацию возбудителя, но также на диагностику и определение характера течения процесса (рентгенография диабетической стопы для исключения остеомиелита, МРТ для исключения абсцессов и флегмон глубоких тканей).

Антибактериальная терапия. Наиболее принципиальным моментом лечения инфекции кожи и мягких тканей, вызванной внебольничным MRSA, является неэффективность всей группы β -лактамов антибиотиков, которые до недавнего времени являлись золотым стандартом стартовой терапии амбулаторных инфекций мягких тканей (речь идет о полусинтетических пенициллинах и ингибиторзащищенных аминопенициллинах). Современное состояние проблемы роста антибиотикорезистентности золотистого стафилококка свидетельствует о новых тенденциях. Уже описаны случаи неоднократного выявления штаммов стафилококка со сниженной чувствительностью к Ванкомицину (VISA, VRSA). Более того, в 2008 г. американскими исследователями было доложено о 15 пациентах ОПИТ, у которых были выделены MRSA, резистентные к Линезолиду (следует отметить, что указанные штаммы сохраняли чувствительность к Тигециклину, Ванкомицину и Даптомицину).

В число активных препаратов в отношении внебольничных

MRSA входят Ванкомицин, Линезолид, Клиндамицин, Фторхинолоны, Фузидиевая кислота, Котримоксозол, Рифампицин.

Макролиды. Резистентность не только нозокомиальных, но и внебольничных штаммов MRSA к макролидам достаточно высока (38,5–50,5 и 28%, соответственно), что не позволяет рекомендовать широкое применение данного класса препаратов в терапии инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA.

Линкозамиды. Клиндамицин обладает относительно высокой активностью против внебольничных штаммов MRSA. Однако при определении чувствительности к линкозамидам следует помнить о возможности так называемой индуцибельной резистентности, которая может приводить к клинической неэффективности терапии данными препаратами.

Котримоксозол (Триметоприм/Сульфаметоксозол) показывает высокую антистафилококковую активность даже в отношении нозокомиальных штаммов MRSA, однако данные об исследовании Котримоксозола в качестве монотерапии инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, ограничиваются описанием отдельных клинических случаев. Кроме того, препарат может вызывать тяжелые нежелательные лекарственные реакции.

Фузидиевая кислота. Резистентность стафилококков к данному препарату, включая нозокомиальные штаммы MRSA, встречается редко, но нет данных адекватно проведенных клинических исследований, которые убедительно демонстрировали бы эффективность Фузидиевой кислоты при инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных MRSA.

Фторхинолоны. Возможность применения фторхинолонов в терапии инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, остается дискуссионной. Резистентность внебольничных штаммов MRSA к Ципрофлоксацину в большинстве стран не превышает 2–7%. Левофлоксацин и Моксифлоксацин обладают еще более высокой антистафилококковой активностью, но в связи с возможностью развития резистентности в процессе лечения использование фторхинолонов

в монотерапии инфекций кожи и мягких тканей ограничено.

Рифампицин не рассматривается как препарат выбора в терапии стафилококковых инфекций, так как к нему быстро развивается резистентность при монотерапии.

Ванкомицин активен практически против всех штаммов MRSA, хотя уже описаны случаи выявления штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к данному препарату (VISA, VRSA). Препарат часто вызывает лекарственные реакции (флебиты, нефротоксичность), вводится только внутривенно и, соответственно, рассматривается как препарат для терапии тяжелых MRSA-инфекций в условиях стационара.

Даптомицин — представитель группы липопептидов, обладает активностью против грамположительных микроорганизмов, в том числе в отношении метициллинрезистентных и ванкомицинрезистентных штаммов золотистого стафилококка. Препарат существует только в форме для парентерального введения.

Линезолид обладает высокой антистафилококковой активностью, имеются пероральная и парентеральная формы препарата, что позволяет проводить ступенчатую терапию и применять его в амбулаторной практике. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты редки, не требует коррекции дозы при почечной недостаточности. Линезолид сохраняет активность в отношении штаммов стафилококка со сниженной чувствительностью к Ванкомицину (VISA, VRSA).

Тетрациклины. Активность Тетрациклина и Доксициклина против нозокомиальных MRSA невысока (резистентность нозокомиальных штаммов MRSA достигает 37,1%). Среди внебольничных штаммов MRSA резистентность к тетрациклинам также широко распространена. Внимания заслуживает препарат «Тигециклин», являющийся производным Миноциклина, преодолевающим механизмы резистентности к тетрациклинам. Тигециклин активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая MRSA. Более того, уже имеются данные, что Тигециклин сохраняет ак-

тивность в отношении штаммов MRSA, резистентных к Линезолиду.

Цефтобинол. Цефалоспориновый антибиотик, первый из β -лактамов проявляющий активность в отношении MRSA. По основным свойствам близок к Цефепиму.

Необходимо отметить, что, согласно FDA, только четыре антибиотика рассматриваются в качестве препаратов, рекомендуемых для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, — это Ванкомицин, Линезолид, Даптомицин и Тигециклин.

Заключение

Инфекции кожи и мягких тканей относятся к той патологии, которая встречается в ежедневной практике хирурга как стационара, так и практически любой амбулатории. Основным возбудителем инфекций II–III уровня [23] является *St. aureus*, который за последние 30 лет в значительной степени видоизменился. Важнейшим моментом в эволюции этого возбудителя стало появление гена метициллинрезистентности, который достаточно быстро распространился среди пациентов стационаров. В настоящее время частота встречаемости этого возбудителя среди пациентов разных стационаров крайне вариабельна и находится в пределах от 3–5 до 80–90%. Проводимые противоэпидемические мероприятия так называемого «инфекционного контроля» позволяют сохранять частоту госпитальных штаммов MRSA—HA-MRSA на стабильном и, как правило, достаточно низком уровне.

Однако с 90-х гг. прошлого века отмечено появление новой популяции золотистого стафилококка — CA-MRSA, отличающейся и по генетическому составу, и по клиническому течению инфекции кожи и мягких тканей. Прежде всего, это значительно более тяжелое течение заболевания в связи с большим числом факторов вирулентности. Возбудитель CA-MRSA стал ведущим среди инфекций кожи и мягких тканей на территории США чуть более чем за 10 лет. Несмотря на то, что однозначных данных о распространении CA-MRSA в России не получено, клиницисту надо всег-

да иметь в виду возможность появления этого возбудителя у пациентов, особенно относящихся к группе риска. Также необходимо обратить внимание, что чувствительность к различного рода антимикробным препаратам у CA-MRSA в значительной степени вариабельна, однако имеется ряд препаратов, которые обладают практически 100% активностью против этих возбудителей.

Постоянное внимание к возможности появления такого возбудителя, как CA-MRSA, и наличие в арсенале хирурга соответствующих препаратов — реальный путь к достижению успеха в лечебном процессе.

Литература

1. Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C. et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections // *Lancet infect. Dis.* 2005. Vol. 5(12). P. 751–762.
2. Jevons M. Celbenin-resistant staphylococci // *BMJ.* 1961. Vol. 1. P. 124.
3. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci // *J. clin. Path.* 1961. Vol. 14. P. 385–393.
4. Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53(12). P. 4961–4967.
5. Boucher H.W., Corey G.R. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clin. infect. Dis.* 2008. Vol. 46, Suppl. 5. P. S344–349.
6. Liu C., Graber C.J., Karr M. et al. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004–2005 // *Clin. infect. Dis.* 2008. Vol. 46(11). P. 1637–1646.
7. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N. et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis // *Clin. infect. Dis.* 2003. Vol. 36(1). P. 53–59.
8. Reed S.D., Friedman J.Y., Engemann J.J. et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Infect. control Hosp. Epidemiol.* 2005. Vol. 26(2). P. 175–183.
9. Cosgrove S.E., Qi Y., Kaye K.S. et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges // *Infect. control Hosp. Epidemiol.* 2005. Vol. 26(2). P. 166–174.
10. Engemann J.J., Carmeli Y., Cosgrove S.E. et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients

with *Staphylococcus aureus* surgical site infection // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 36(5). P. 592–598.

11. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология и антибиотикочувствительность возбудителей тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации // *Антибиот. химиотер.* 2005. Т. 50 (2–3). С. 33–41.

12. Udo E.E., Pearman J.W., Grubb W.B. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia // *J. Hosp. Infect.* 1993. Vol. 25(2). P. 97–108.

13. Herold B.C., Immergluck L.C., Maranan M.C. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk // *J.A.M.A.* 1998. Vol. 279(8). P. 593–598.

14. Begier E.M., Frenette K., Barrett N.L. et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf

burns // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39(10). P. 1446–1453.

15. Campbell K.M., Vaughn A.F., Russell K.L. et al. Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an outbreak of disease among military trainees in San Diego, California, in 2002 // *J. clin. Microbiol.* 2004. Vol. 42(9). P. 4050–4053.

16. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J. et al. Methicillin-resistant *St. aureus* infections among patients in the emergency department // *New Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355(7). P. 666–674.

17. King M.D., Humphrey B.J., Wang Y.F. et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144(5). P. 309–317.

18. Wang R., Braughton K.R., Kretscher D. et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13(12). P. 1510–1514.

19. Patel M. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, recognition and management // *Drugs.* 2009. Vol. 69(6). P. 693–716.

20. Witte W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: what do we need to know? // *Clin. Microbiol. Inf.* 2009. Vol. 5, Suppl. 7. P. 17–25.

21. Baranovich T., Zaraket H., Shabana I. et al. Molecular characterization and susceptibility of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals and the community in Vladivostok, Russia // *Clin. Microbiol. Inf.* 2009.

22. Afanas'ev M.V., Karakashev S.V., Ilna E.N. et al. Molecular epidemiology of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Russia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007. Vol. 29. P. S422.

23. Abrenholz D.H. Necrotizing fasciitis and other infections / Ed. J.M. Rippe, R.S. Irwin, J.S., Alpert, M.P. Fink // In: *Int. care Med.* Boston: Little, Brown, 1991. P. 1334.

Уважаемые коллеги!

В связи с отсутствием приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации о порядке проведения в 2010 году «Пироговского форума» Президентом конференции «Актуальные проблемы хирургических инфекций и неотложной хирургии», проведение которой планировалось 22–24 ноября 2010 года, академиком РАН и РАМН проф. Савельевым В.С. и Оргкомитетом принято решение о переносе сроков конференции и включении вопросов, предложенных для обсуждения, в повестку дня Всероссийского съезда хирургов, который состоится 25–28 мая 2011 года в Волгограде