

---

том 2. 2004 г. номер 3

# инфекции в хирургии

## В ВЫПУСКЕ:

- Респираторная терапия при тяжелом сепсисе
  - Иммунокорригирующая терапия сепсиса
  - Патолого-анатомическая диагностика сепсиса
- 

**РАСХИ**

Российская Ассоциация Специалистов  
по Хирургическим инфекциям

[www. sia-r.ru](http://www.sia-r.ru)

[www. surgical-infections.spb.ru](http://www. surgical-infections.spb.ru)

---



Издатель:  
Издательство НЦССХ  
им. А. Н. Бакулева РАМН

Россия, 119991, Москва,  
Ленинский просп., д. 8  
тел.: 236-92-87  
тел./факс: 236-99-76

Лицензия ИД № 03847  
от 25.01.01

Зарегистрирован  
в Государственном комитете  
Российской Федерации  
по печати.  
Рег. номер ПИ 7713526

Главный редактор  
И. А. Ерюхин  
Зам. гл. редактора  
А. М. Светухин, С. А. Шляпников

Редакционная коллегия:  
Ю. А. Амирасланов  
В. Г. Абашин  
В. Б. Белобородов  
Л. И. Винницкий  
В. М. Волжанин  
Б. Р. Гельфанд  
Н. А. Ефименко  
А. А. Зайцев  
А. А. Звягин  
Л. П. Зуева  
Н. Н. Климко  
Д. Н. Проценко (отв. секретарь)  
В. А. Руднов  
С. В. Сидоренко  
В. В. Федорова  
А. П. Чадаев  
С. В. Яковлев

Оригинал-макет подготовлен  
в Издательстве НЦССХ  
им. А. Н. Бакулева РАМН  
Зав. редакцией издательства  
Т. И. Юшкевич

Лит. редактор  
С. Г. Матанцева

Корректор  
Н. В. Щеткина  
Компьютерная верстка  
М. В. Непогодина

Сдано в набор 27.01.2005  
Подписано в печать 21.02.2005  
Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,0  
+ обложка. Тираж 1000 экз.  
Отпечатано в НЦССХ  
им. А. Н. Бакулева РАМН  
Для медицинских  
учреждений — бесплатно

## СОДЕРЖАНИЕ

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА И. В. Нехаев, С. П. Свиридова, О. Г. Мазурина, А. В. Сытов, Г. В. Казанова	2
ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ Б. Р. Гельфанд, А. Н. Мартынов, В. А. Гурьянов, А. С. Базаров, Е. А. Оганесян, Л. Ю. Черниенко	6
СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛЬБУМИН ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Т. В. Дынжинова	12
РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНК В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА С. В. Сидоренко	16
<i>Краткие сообщения</i>	
СТРАТЕГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ИСХОДНОЙ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ А. И. Ярощеский, Д. Н. Проценко, С. В. Яковлев, Б. Р. Гельфанд	20
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	22

## IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАСХИ

### АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Москва, 29 июня — 1 июля 2005 г.

**Место проведения:** Культурный центр Российской Армии  
(Москва, Суворовская пл., 2)

**Председатель конференции:** *акад. В.С. Савельев* — президент ВНМОХ и РАСХИ

**Заместители председателя:** *проф. Б.Р. Гельфанд, проф. Н.А. Ефименко*

#### Основные темы:

- Определение, эпидемиология, классификация и этиологическая структура перитонита.
- Диагностика перитонита и объективная оценка тяжести больных.
- Осложнения перитонита
- Хирургическое лечение перитонита
- Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств при перитоните.
- Синдром интраабдоминальной гипертензии.
- Интенсивная терапия при перитоните.
- Антимикробная терапия при перитоните.

К участию в конференции приглашаются специалисты в различных областях хирургии, анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии, антимикробной химиотерапии, клинической микробиологии, клинической химиотерапии, ультразвуковой и лучевой диагностики.

Тезисы принимаются только в режиме **on-line** до 15 апреля 2005 г. Правила оформления, требования и регистрация на сайте РАСХИ [www.sia-r.ru](http://www.sia-r.ru). Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонения тезисов, не соответствующих идеологии и содержанию конференции. Более двух тезисов с участием одного автора приниматься не будет.

В рамках конференции будет проведена образовательная мультидисциплинарная программа «Школа РАСХИ» с выдачей соответствующих сертификатов.

**Адрес Оргкомитета:** 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 1  
(Хирургическая клиника)

**Телефон:** (095) 236-74-90, факс: (095) 236- 99-34

**e-mail:** [TORAgelfand@mtu-net.ru](mailto:TORAgelfand@mtu-net.ru) (проф. Б.Р. Гельфанд)  
[drprots@mail.rur](mailto:drprots@mail.rur) (Д.Н. Проценко)  
[bazarov@krasno.ru](mailto:bazarov@krasno.ru) (А.С. Базаров)

# ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

И. В. НЕХАЕВ, С. П. СВИРИДОВА, О. Г. МАЗУРИНА, А. В. СЫТОВ, Г. В. КАЗАНОВА

**Основные задачи** включают:

1. Нейтрализацию возбудителей инфекции и их токсинов.
2. Модуляцию активности макрофагов, гранулоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов.
3. Модуляцию синтеза и экскреции про- и противовоспалительных цитокинов.
4. Коррекцию проявлений системной воспалительной реакции для предотвращения развития полиорганной недостаточности.

При сепсисе иммунная система находится в состоянии гиперактивации системного воспаления, которое сочетается с анергией по отношению к инфекционным агентам. При этом наблюдается разнонаправленное и меняющееся в ходе септического процесса влияние друг на друга различных звеньев иммунитета. Основные области приложения иммунокоррекции:

- гуморальный иммунитет
- клеточный иммунитет
- неспецифический иммунитет
- цитокиновая сеть
- система коагуляции.

В области гуморального иммунитета приоритетным является повышение титра иммуноглобулинов классов М и G (эти иммуноглобулины играют главную роль в процессах опсонизации и киллинга возбудителей инфекции, активации фагоцитоза и нейтрализации комплемента), а также стимуляция В-лимфоцитов в целом.

Для клеточного иммунитета наиболее важно восстановить нормальное соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами (характерно преобладание супрессоров) и активировать NK-клетки.

Неспецифический иммунитет является первым барьером, стоящим на пути инфекции. Его функции при сепсисе нарушаются по определению. Главные задачи — восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов; снижение гиперпродукции макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли — TNF и интерлейкина — IL-1); нейтрализация активированных мембраноразрушающих компонентов комплемента (C5–9).

Для цитокинов характерны следующие особенности:

- играют небольшую роль в нормальном гомеостазе;
- продуцируются в ответ на экзогенные стимулы;
- синтезируются клетками многих типов (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, эндотелиоциты и др.);
- повреждают иммунорегуляторную и метаболическую функции организма;
- необходима супрессия излишнего выброса цитокинов, но не более!

Гиперпродукция таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$  и IL-1, приводит к повышению сосудистой проницаемости, гиперактивации лимфоцитов, формированию гиперкатаболизма. IL-8 способствует миграции гранулоцитов из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Увеличение концентраций противовоспалительных цитокинов (IL-4, 10, растворимый рецептор к TNF, антагонист рецептора IL-1) приво-

дит к развитию анергии по отношению к инфекции, или так называемого «иммунного паралича». Восстановление оптимального баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, а также предотвращение персистирования высоких концентраций TNF- $\alpha$  и IL-6 являются той трудновыполнимой целью, которая должна быть достигнута в области коррекции цитокиновой сети.

В системе коагуляции необходимо добиться подавления тромбообразования и активировать фибринолиз. Параллельно уменьшаются процессы апоптоза в эндотелиальных клетках.

По механизму действия терапия может быть либо *иммунозаместительной* (замещение иммунодефицита), либо *иммунокорригирующей* (модуляция звеньев иммунитета — стимуляция или подавление).

Число препаратов, применяемых с целью иммунокоррекции сепсиса, а также количество клинических исследований и публикаций на эту тему в последние годы велико. Критический анализ показывает, что далеко не все препараты являются эффективными, а исследования — грамотно проведенными. В связи с этим важно сформулировать ряд критериев, которым должны отвечать препараты, используемые для иммунокоррекции:

- 1) доказанная эффективность;
- 2) безопасность;
- 3) целенаправленное действие (наличие мишени);
- 4) быстрота действия;
- 5) дозозависимый эффект;
- 6) четкие параметры контроля.

Назначение любого препарата при сепсисе, когда больной, находящийся в тяжелом состоянии, получает целый ряд мощных лекарственных средств, должно иметь под собой четко аргументированные показания и свидетельства о его эффективности. Основным требованием является отсутствие серьезных побочных эффектов. Иммунокорригирующий препарат не может действовать сразу на все звенья иммунитета; его эффективность достигается за счет целенаправленного (точечного) действия на конкретную мишень в патогенезе септического процесса. Быстрота действия и дозозависимость эффекта — универсальные требования, предъявляемые к препаратам, применяемым в интенсивной терапии (где находится большинство септических больных). Ожидаемый эффект от проведенной терапии должен проявляться через несколько суток, а не через 2–3 недели после окончания лечения. Показателем эффективности проводимой терапии, кроме общеклинической оценки тяжести состояния (шкалы APACHE, SOFA и др.), служат изменения именно в том патогенетическом звене сепсиса, на которое направлено основное действие иммунокоррекции. Эти изменения должны выявляться при помощи доступных лабораторных методов исследований.

Возможные направления коррекции основных патофизиологических аспектов системного воспаления при сепсисе представлены в таблице 1.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) относится к провоспалительным цитокинам

**Возможные направления коррекции основных патофизиологических аспектов системного воспаления при сепсисе**

Мишень	Фармакологический препарат	Механизм действия
Эндотоксин	Моноклональные антитела к эндотоксину	Опсонизация
Комплекс ЛПС – ЛПС-связывающий белок	Антитела к ЛПС	Снижение активации макрофагов, вызванной ЛПС
TNF	Моноклональные антитела к TNF, растворимый рецептор к TNF	Связывание и инактивация TNF
IL-1	Антагонист рецептора к IL-1	Конкурирование с рецептором к IL-1
Цитокины	Кортикостероиды, пентоксифиллин	Блокада синтеза цитокинов
Фактор активации тромбоцитов	Антагонист фактора активации тромбоцитов, ингибитор фосфолипазы A2, ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов	Конкуренция с рецептором к PAF, снижение уровня PAF и лейкотриенов
Тромбоксан	Кетоназол	Ингибция синтеза тромбоксана
NO	Ингибитор синтеза NO	Ингибция синтеза NO
Свободные радикалы	N-ацетилцистеин, селен, витамины С и Е, каталаза, супероксиддисмутаза	Инактивация и снижение выброса свободных радикалов
Метаболиты арахидоновой кислоты	Индометацин, ибупрофен, антагонист лейкотриенового рецептора	Ингибция цикло- и липооксигеназного пути, блокада простагландиновых рецепторов
Система коагуляции	Антитромбин III, активированный протеин С	Антикоагуляция, снижение активации тромбоцитов, снижение провоспалительных цитокинов, влияние на нейтрофилы
Цитокиновая сеть, гуморальный иммунитет	Интерферон-γ, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, иммуноглобулин	Восстановление дефицита антител, восстановление активности нейтрофилов, снижение концентрации провоспалительных цитокинов

и вызывает выход из костного мозга нейтрофилов с нормальной фагоцитарной активностью. Попытка усилить неспецифический иммунитет и эффективность антибиотиков за счет увеличения количества лейкоцитов при помощи рекомбинантного человеческого G-CSF (филграстим) у взрослых пациентов не повлияла на 28-суточную летальность.

Связывание и нейтрализация компонентов клеточной стенки бактерий модулирует ответ организма на инфекцию. Использование моноклональных антител Е5 у 847 пациентов с грамнегативным сепсисом в 53 клиниках США продемонстрировало отсутствие влияния на летальность. Исследование, в котором применяли человеческие моноклональные антитела к общему антигену энтеробактерий, также не выявило снижения летальности.

Пентоксифиллин ингибирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание внутриклеточного ц-АМФ. В результате снижается синтез цитокинов, особенно TNF-α. Европейское исследование, проведенное у 100 новорожденных детей, продемонстрировало снижение летальности в группе пациентов, получавших пентоксифиллин в дозе 5 мг/кг/ч, в течение 6 часов, 6 дней.

Кортикостероиды инактивируют ядерный фактор NF-κB путем активации его ингибитора и таким образом блокируют синтез TNF и NO-синтетазы; снижают активацию комплемента, ингибируют адгезию и агрегацию лейкоцитов. Исследования, посвященные использованию «малых» доз кортикостероидов (гидрокортизон – 300 мг/сут, в течение 5–10 дней), показали, что применение кортикостероидов позволяет уменьшить дозу вазопрессоров и добиться более ранней стабилизации гемодинамики у пациентов с септическим шоком.

Антагонист рецептора к IL-1 уменьшает лактат-ацидоз и степень гемодинамических нарушений, приводя к повышению выживаемости в моделях сепсиса у крыс.

Исследование по применению рекомбинантного человеческого антагониста рецептора к IL-1, проведенное у 696 пациентов в 91 клинике США и Европы, не продемонстрировало снижения летальности по сравнению с плацебо.

Агенты, препятствующие взаимодействию TNF-α с его рецепторами, приводят к снижению синтеза медиаторов воспалительного каскада, таких как IL-1 и IL-6, и гипотетически должны приводить к увеличению выживаемости (за счет уменьшения патофизиологического повреждения тканей). В исследовании моноклональных мышинных антител к TNF-α, проведенном у 1879 пациентов в 105 клиниках США и Канады, было показано отсутствие достоверных различий в 28-суточной летальности между пациентами, получавшими антитела и получавшими плацебо. Исследование, посвященное растворимому рецептору к TNF-α (р 55), было проведено у 498 пациентов в 44 клиниках США и Европы и также не выявило снижения летальности по сравнению с плацебо.

Фактор активации тромбоцитов (PAF) – фосфолипид, который продуцируют макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки и тромбоциты, усиливает действие цитокинов на эндотелий и вызывает гипотензию. Теоретически оправданно применение антагониста рецептора к PAF при тяжелом грамнегативном сепсисе. Клиническое испытание, проведенное по этому поводу у 600 пациентов, получавших антагонист рецептора к PAF в течение 4-х дней, не продемонстрировало каких-либо изменений уровня летальности по сравнению с контрольной группой.

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты, особенно простагландины и тромбоксаны, приводят к повреждению органов-мишеней в ходе развития системного воспалительного ответа. Ингибиторы циклооксигеназы – индометацин и ибупрофен способствуют подавлению синтеза этих компонентов воспалительного каскада

и увеличению выживаемости животных. Применение ибупрофена у 455 септических больных позволило снизить уровни тромбксана и простациклина; уменьшить гипертермию, тахикардию, лактат-ацидоз. Применение ибупрофена у этих пациентов не предотвращало развития септического шока и респираторного дистресс-синдрома, не влияло на выживаемость. Метаанализ 18 клинических исследований по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии сепсиса, включивший 6429 пациентов, также продемонстрировал улучшение некоторых витальных показателей без значимых изменений летальности.

Кетоконазол ингибирует синтез тромбксана и может предотвращать развитие респираторного дистресс-синдрома у септических больных. Однако исследование, проведенное у 234 пациентов, не продемонстрировало влияния кетоконазола на параметры проводимой ИВЛ и летальность.

Применение при сепсисе антитромбина III преследует две цели: антикоагулянтное действие и противовоспалительный эффект. Противовоспалительное действие антитромбина достигается за счет снижения взаимодействия между лейкоцитами и эндотелием, уменьшения капиллярной проницаемости. Исследование, в котором 2314 пациентов с тяжелым сепсисом получали антитромбин III, не продемонстрировало снижения 28-суточной летальности.

Иммуноглобулины выполняют одну из ключевых функций в процессах воспаления, нейтрализуя возбудителей инфекции и являясь связующим звеном между различными типами клеток. Иммуноглобулины (в первую очередь классов М и G) осуществляют опсонизацию инфекционных агентов и облегчают их фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами; повышают бактерицидную активность фагоцитов и способствуют комплемент-опосредованному лизису возбудителей; увеличивают клиренс бактериальных экзо- и эндотоксинов; снижают гиперсекрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6), нейтрализуют активированные компоненты комплемента C3b и C4b.

Результаты метаанализа клинических исследований, проведенного Кохрейновской группой, показали, что использование внутривенного иммуноглобулина (содержит только Ig G) в качестве иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и септического шока снижает летальность (относительный риск = 0,73). Еще более эффективным является применение обогащенного иммуноглобулина (препарат «пентаглобин»), содержащего все важнейшие классы иммуноглобулинов: Ig G, Ig M, Ig A. Относительный риск снижается до 0,48 — *уровень доказательности I*. Этот факт свидетельствует о том, что обогащенный иммуноглобулин вдвое уменьшает летальность у больных сепсисом. Наилучшие результаты были получены у пациентов с тяжелым сепсисом (APACHE II — 20–25 баллов) и в раннюю фазу септического шока («теплый шок») — *уровень доказательности III*. Обычный режим дозирования пентаглобина: 5 мл/кг массы тела в течение трех дней подряд, со скоростью 28 мл/ч.

Обогащенный иммуноглобулин (пентаглобин) содержит: Ig G — 76%, Ig M — 12%, Ig A — 12%. Его более высокая по сравнению с обычным иммуноглобулином активность связана прежде всего с наличием Ig M. Ig M имеет пентамерную структуру и по своим способностям к опсонизации, нейтрализации токсинов, активации и регулированию системы комплемента в тысячи раз превосходит Ig G.

В клинических исследованиях доказана эффективность обогащенного иммуноглобулина при нейтропении, иммунологической анергии, неонатальном сепсисе, в предотвращении полинейропатии критических состояний.

Исследования по изучению новых препаратов, эффективных в моделях сепсиса на животных, внушают оптимизм. Интерферон-γ способен восстанавливать экспрессию макрофагами HLA-DR и продукцию TNF-α.

Применение антител против активированного комплемента (C5a) снижает частоту бактериемии, предотвращает апоптоз и увеличивает выживаемость.

Таблица 2

#### Результаты исследований эффективности иммунокорригирующей терапии сепсиса

Препарат	Результат исследования	Автор, дата
G-CSF (филграстим)	Не снижает 28-суточную летальность	Rott R. K., 2003
Антитела к эндотоксину (E 5)	Не снижают летальность у пациентов без шока	Bone R. C., 1995
Антитела к общему эндотоксину энтеробактерий	Не снижают летальность	Albertson T. E., 2003
Пентоксифиллин	Снижение летальности — 100 новорожденных	Lauterbach R., 1999
Кортикостероиды	Используют «малые дозы». Стабилизация гемодинамики	Annane D., 2002; Keh D., 2003
Антагонист рецептора IL-1	Не снижает летальность	Opal S. M., 1997
Антитела к TNF-α	Не снижают 28-суточную летальность	Abraham E., 1997; 1998
Антагонист рецептора PAF	Не снижает летальность	Dhainaut J. F., 1998
Ингибиторы циклооксигеназы	Не снижают летальность	Zeni F., 1997
Анти тромбин III	Не снижает летальность	Warren B. L., 2001
Кетоконазол	Не снижает летальность	The ARDS network, 2000
Иммуноглобулины (G+M)	Значительно снижают летальность	Aleandria M. M., 2002
Интерферон-γ	Эффективны в экспериментальных моделях на животных	Hotchkiss R. S., 2003
Антитела к C5a		
Антитела к ФУМ		
Ингибиторы NO		
Антиоксиданты		



Использование антител к фактору, угнетающему миграцию макрофагов (ФУМ), защищает крыс от перитонита.

Оксид азота (NO) — эндогенный вазодилатор, синтезируемый NO-синтетазой из L-аргинина. Его гиперпродукция вызывает гипотензию и депрессию миокарда при септическом шоке, а применение ингибиторов (N-метил-L-аргинин) восстанавливает артериальное давление.

В процессе активации и дегрануляции нейтрофилов образуется большое количество свободных радикалов, вызывающих тканевое повреждение при системном воспалении. Изучаются возможности эндогенных антиоксидантов (каталазы и супероксиддисмутазы) нейтрализовать свободные радикалы при сепсисе.

В сводной таблице 2 представлены результаты исследований эффективности иммунокорригирующей терапии сепсиса (*категории доказательств А, В, С*).

Причины неудач иммунокорригирующей терапии сепсиса:

- трудности в выборе момента проведения, вида и продолжительности иммунокорригирующей терапии ввиду большого количества разнонаправленных и одновременно происходящих изменений в иммунной системе;
- высокая стабильность каждого из звеньев иммунитета по отношению к внешним воздействиям и коррекции;
- наличие большого количества «обратных связей» в иммунной системе;
- непосредственное и совместное участие в патогенезе сепсиса иммунной, нейроэндокринной систем и системы коагуляции;
- существенные различия между моделями сепсиса у животных и проводимыми клиническими испытаниями.

## ВЫВОДЫ

1. С целью иммунокоррекции сепсиса обоснованным является применение препарата пентаглобин в дозе 5 мл/кг массы тела, вводимого со скоростью 28 мл/ч в течение 3-х дней подряд (*категория доказательств А*).

2. В настоящее время нет доказательств эффективности других иммунокорригирующих препаратов, и поэтому их использование не должно осуществляться в рутинной практике.

3. Научные исследования, посвященные иммунокоррекции сепсиса, многочисленны и далеки от завершения.

4. Рассматривая вопрос об иммунокоррекции сепсиса, необходимо придерживаться вышеизложенных критериев, которым должен соответствовать назначаемый препарат.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G. et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998; 351: 929-33.
2. Abraham E, Glauser M.P, Butler T, Gabrino J, Gelmont D. et al. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997; 277: 1531-8.
3. Albertson T.E, Panacek E.A, MacArthur R.D, Johnson S.B. et al. Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 419-27.
4. Alejandria M.M, Lansang M.A, Dans L.F, Mantaring J.B.V. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2002; issue 4. Oxford: Update Software.
5. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P.E, Fracinois B. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
6. Arndt P, Abraham E. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Int Care Med* 2001; 27: S104-115.
7. Arons M. M, Wheeler A. P, Bernard G. R, Christman B. W, Russell J.A. et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 699-707.
8. Bernard G.R, Wheeler A.P, Russell J.A, Schein R, Summer W.R. et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Eng J Med* 1997; 336: 912-8.
9. Bochud P.Y, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326:262-6.
10. Bone R.C, Balk R.A, Fein A.M, Perl T.M, Wenzel R.P. et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 994-1006.
11. Carle J. Immunological therapy in sepsis: currently available. *Int Care Med* 2001; 27: S93-103.
12. Carvalho P.R.A, Trotta E.A. Advances in sepsis diagnosis and treatment. *J de Pediatria* 2003; 79 Suppl 2: S195-204.
13. Cronin L, Cook D.J, Carlet J. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-9.
14. Dhainaut J.F.A, Tenailon A, Hemmler M, Damas P, Le Tulzo Y. et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 1963-71.
15. Fagan E.A, Singer M. Immunotherapy in the management of sepsis. *Posgrad Med* 1995; 71: 71-8.
16. Friedrich I, Silber R. E, Bauman B, Fischer C, Holzheimer R.G. IgM-enriched immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2002 dec 17; 7 (12): 544-9.
17. Fujiwara T. et al. Effect of immunoglobulin therapy on polymorphonuclear leucocytes in whole blood of neonates. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 435-9.
18. Glauser M.P. Pathophysiology basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000; 28 Suppl: 4-8.
19. Haque K.N. et al. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 328-33.
20. Hoffmann J. N, Vollmar B, Lasczke M. W, Inthorn D, Kaneider N.C. et al. Adverse effect of heparin on antithrombin action during endotoxemia: microhemodynamic and cellular mechanisms. *Thromb Hemost* 2002; 88: 242-52.
21. Hotchkiss R.S, Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003; 348: 138-50.
22. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O. et al. Immunologic and hemodynamic effects of low dose "hydrocortisone in septic shock. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 512-20.
23. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E. et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 807-14.
24. Melero J. et al. Human polyreactive IgM monoclonal antibodies with blocking activity against self-reactive IgG. *Scand J Immunol* 1997; 45: 393-400.
25. Messori A, Vacca F, Vaiani M, Tripolli S. Antitrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicentre observational study. *Crit Care Med* 2002; 6: 447-51.
26. Mohr M. et al. Effect of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following MOF and gram-negative sepsis. *Int Care Med* 1997; 23: 1144-49.

27. *Opal S.M, Fisher C.J, Dhainaut J.F.A, Vincent J.L, Brase R.* et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115–24.
28. *Poynton C.H.* et al. Use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin (Pentaglobin<sup>®</sup>) in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1992; 9: 451–7.
29. *Rinaldi M.* et al. Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of systemic infections. *Clin Drug Invest* 1995; 10: 328–36.
30. *Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A.* et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–77.
31. *Roemisch J, Gray E, Hoffmann J. N, Wiedermann C. J.* Antitrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 657–70.
32. *Rott R.K, Lodato R.F, Patrick W, Cade J.F, Milwee S.* et al. Pneumonia Sepsis Study Group Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 367–73.
33. *Saez-Llorens X, McCracer G.H.* Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497–508.
34. The ARDS network. Ketokonazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1995–2002.
35. *Tugrul S, Ozcan P. E, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A.* et al. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparation in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2002; 6: 357–62.
36. *Vincent J. L, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G.* Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; 6 Suppl 3: 1–18.
37. *Warren B. L, Eid A, Singer P, Pillay S. S, Carl P.* et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antitrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869–78.
38. *Wolf H. M, Eibl M. M.* Immunomodulatory effect of immunoglobulins. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: Suppl 15 S17–25.
39. *Zeni F, Freeman B, Natanson C.* Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25:1095–1100.

## ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Б. Р. ГЕЛЬФАНД, А. Н. МАРТЫНОВ, В. А. ГУРЬЯНОВ, А. С. БАЗАРОВ, Е. А. ОГАНЕСЯН, Л. Ю. ЧЕРНИЕНКО

### ВВЕДЕНИЕ

Система пищеварения и, прежде всего ЖКТ, являются одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях вследствие действия ряда первичных и вторичных факторов. Среди них наиболее существенное влияние оказывают:

- централизация кровообращения, которая на уровне ЖКТ приводит к циркуляторной гипоксии с развитием дефицита свободной энергии;
- интенсификация симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ;
- парез кишечника различной степени выраженности, который может стать фактором, усугубляющим водно-электролитные расстройства;
- бактериемия и эндогенная микробная интоксикация вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных свойств;
- повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза.

Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции возникают в проксимальных отделах ЖКТ (желудок, 12-перстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых  $\alpha$ -адренорецепторов. Это отражается на структурных изменениях и функционировании этих органов. Типичными моторно-эвакуаторными расстройствами являются гастродуоденальная дискинезия, недостаточность пилорического сфинктера и дуоденогастральный рефлюкс, играющий важную роль в патогенезе эро-

зивно-язвенных поражений ЖКТ в критических состояниях. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки выявляют у 75% (от 40 до 100%) больных в первые часы пребывания в ОИТ. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений: повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит → стресс-язвы), нарушение моторики, отёк слизистой (гипоальбуминемия), позволяющий объединить их в синдром острого повреждения желудка (СОПЖ).

Проблема профилактики стресс-повреждений ЖКТ обсуждалась на 31-ом Конгрессе Общества Критической Медицины (Сан-Диего, 2002), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2002), Пленуме Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) (Иматра, 2003), заседании Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) (Москва, 2003), Съезде анестезиологов-реаниматологов Южного Федерального округа России (май, 2004), что свидетельствует о её актуальности. Вопросу профилактического и лечебного применения антацидных препаратов в интенсивной терапии было посвящено специальное приложение к журналу *Critical Care Medicine* (2002).

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Желудок выполняет в организме человека многообразные функции. Желудок обеспечивает не только физическую и химическую обработку пищи, но и принимает участие в межклеточном обмене, гемопоэзе (выделяет внутренний фактор Кастла, только при наличии которого

возможно всасывание витамина В<sub>12</sub>), поддержании водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Недаром работы И.П. Павлова по регуляции желудочной секреции и авторов, синтезировавших блокаторы Н<sub>2</sub>-рецепторов, удостоены Нобелевской премии.

Слизистая оболочка желудка уникальна: её железы вырабатывают 2–3 литра желудочного сока в сутки. Важнейшими его компонентами являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками, и соляная кислота (HCl), секретируемая обкладочными (париетальными) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов является слизь (муцин). Желудочный сок, выделение которого стимулировано пищей, изотоничен крови, обладает сильнокислой реакцией (pH 0,8–1,5), содержит, как уже было сказано выше, внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, магния и анионы —  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{SO}_4^{2-}$ . В связи с этим, резекция желудка и гастрэктомия являются калечащими операциями, и их количество во всем мире резко уменьшается. Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках — pH=7,2, тогда как реакция в их секреторных канальцах — резко кислая — pH=1. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора — 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации  $\text{H}^+$ , составляющий примерно 1:1000000. В создании градиента концентрации  $\text{H}^+$  принимает активное участие  $\text{K}^+$ -зависимая АТФ-аза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена, HCl «запускает» образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. Можно предположить, что было бы, если желудок не имел защитных механизмов от повреждающего действия HCl и пепсина. К этим механизмам относят продукцию слизи и бикарбоната, адекватный кровоток и важнейшее звено — высокий регенераторный потенциал эпителиальных клеток. Остановимся отдельно на каждом из этих защитных механизмов и их нарушениях.

*Желудочная слизь*, вырабатываемая добавочными клетками слизистой оболочки желудка, представляет собой сложную динамическую систему коллоидных растворов, состоящую из низкомолекулярных органических компонентов (протеинов, липидов), минеральных веществ, лейкоцитов и слущенных эпителиальных клеток. В состав желудочной слизи входят две группы веществ: гликозаминогликаны и гликопротеиды. Гликопротеиды могут быть нейтральными и кислыми, к последним относятся сульфогликопротеиды и сиаломуцины. Из сиаловых кислот наиболее важна N-ацетилнейроминовая, обеспечивающая способность желудочной слизи образовывать водонерастворимое вязкое покрытие слизистой оболочки желудка. Эта гелеобразная прослойка способствует формированию бикарбонатной «выстилки» между слизистым слоем и нижележащими клетками. Нарушение целостности этого барьера вследствие уменьшения синтеза простагландинов, характерного для стресса, действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), создает условия для диффузии HCl в слизистую оболочку и воздействия на субмукозную микроциркуляцию, что способствует образованию стресс-язв. Следует отметить, что при неблагоприятных условиях слизистой бикарбонатный барьер разрушается в течение нескольких минут: происходит гибель клеток эпителия, возни-

кают отёк и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки желудка.

При постоянном химическом и физическом повреждении эпителиальных клеток, их высокий *регенераторный потенциал* является самым важным механизмом защиты. Небольшие повреждения слизистой оболочки заживают в сроки, не превышающие 30 минут, а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия гастродуоденальной зоны происходит в течение 2–6 дней. Нарушение этого механизма ведёт к повреждению слизистой даже при сохранении других защитных факторов: слизиобразования и кровотока.

*Адекватный кровоток в слизистой оболочке желудка*, наряду с экскрецией бикарбоната и высоким регенераторным потенциалом эпителия, является важным механизмом защиты желудка от повреждения, так как обеспечивает быстрое «вымывание» избытка водородных ионов, диффундирующих в клетки слизистой. Следует отметить, что кровоток в слизистой оболочке желудка нарушается у всех больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как общий желудочный кровоток может не страдать.

## СИНДРОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Повреждение желудка, возникающее при нарушении механизмов его защиты у больных, находящихся в критическом состоянии, мы назвали (по аналогии с синдромом острого повреждения лёгких — СОПЛ) синдромом острого повреждения желудка — СОПЖ, который включает: отёк и повреждение целостности слизистой оболочки, нарушение моторики (опорожнения) желудка. 75% (от 40 до 100%) больных, находящихся в критическом состоянии, имеют эти нарушения, выраженные в той или иной степени (табл. 1).

Таблица 1

### Факторы риска стресс-поражения желудка

Искусственная вентиляция лёгких > 48 часов
Коагулопатия
Острая печёночная недостаточность
Выраженная артериальная гипотензия и шок
Сепсис
Хроническая почечная недостаточность
Алкоголизм
Лечение глюкокортикоидами
Длительная назогастральная интубация
Тяжёлая черепно-мозговая травма
Ожоги > 30% площади поверхности тела

Основными причинами *повреждения целостности слизистой оболочки желудка* являются: локальная ишемия/реперфузия, сопровождающаяся избыточным/аномальным синтезом оксида азота, радикалов  $\text{O}_2$ , цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

Несмотря на адекватную перистальтику кишечника у 50–80% больных этой категории развивается *парез желудка*. Развитию гастростаза способствуют: дисфункция синтеза медиаторов боли и воспаления (в частности, цитокино- и кининогенеза), энтеронейрональные нарушения (симпатикотония, действие желудочного ингибиторного пептида, холецистокинина и т.д.), ишемия/реперфузия,



действие эндотоксинов бактерий, применяемые лекарственные средства (наркотики, малые дозы допамина). Такая полиэтиологичность гастростаза объясняет низкую эффективность его фармакотерапии.

*Отёк слизистой оболочки*, одной из причин которого является гипопроотеинемия, приводит к нарушению абсорбции нутритивных ингредиентов и лекарственных средств, находящихся в просвете ЖКТ, что усугубляет нарушение защитных свойств слизистой барьера и снижает его устойчивость к патологическому действию соляной кислоты.

*Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами*: I — поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения и II — глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них — 64%. Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение восьми суток пребывания больных в ОИТ, в среднем — на 4-е сутки. По степени выраженности выделяют: I — *скрытое кровотечение* (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале), II — *явное кровотечение* (цельная кровь или «кофейная гуща» в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена), III — *клинически значимое кровотечение* (явное кровотечение, осложнённое в течение 24 часов нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и, нередко — выполнения хирургического вмешательства). Следует отметить, что соляная кислота и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация тромбоцитов (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) происходит только при значениях pH  $\geq 6$ .

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ

Согласно доказательным исследованиям (доказательства I–II уровня), абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: ИВЛ (ОДН), гипотензия, обусловленная септическим шоком и коагулопатия (ДВС-синдром). Этими исследованиями установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту развития нозокомиальной пневмонии. В табл. 2 представлены данные, отражающие прогностическую значимость различных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии.

Таблица 2

**Прогностическая значимость факторов риска желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии**

Фактор	Отношение риска (RR)
ОДН	15,6
Коагулопатия	4,3
Гипотензия	3,7
Сепсис	2,0
Печёночная недостаточность	1,6
Почечная недостаточность	1,6
Энтеральное питание	1,0
Лечение глюкокортикоидами	1,5

Кроме того, возникновению стресс-повреждения желудка способствует наличие у больных хронического алкоголизма. Высокий риск стресс-повреждений при тяжёлой черепно-мозговой травме и ожогах более 30% поверхности тела.

В 1910 году К. Schwarz, главный врач Госпиталя братьев милосердия в Загребе, выдвинул тезис: «без кислоты не бывает язвы». Этот тезис и сегодня является постулатом, в связи с чем основными направлениями профилактики и лечения являются: антацидная, антисекреторная и гастропротекторная терапия, направленные на поддержание pH выше 3,5 (до 6,0), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистой барьера. Исходя из физиологического соотношения между моторно-эвакуаторной функцией желудка и секрецией соляной кислоты, для профилактики и лечения стресс-язв используют:

- антацидные средства и гастропротекторы
- антагонисты  $H_2$ -рецепторов
- ингибиторы протонной помпы.

### Антациды и гастропротекторы

По нейтрализующей HCl-активности антациды располагаются следующим образом: магнезия окись > алюминия гидроокись > кальция карбонат > магнезия трисиликат > натрия гидрокарбонат.

Быстродействующие антациды — натрия гидрокарбонат и кальция карбонат при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нём давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею (развитие СОПЛ), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Применение этих препаратов может привести к развитию системного алкалоза.

Кроме того, все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и не эффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий.

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на неё химических или физических факторов. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и её компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). Наиболее изученным препаратом этой группы, применяемым для профилактики стресс-язв, является сукралфат или алюминия сахарозосульфат. При pH ниже 4, т.е. в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет вязкость и клейкость и в 12-перстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на шесть часов. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию соляной кислоты.

Учитывая то, что соляная кислота является активатором полимеризации сукралфата, нельзя комбинировать последний с антацидами и блокаторами  $H_2$ -рецепторов. Препарат не всасывается в ЖКТ и системным действием не обладает. Из побочных эффектов возможно развитие запора и сухость в ротовой полости.

### Антагонисты $H_2$ -рецепторов

Блокаторы  $H_2$ -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. С середины 70-х годов

прошлого столетия — времени внедрения антагонистов  $H_2$ -рецепторов в практику, они приобрели широкое признание. В США применяют четыре препарата: циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин; в России — три первых. Наиболее выражено их эффект проявляется в виде угнетения секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию. Однако активность  $H_2$ -блокаторов в отношении стимулированной секреции на много ниже чем у ингибиторов протонной помпы. Кроме того, блокаторы гистаминовых рецепторов обладают угнетающим действием и на ночную секрецию соляной кислоты. Стимуляция гистамином  $H_2$ -рецепторов через аденилатциклазу повышает содержание цАМФ в париетальных клетках желудка, что сопровождается повышением их секреторной активности. Увеличение цАМФ происходит и в тучных клетках, базофилах, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, ЦНС. К сожалению, у 7% госпитализированных больных отмечаются побочные реакции при назначении блокаторов гистаминовых рецепторов. Наиболее значимым из них является отрицательное влияние на функцию ЦНС: беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы. Совершенно очевидно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты являются более чем нежелательными, поскольку усугубляют неврологические нарушения. Кроме того, блокаторы  $H_2$ -рецепторов могут приводить к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде. Особое значение имеет отрицательное действие блокаторов на тромбоциты, так как вызываемая ими тромбоцитопения является дополнительным фактором поддержания коагулопатии. Кроме того, при применении  $H_2$ -блокаторов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности. Это требует увеличения дозы применяемого препарата, а следовательно, повышает риск развития побочных эффектов.

#### Ингибиторы протонного насоса (помпы)

Широкое применение блокаторов  $H_2$ -рецепторов не могло полностью решить вопросы оптимальной антисекреторной терапии. Начатые в 1968 г. работы по созданию препаратов, блокирующих протонную помпу, привели к тому, что в конце 1978 года был синтезирован омепразол — первый ингибитор протонного насоса. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральной pH неэффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную  $H^+-K^+$ -АТФазу, соединяясь с ней за счёт дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где имеется необ-

ходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции.

Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2–4 мин), он эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию соляной кислоты, снижает общий объём желудочной секреции и угнетает выделение пепсина. Кроме того, у омепразола обнаружена гастропротекторная активность, механизм которой неясен. Продукцию внутреннего фактора Кастла препарат не изменяет, не влияет на скорость эвакуации содержимого желудка в 12-перстную кишку. Препарат хорошо переносится. Возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко — при использовании у десятков миллионов больных эти побочные эффекты отмечены лишь в 2,5% случаев. Экспериментальные исследования на животных выявили высокую эффективность применения омепразола для профилактики стрессовых язв.

Весьма важным для практики интенсивной терапии является наличие не только таблетированных форм, но и парентерального препарата омепразола, который выпускается под названием лосек. Совершенно очевидно, что внутривенное применение омепразола позволяет проводить профилактику стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, у которых пероральная терапия невозможна.

Омепразол, вводимый внутривенно в дозе 40 мг каждые 6 часов (вводится в течение 20–30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/ч, более эффективен, чем  $H_2$ -блокатор ранитидин (50 мг в/в  $\times$  3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает pH в желудке  $\geq$  6. Применение омепразола позволяет поддерживать pH в желудке более 6 и при более низких дозировках, в частности 40 мг 2 раза в сутки.

В табл. 3 представлены данные, характеризующие устойчивость антисекреторной активности омепразола и блокаторов  $H_2$ -рецепторов.


Для растворения препарата используют только физиологический раствор или 5% глюкозу. Инфузионный раствор, приготовленный с использованием 5% глюкозы, должен быть использован в течение 6 часов. Инфузионный раствор, приготовленный с использованием физиологического раствора, должен быть использован в течение 12 часов.

В соответствии с данными литературы, подтверждаемые нашим опытом, для профилактики стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях достаточно дозы омепразола 40 мг  $\times$  2 раза в сутки в течение всего периода риска, но не менее 3 дней. Для профилактики аспирационного повреждения лёгких при вводной анестезии целесообразно однократное применение 40 мг омепразола.

Следует отметить, что повышение внутрижелудочного pH способствует увеличению колонизации бактерий. Усиление бактериальной колонизации в ротоглотке

Внутрижелудочный pH (24 часа) после введения различных блокаторов

Таблица 3

Продолжительность действия в течение суток	Лекарственный препарат		pH
	Омепразол (лосек)	(40 мг в/в $\times$ 2 раза)	6,42 $\pm$ 0,47
	Фамотидин	(40 мг в/в $\times$ 2 раза)	4,31 $\pm$ 1,31
	Ранитидин	(50 мг в/в $\times$ 3 раза)	3,74 $\pm$ 2,48
	Циметидин	(200 мг в/в $\times$ 4 раза)	3,33 $\pm$ 1,68

может быть фактором риска развития нозокомиальной пневмонии (НП). Однако это предположение не подтверждается во многих исследованиях: риск развития нозокомиальной пневмонии при применении антисекреторных препаратов не увеличивается. Важно, чтобы при этом не было увеличения риска аспирации. Колонизация бактерий в желудке редко приводит к патологической колонизации бактерий в ротоглотке. Профилактика стресс-язв омепразолом значительно снижает риск желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает риск развития пневмонии (*доказательства I уровня*). Профилактическое применение антисекреторных препаратов и сукралфата не приводит к увеличению частоты развития НПивл и усилению колонизации верхних дыхательных путей грамотрицательными бактериями.

## ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖКТ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Решение вопроса о выборе средств и продолжительности профилактики синдрома острого повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта базировалось на комплексном анализе клинической ситуации:

### 1. Оценка факторов риска и их значимости

Для больных, находящихся в ОИТ, особое значение в развитии острого повреждения верхнего отдела ЖКТ имеют следующие этиопатогенетические факторы: острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, артериальная гипотензия любого генеза, сепсис (особенно тяжёлый) (см. табл. 2). При ведении больных с ожоговой травмой особое значение имеет площадь ожога более 30%. Наличие этих нарушений является категорическим показанием для немедленного назначения средств профилактики стресс-повреждений.

### 2. Возраст больного

Учитывая возрастные изменения сердечно-сосудистой системы возраст старше 65 лет может служить противопоказанием для применения блокаторов  $H_2$  рецепторов, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием.

### 3. Наличие сопутствующих заболеваний или органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств

Энцефалопатия любого генеза также является относительным противопоказанием для применения блокаторов  $H_2$  рецепторов, поскольку эти препараты могут влиять на ментальный статус в силу своего действия на гистаминоподобные рецепторы в центральной нервной системе. Сопутствующая печёночная и почечная недостаточности являются дополнительными факторами развития стресс-повреждений ЖКТ и, следовательно, являются дополнительным фактором, определяющим показания к применению фармакологической профилактики стресс-повреждений.

Учитывая изложенное, следует признать, что оптимальным фармакологическим средством профилактики является применение ингибиторов протонной помпы. Продолжительность профилактического применения этих препаратов зависит от длительности действия фактора риска. Дозировка препаратов зависит от «повреждающей значимости» фактора риска. В частности, при дыхательной недостаточности, коагулопатии, тяжёлом сепсисе доза омепразола должна составлять 40 мг 2 раза

в сутки внутривенно. При наличии этиопатогенетических факторов меньшей значимости ( $RR < 2$ ) доза может быть уменьшена до 40 мг 1 раз в сутки (рис. 1).

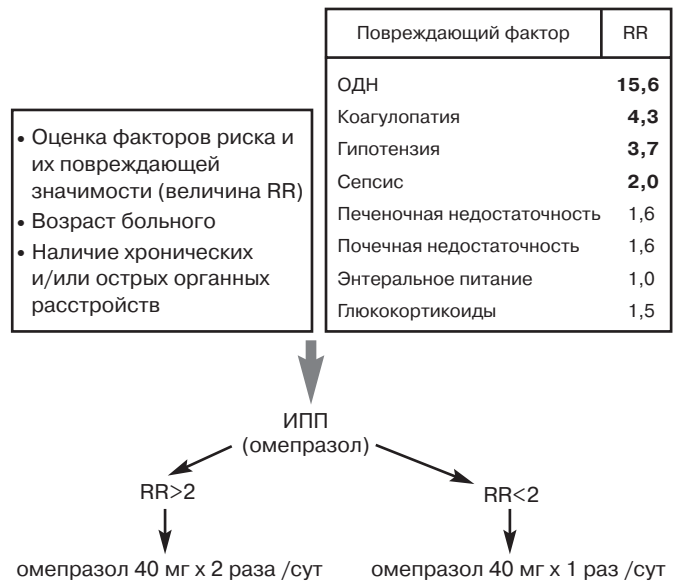


Рис. 1. Протокол профилактики синдрома острого повреждения желудка (СОПЖ).

Для профилактики стресс-язв чаще используют болюсное внутривенное введение (40 мг в течение 10 мин), а для профилактики рецидива или лечения кровотечения — непрерывное внутривенное введение: 80 мг омепразола в течение 15 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 часов, затем 20 мг *per os* до эндоскопического заживления.

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений даёт значительный экономический эффект. При развившемся кровотечении на одного больного дополнительно требуется в среднем 6,6 гематологических исследований, 10,8 флаконов компонентов крови, проведение эндоскопических процедур и, возможно, выполнение хирургического вмешательства. Всё это увеличивает срок пребывания больных в ОИТ в среднем до 11,4 суток и более, а общая противоязвенная терапия составляет 23,6 суток. Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ингибиторов протонной помпы, так как блокаторы  $H_2$ -рецепторов при кровотечении неэффективны (табл. 4)! Наш клинический опыт свидетельствует об эффективности и целесообразности использования этого протокола в лечебной практике.

Таблица 4

### Протокол лечения кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

- **Защита дыхательных путей**
  - Мониторинг дыхания
  - Обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости – интубация трахеи)
- **Поддержание гемодинамики**
  - Адекватный венозный доступ
  - Инфузионная терапия
  - Гемотрансфузия (при Hb ниже 70 г/л)
  - Препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям)
- **ИПП внутривенно** (блокаторы  $H_2$ -рецепторов неэффективны (NB!))
- Назогастральная интубация и лаваж желудка
- Клинико-лабораторный мониторинг
- Эндоскопическое обследование/лечение



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс-повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта играют важную роль в патогенезе и исходах у больных с критическими состояниями. Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития синдрома острого повреждения желудка позволяют своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Эта профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность желудочно-кишечного тракта. Среди этих профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы, и прежде всего, учитывая особенности фармакотерапии критических состояний, омепразол для парентерального введения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах. Т. 2 / Пер. с англ. - М.: СПб.: Бином - Невский Диалект, 1998. — 670 С.
2. Василенко В.Х., Гребнёв А.Л., Шентулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении)/АМН СССР. — М.: Медицина, 1987, — 288 С.
3. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. — 304 С.
4. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 Т. — М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. — Т. 1. — 752 С.
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 Т. — М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. — Т. 2. — 808 С.
6. Патологическая физиология. / Под. ред А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др. — М.: Триада-Х, 2000. — 574 С.
7. Руководство по общей патологии человека. / Под. ред. Н.К. Хитрова, Д.С. Саркисова, М.А. Пальцева. — М.: Медицина, 1999. — 728 С.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. / М.: «Медицина», 1996. — 543 С.
9. Brunner G.H., Thiesemann C. The potential clinical role of intravenous omeprazole. // Digestion. - 1992. - Vol. 51(1). - p.17-20.
10. Cash B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. // Crit. Care Med. - 2002. - Vol. 30(6). - p.373-378.
11. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. // Crit. Care Med. - 2002. - Vol. 30(6). - p.365-368.
12. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - p.397-381.
13. Cook D.J., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Crit. Care Trials Group. // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 338. - p.791-797.
14. Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H., et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. // JAMA. - 1996. - Vol. 275. - p.308-314.
15. Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J., et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis. // Am. J. Med. - 1991. - Vol. 91. - p.519-527.
16. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression. // Crit. Care Med. - 2002. - Vol. 30(6). - p.351-355.
17. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. - Suppl. 232. - p.10-20.
18. Geus W.P., Lamers C.B. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers. // Ned. Tijdschr. Geneeskde. - 1999. - Vol. 143(50). - p.2514-2518.
19. Heyland D., Griffith L., Cook D.J., et al. The clinical and economic consequences of clinically important gastrointestinal bleeding in the critically ill. // Crit. Care Med. - 1995. - Vol. 23. p.108.
20. Lanas A., Artal A., Bias J., et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. // J Clin Gastroenterol. - 1995. Vol. 21(2). - p. 103-106.
21. Lasky M.R., Metzler M.H., Phillips J.O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. // J. Trauma. - 1998. - Vol. 44(3). - p.527-533.
22. Laterre P.F., Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH. // Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 29(10). - p.1931-1935.
23. Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J., Ranney J.E. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. // Dig. Dis. Sci. - 1997. - Vol. 42(6). - p.1255-1259.
24. Merki H.S., Wilder-Smith C.H. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? // Gastroenterology. - 1994. - Vol. 106(1). - p.60-64.
25. Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? // Schweiz. Med. Wochenschr. - 1999. - Vol. 129(43). - p.1605-1612.
26. Schuster D.P., Rowley H., Feinstein S., et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. // Amer. J. Med. - 1984. Vol. 76(4). - p.623-630.
27. Simoons M., Gevers A.M., Rutgeerts P. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: A state of the art. // Hepatogastroenterology. - 1999. - Vol. 46. - p.737-745.
28. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H<sub>2</sub>-antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. // Crit. Care Med. - 1991. - Vol. 19. - p.942-949.
29. Warzecha Z., Dembinski A., Brzozowski T., et al. Histamine in stress ulcer prophylaxis in rats. // J. Physiol. Pharma.



# СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛЬБУМИН ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Г. В. РОДОМАН, Т. И. ШАЛАЕВА, Т. В. ДЫНЖИНОВА

Кафедра общей хирургии РГМУ (заведующий — профессор Кузнецов Н.А.)

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в борьбе с хирургической инфекцией, сепсис остается одной из наиболее сложных общеклинических проблем. По данным североамериканских исследователей в США ежегодно до 500 000 пациентам ставится диагноз «сепсис», а в структуре больных, умерших от инфекционных заболеваний, сепсис в 90-х годах вышел на III место, уступая лишь заболеваниям легких и СПИДу [7]. По общепринятой концепции, сепсис диагностируется при наличии системного воспалительного ответа на присутствие в организме очага инфекции [6]. Тяжелый сепсис — это сепсис с полиорганной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией. Некоторые особенности патогенеза системных воспалительных реакций, играющих основную роль в развитии органических повреждений и летального исхода при сепсисе, все еще недостаточно изучены. Целью данной работы явилось выявление связи между выраженностью общепринятых критериев ССВР и степенью снижения сыровоточной концентрации альбумина при различном исходе гнойно-воспалительных заболеваний. Снижение концентрации альбумина, как показано в многочисленных исследованиях, является чувствительным маркером тяжести течения гнойно-воспалительных процессов [6].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения данной цели нами была обследована группа пациентов с гнойно-воспалительными хирургическими заболеваниями без экссудации в серозные полости (для исключения потери альбумина при скоплении выпота в полости). Было проверено, существует ли корреляционная связь между выраженностью ССВР и концентрацией сыровоточного альбумина. По критериям, принятым на Согласительной Конференции АССР/SCCM [5], ССВР имеет место, если у пациента выявляется 2 и более из следующих признаков:

- 1) температура выше 38 или ниже 36 градусов;
- 2) ЧСС выше 90 ударов в минуту;
- 3) ЧДД выше 20 в минуту либо парциальное давление углекислого газа ниже 32 мм рт. ст.;
- 4) число лейкоцитов выше  $12 \cdot 10^9$  в литре или доля незрелых форм выше 10%.

Всего было обследовано 117 пациентов с воспалительными заболеваниями мягких тканей и костей: с абсцессами, флегмонами, остеомиелитом и пр. У 15 пациентов (13%) заболевание закончилось летальным исходом. Концентрация сыровоточного альбумина определялась с помощью альбуминового флуоресцентного теста [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Принятые на Согласительной конференции критерии состояний, связанных с сепсисом, учитывают не изменение величины каждого из признаков ССВР, а количество

таких измененных признаков. Поэтому для выявления связи с выраженностью ССВР был вычислен коэффициент корреляции концентрации сыровоточного альбумина и количества имеющихся у пациентов признаков (от 0 до 4 возможных). Он оказался равен  $-0,69 \pm 0,05$  ( $p < 0,01$ ) по всей группе обследованных больных. Индивидуальные коэффициенты корреляции у больных, обследованных несколько раз в процессе развития заболевания, в большинстве случаев по модулю выше 0,7. Таким образом, в действительности корреляция альбуминовой концентрации с количеством признаков ССВР достаточно сильная.

Однако в подгруппе пациентов с летальным исходом заболевания коэффициент корреляции очень мал ( $-0,16$ ), и концентрация альбумина, как правило, снижена очень сильно даже в тех случаях, когда количество признаков невелико. Можно сказать, что особенностью пациентов с летальным исходом гнойно-воспалительных заболеваний является сильное падение концентрации альбумина уже при малом количестве признаков ССВР.

У выздоровевших пациентов, несмотря на наличие достоверной отрицательной корреляционной связи, разброс значений концентрации альбумина при определенном количестве признаков довольно большой. Очевидно этот факт обусловлен как нормальной вариацией концентрации сыровоточного альбумина в популяции (35–55 г/л), так и изменениями в результате нарушений гидратации у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями.

В динамике развития заболевания при нарастании количества признаков ССВР концентрация альбумина снижается, а если количество признаков уменьшается, то альбумин в крови восстанавливается. Неоднократно зарегистрированы случаи, когда при исчезновении признаков ССВР нарастание концентрации альбумина крови превышало 10 г/л в сутки, что значительно превосходит интенсивность его синтеза *de novo*. Это указывает на обратимость изменений концентрации сыровоточного альбумина при ССВР — по крайней мере, в большинстве исследованных нами случаев.

Однако скорость изменения концентрации альбумина не всегда одинакова при нарастании и при спаде воспалительного процесса: если значительный спад концентрации альбумина может происходить за 1–2 суток, то полное ее восстановление требует не менее 2–7 суток. Этот факт приводит к регистрации более низких значений концентрации альбумина при определенном количестве признаков ССВР, если в данный отрезок времени происходит стихание воспаления, по сравнению со случаями, когда воспалительная реакция нарастает. В связи с этим имеется тенденция к некоторому снижению концентрации альбумина при том же количестве признаков со временем, прошедшим с начала заболевания.

Сказанное иллюстрирует рис. 1, на котором случаи нарастания воспаления соответствуют росту количества признаков по сравнению с предыдущим измерением и измере-

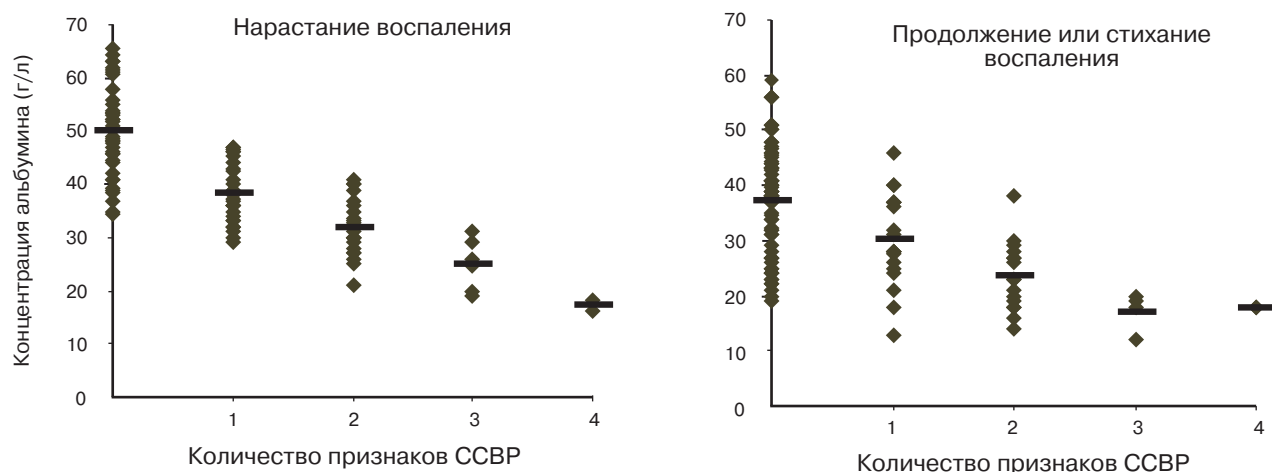


Рис. 1. Связь между количеством имеющихся у пациента признаков ССВР (от 0 до 4) и концентрацией альбумина в сыворотке при благоприятном исходе заболевания. Средние значения при определенном количестве признаков выделены чертой.

ниям в самом начале заболевания. Случаи продолжения и стихания воспаления соответствуют сохранению и уменьшению количества признаков по сравнению с предыдущим измерением. На рисунке хорошо заметно различие процессов нарастания и стихания воспалительной реакции у выздоровевших пациентов, как по средним, так и по минимальным значениям концентрации альбумина при определенном количестве признаков ССВР. Коэффициент корреляции между сывороточной концентрацией альбумина и количеством признаков ССВР у выздоровевших пациентов в процессе нарастания воспаления гораздо выше, чем в процессе его стихания:  $-0,79 \pm 0,06$  против  $-0,58 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ).

Как уже отмечалось выше, у пациентов с летальным исходом, в отличие от выздоровевших больных, корреляция между сывороточной концентрацией альбумина и количеством признаков ССВР практически отсутствует, так как уже при малом количестве признаков наблюдается значительное снижение альбумина. Динамика изменения средних значений концентрации альбумина с ростом числа признаков ССВР при различном исходе гнойно-воспалительных заболеваний представлена на рис. 2. Хорошо видно, что разница между выздоровевшими и умершими пациентами достоверна при наличии у них 1–2 признаков ССВР. Анализ показывает, что при наличии 3–4 признаков ССВР умершие не отличаются от выздоровевших не только по средним, но и по индивидуальным значениям концентрации альбумина. При наличии у пациента 1–2 признаков ССВР высокий риск летального исхода имеется только, если ОКА ниже 26 г/л.

Причиной большинства летальных исходов у обследованных больных являлась нарастающая полиорганная недостаточность (ПОН). При развитии полиорганной недостаточности летальность составила более 70%. Оказалось, что динамика концентрации альбумина у выздоровевших пациентов, имевших признаки ПОН, существенно отличается от таковой у пациентов, не имевших признаков ПОН, и ближе к динамике концентрации альбумина у пациентов с летальным исходом (рис. 3). Хорошо видно, что при 0–2 признаках выздоровевшие больные, имевшие полиорганную недостаточность, достоверно отличались от выздоровевших больных без ПОН. При этом они

не имели отличий от умерших больных по среднему снижению альбумина. Таким образом, неадекватное снижение сывороточной концентрации альбумина при небольшом количестве признаков, первоначально отмеченное у больных с летальным исходом, характерно именно в случаях развития полиорганной недостаточности.

Как хорошо видно из рис. 4, у большинства больных с ПОН концентрация альбумина была ниже 30 г/л при отсутствии признаков и у всех — при 1 признаке. Тогда как у подавляющего большинства больных без ПОН при 0–1 признаках концентрация альбумина была выше 30 г/л. Более чем у половины больных с ПОН концентрация альбумина была ниже 20 г/л при 2–3 признаках, тогда как в отсутствие ПОН такие значения регистрировались в единичных случаях. При 4 признаках различий в группах не выявлено.

Более подробный анализ распределения пациентов по значениям концентрации альбумина при разном количестве признаков ССВР показывает, что при отсутствии признаков ССВР риск развития ПОН имеется у всех пациентов с концентрацией сывороточного альбумина ниже нормы. При значениях 22–36 г/л риск составляет 36%, а при значениях ниже 22 г/л — 100%. При наличии 1–2 признаков

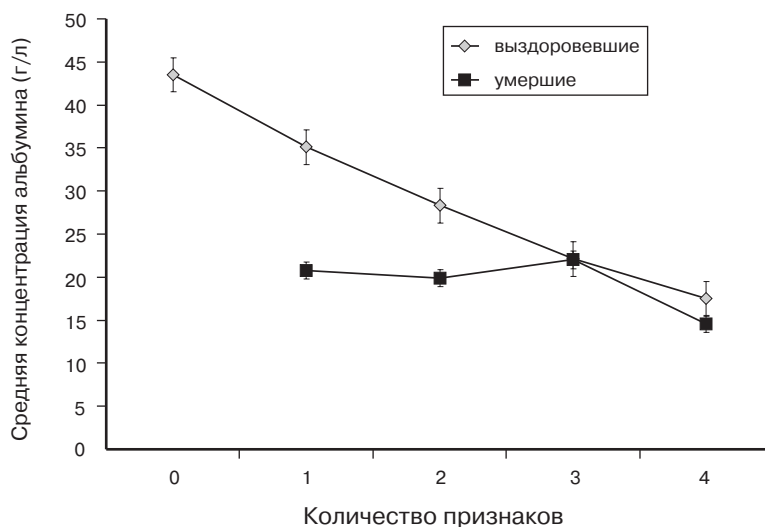


Рис. 2. Изменение средних значений концентрации альбумина в сыворотке с ростом числа признаков ССВР при благоприятном и летальном исходе заболевания.

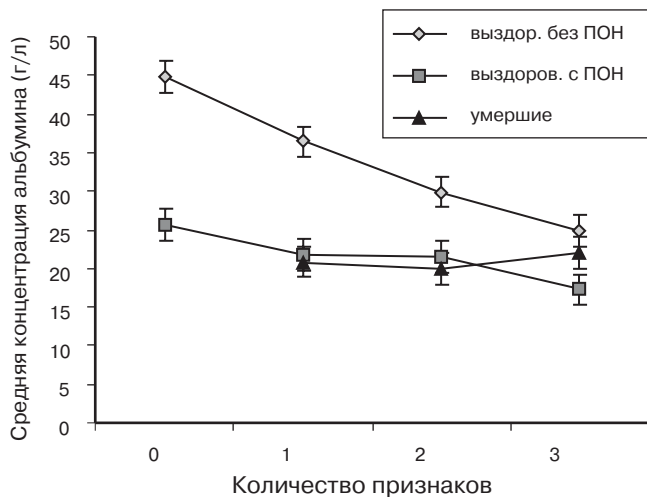


Рис. 3. Средние значения сывороточной концентрации альбумина при различном числе признаков ССВР у пациентов с различным течением заболевания.

риск развития ПОН имеется у пациентов с концентрацией сывороточного альбумина ниже нормы, при значениях 16–26 г/л он составляет около 50%, а при значениях ниже 16 г/л – 100%. При наличии 3 признаков риск развития ПОН имеется у всех пациентов с концентрацией сывороточного альбумина ниже 30 г/л, при значениях 18–28 г/л он составляет 75%, а при значениях ниже 18 г/л – 100%. При наличии 4 признаков ССВР высокий риск развития ПОН (75%) имеется при любых значениях концентрации альбумина (последние регистрировались в диапазоне 12–20 г/л).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты показывают, что у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в процессе развития системной воспалительной реакции падение концентрации альбумина в крови коррелирует с увеличением количества признаков ССВР (см. рис. 1). Коэффициент корреляции равен  $-0,79 \pm 0,06$ , то есть имеется достоверная сильная обратная связь между сывороточным альбумином и выраженностью ССВР. При наличии менее 2 признаков ССВР в подавляющем большинстве случаев концентрация альбумина была выше 30 г/л. При развитии сепсиса (2 и более признаков) альбумин падает у большинства ниже границы нормы – 35 г/л, и в большом количестве

случаев – до величин ниже 30 г/л. При наличии 3 признаков и при любом количестве признаков у больных с полиорганной недостаточностью концентрация альбумина почти всегда ниже 30 г/л.

Таким образом, концентрация альбумина 30 г/л – это значение, начиная с которого можно думать о наличии у пациента инфекции сепсиса. Вероятно, пока организм пациента способен к поддержанию гомеостаза, альбумин удерживается на уровне выше 30 г/л. Что касается величины 35 г/л, то она является критической в плане прогнозирования исхода гнойно-воспалительных заболеваний [3]. При соответствующем снижении концентрации альбумина вероятность летального исхода скачкообразно увеличивается до 40–50%, что становится понятным при обнаружении связи такого снижения с развитием ССВР.

Между тем до сих пор полностью не ясны причины и механизмы снижения альбумина в крови при гнойно-воспалительных заболеваниях. Причиной могут являться: уменьшение синтеза альбумина, увеличение его катаболизма, а также перераспределение из крови в ткани в результате системного увеличения проницаемости сосудов для белка. Уменьшение синтеза не может снизить сывороточную концентрацию альбумина на десятки процентов за короткое время, поскольку в сутки синтезируется лишь 5 % от общего пула альбумина в организме [1], а случаи такого быстрого снижения регистрируются нередко. Нередко регистрируется и полное восстановление сывороточного альбумина за 2–3 суток, в таких случаях причиной потери альбумина не мог являться необратимый процесс катаболизма, если только убыль альбумина не приводит к значительной активации его синтеза.

Обратимый процесс ухода альбумина в ткани и возврата в кровеносное русло при улучшении состояния представляется нам наиболее вероятной причиной корреляции сывороточной концентрации альбумина с ССВР. Известно, что при остром воспалении может происходить не только локальное, но и системное увеличение проницаемости сосудистой стенки к макромолекулам [11]. По данным некоторых авторов, у пациентов с сепсисом транскапиллярная утечка альбумина может достигать 20% в час [9].

Различные воспалительные медиаторы (цитокины, кинины, протеазы, арахидоновые метаболиты и пр.) открывают разные пути увеличения проницаемости: образуя промежутки в эндотелии между клетками [4] или

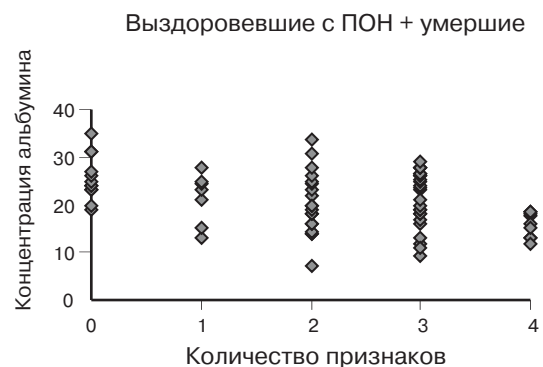
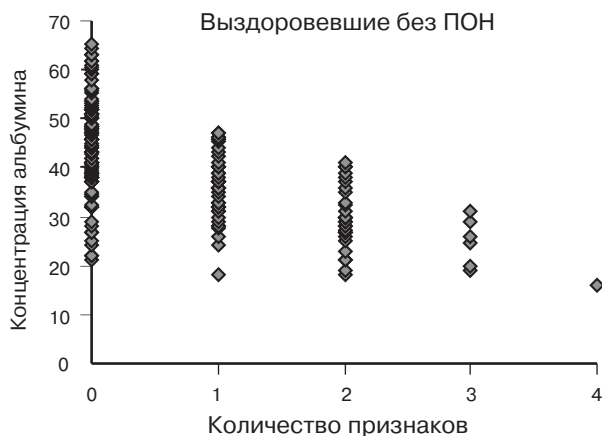


Рис. 4. Связь между количеством имеющихся у пациента признаков ССВР (от 0 до 4) и концентрацией альбумина в сывортке у больных без ПОН с благоприятным исходом заболевания и у больных с ПОН и/или летальным исходом.

**Вероятность развития полиорганной недостаточности в зависимости от количества клинических признаков ССВР и снижения сывороточной концентрации альбумина**

Максимальное за время обследования количество признаков ССВР	Вероятность развития ПОН	Минимальная за время обследования концентрация альбумина сыворотки	Вероятность развития ПОН
0–1	1±1%	Ниже 16 г/л	100%
2	21±8%	16–26 г/л	50±11%
3	63±12%	26–34 г/л	14±7%
4	80±20%	Выше 34 г/л	0%

трансцеллюлярно [13]. Механизмы появления промежутков инициируются притоком кальция в клетки с последующим синтезом NO, ростом цГМФ и снижением цАМФ, влияющим на сжимаемость эндотелиоцитов [15]. В дальнейшем активация коагуляции, фибринолиза и системы комплемента приводит к органическим повреждениям эндотелия. Последующая потеря объема циркулирующей жидкости является причиной гемодинамических нарушений при сепсисе [2]. Таким образом, системное повышение проницаемости микрососудов для белков – такой же характерный признак ССВР, как лихорадка и лейкоцитоз. Альбумин в повышенном количестве выходит в ткани, а функциональная недостаточность лимфатической системы приводит к его депонированию вне циркуляции [14]. Имеется свидетельство, что развивающаяся гипоальбуминемия сама может вызывать дополнительное увеличение микрососудистой проницаемости [10], создавая замкнутый круг.

Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность являются последовательными звеньями цепи реакций организма на микробную инфекцию [2]. При этом в повреждении тканевой оксигенации и развитии полиорганных повреждений играют основную роль глубокие расстройства микроциркуляции. Доказано, что риск летального исхода, уровень провоспалительных цитокинов в организме и микрососудистые изменения при сепсисе тесно связаны [8]. По нашим данным, особенностью пациентов с ПОН также является гораздо более сильное падение сывороточной концентрации альбумина, не соответствующее выраженности клинических критериев ССВР. Это объяснимо, если снижение альбумина обусловлено повреждением эндотелия и увеличением его проницаемости, играющими важнейшую роль в танатогенезе.

Таким образом, можно предполагать, что изменение концентрации сывороточного альбумина при гнойно-воспалительных заболеваниях является индикатором изменений в микроциркуляции, а значит, и выраженности системной воспалительной реакции, которая на определенном этапе приводит к полиорганным нарушениям и смерти. Это объясняет высокую прогностическую значимость альбумина, а также трудности коррекции гипоальбуминемии с помощью заместительной терапии, часто имеющих место у больных с сепсисом. При сохранении повышенной микрососудистой проницаемости переливание растворов альбумина не может привести к эффективному восстановлению его сывороточной концентрации.

При лечении гнойно-воспалительных заболеваний требуется как можно раньше распознать начинающийся тяжелый сепсис и своевременно назначить необходимую терапию. Однако определенная категория пациентов характеризуется слабой выраженностью характерных признаков

ССВР. Так у лиц старческого возраста зачастую не наблюдается значительная гипертермия и лейкоцитоз, а изменения психического статуса не трактуются как нарушения перфузии в результате сепсиса [2]. По нашим данным доля таких пациентов довольно велика: 33% из обследованных больных старше 60 лет с летальным исходом имели не более 2 признаков ССВР, но концентрация альбумина была снижена у них до 20 г/л и более. Таким образом, у этой категории пациентов следить за нарастанием ССВР и оценить риск возможного развития ПОН позволяет снижение сывороточной концентрации альбумина.

Риск развития ПОН коррелирует как с ростом максимального за время обследования количества признаков ССВР у пациентов, так и с уменьшением минимальной за время обследования концентрации сывороточного альбумина. Однако (см. табл. 1) ни при каком количестве признаков риск не был ни нулевым, ни стопроцентным, то есть по этому показателю невозможно выделить пациентов, у которых полностью отсутствует риск ПОН, и пациентов, у которых ПОН обязательно разовьется. Тогда как по значениям сывороточного альбумина это возможно. Из 117 обследованных пациентов 68 имели концентрацию альбумина ниже 16 г/л или, наоборот, выше 34 г/л. То есть более чем у половины больных был возможен точный прогноз развития полиорганной недостаточности по этому показателю.

## ВЫВОДЫ

- Риск развития ПОН у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями появляется, если концентрация альбумина крови уменьшается ниже нормы.
- Риск развития ПОН становится высоким, если концентрация альбумина ниже 26 г/л.
- Если концентрация альбумина снижается до 16 г/л, вероятность развития ПОН у больного достигает 100% даже в отсутствие выраженных клинических проявлений ССВР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2. Под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. — М.: ГЭОТАР, 1998. — 28 С.
2. Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Елютин Д.В., Романовский Ю.Я. Применение активированного протеина С в лечении больных тяжелым сепсисом. // Хирургия / Приложение. 2004. 1. С. 19–24.
3. Родоман Г.В., Добрецов Г.Е., Шалаева Т.И. Новый флюоресцентный тест в хирургии гнойно-воспалительных заболеваний. // Вестник РГМУ. 2000. 5(15). С. 41–46.
4. Baluk P., Hirata A., Thurston G. et al. Endothelial gaps: time course of formation and closure in inflamed venules of rats. // Am. J. Physiol. 1997. 272 (Lung Cell. Mol. Physiol. 16). 155–170.



5. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. // Chest. 1992. 101. 1644-1665.
6. Bone R.C. Sepsis and septic shock. // Freshening course of the lectures 9th European Congress of Anaesthesiology. Jerusalem. Israel. Oct.1994. 125 - 139.
7. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. // Chest. 1997. 112. 235-243.
8. De Backer D., Creteur J., Preiser J., et al. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002, 166. 98-104.
9. Fleck A., Raines G., Hawker F., et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. // Lancet 1. 1985. 781-784.
10. Margaron M.P., Soni N. C. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. // J. Appl. Physiol. 2002. 92(5). 2139-2145.
11. Michel C. C., Curry F. E. Microvascular Permeability. // Physiological Reviews. 1999. 79(3). 703-761.
12. Miller Yu. I., Gryzunov Yu. A., Dobretsov G. E., Aidraliev R.K., Krasovitski B.M., Kormilova L.I., Ermolenko I.G. K-35, a new fluorescent probe for albumin binding sites in plasma and serum. // Toxicology Letters. 1995. Suppl. 1/78. 57.
13. Neal C. R., Michel C. C. Transcellular openings through frog microvascular endothelium. // Exp. Physiol. 1997. 82. 419-422.
14. Transvascular exchange and organ perfusion with reference to colloid and hypertonic solutions, and to endotoxaemia. // Dissertation Holbeck S. 2001. Segerfalksalen. Wallenberg Neurocentrum.
15. Wu H. M., Huang Q., Yuan Y., Granger H. J. VEGF induces NO-dependent hyperpermeability in coronary venules. // Am. J. Physiol. 1996. 271 (Heart Circ. Physiol. 40). 2735-2739.

## РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

С. В. СИДОРЕНКО

Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Формирование и развитие микробиологии как науки во многом связано с разработкой методов культивирования бактерий в искусственных питательных средах. При этом в течение долгого времени подразумевалось, что основные свойства бактерий остаются одинаковыми и при их культивировании на искусственных питательных средах, и при существовании в естественных условиях. В лаборатории для культивирования бактерий со времен Пастера и Коха традиционно используют либо жидкие, либо плотные питательные среды. Именно благодаря использованию этих методов культивирования удалось получить фундаментальные данные о свойствах бактерий и на их основе разработать средства диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней.

Однако к настоящему времени стало очевидным, что свободная флотация в жидкой среде или колония на поверхности плотной среды далеко не единственные формы существования бактерий. Одной из наиболее распространенных форм существования бактерий в большинстве естественных условий, вероятно, являются биопленки. Первое описание таких сообществ относится к концу 70-х годов, когда при изучении распространения бактерий в воде горных ручьев Costerton обнаружил камни, покрытые слизистой пленкой, содержащей бактерии [1]. Однако первым, кто наблюдал биопленки, был, вероятно, еще Левенгук, увидевший скопления микробов в материале из зубной бляшки.

- В настоящее время под биопленками понимают: **структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенное в полимерный матрикс и прикрепленное к инертным или живым поверхностям.**

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПЛЕНОК

Пространственная организация бактериальных биопленок крайне вариабельна. Материалы, посвященные этой проблеме, можно найти на сайте Центра инженерии биопленок университета Монтаны <http://www.erc.montana.edu>. Бактерии образуют наиболее типичные биопленки на разделе твердых и жидких фаз. В естественных условиях все известные твердые поверхности, контактирующие с жидкостью (начиная от камней и песка на дне водоемов и заканчивая трубами нефтепроводов и контактными линзами), покрыты бактериальными биопленками. Схематически структура биопленки приведена на рис. 1. На рисунке видны грибовидные или башнеобразные образования, между которыми проходят многочисленные каналы, по которым осуществляется ток жидкости. Бактериальные клетки составляют приблизительно 15% от массы биопленки, остальная часть приходится на материал матрикса – полисахарид. В состав биопленок могут входить как бактерии одного, так и нескольких видов.

Вероятно, что биопленки представляют собой эволюционно наиболее древнюю форму существования бактерий, способность к активному движению появилась гораздо позже. В процессе развития биопленок происходит чередование отдельных циклов. Источником образования биопленок являются отдельные планктонные (свободно флотирующие) клетки бактерий. Планктонные клетки способны прикрепляться к любым поверхностям, бактерий, которые бы существовали только в планктонной форме, не описано. Первый этап прикрепления

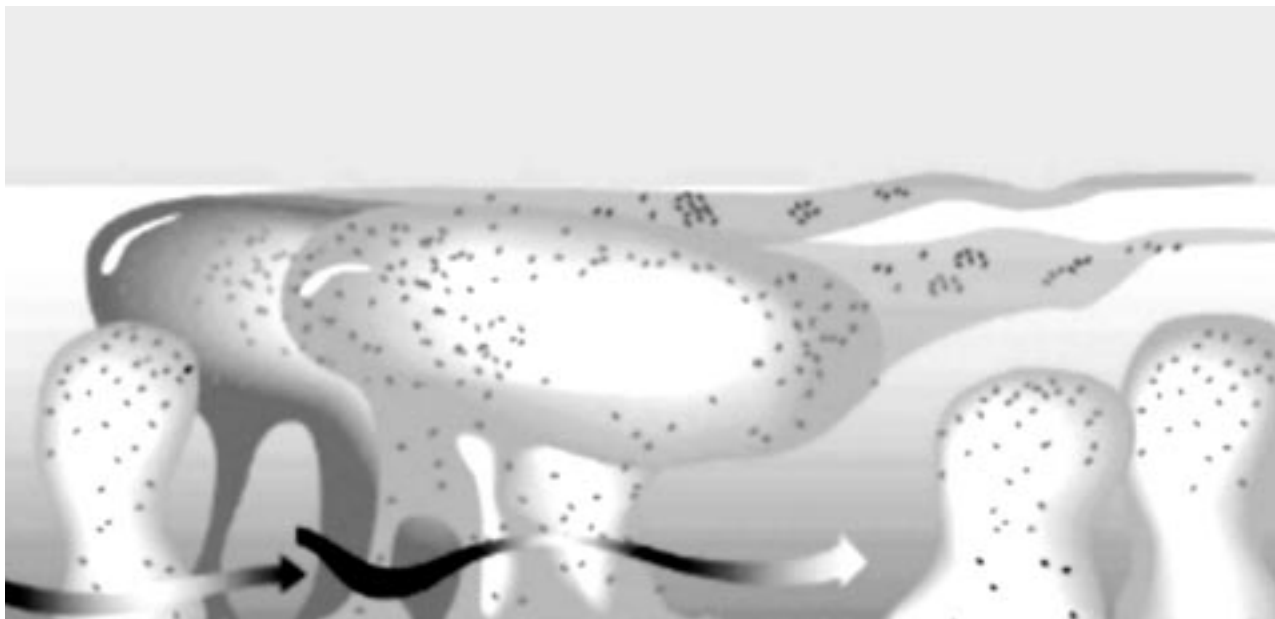


Рис. 1. Схематическое изображение структуры биопленки.

(адгезии) бактерий к абиотическим поверхностям происходит в результате физико-химических взаимодействий (электростатических, гидрофобных, ван-дер-Ваальсовых и др.). Эффективность первичной адгезии может изменяться при отложении на поверхностях сывороточных белков или продуктов их деградации. Первичная адгезия, как правило, обратима.

Вторичная (специфическая) адгезия практически необратима, в литературе для ее обозначения используют термины «anchoring», «locking». В реализации этого этапа принимают участие продуцируемые бактериями экзополисахариды, а также специфические адгезины, локализованные на ворсинках и жгутиках. Конкретные механизмы специфической адгезии у грамположительных и грамотрицательных бактерий различаются. Специфическая адгезия относится к активным процессам, поскольку для ее реализации необходима экспрессия генов, репрессированных у планктонных форм бактерий. Экспрессия этих генов начинается в течение 10 мин после первичной адгезии.

После специфической адгезии единичных клеток начинается их пролиферация, формирование гликокаликса и образование трехмерной структуры, что рассматривается как процесс созревания биопленки. Бактериальные клетки, входящие в состав зрелой биопленки обозначаются как «сессильные» формы. Процесс созревания регулируется системами «quorum sensing»<sup>1</sup>. Показано, что бактерии, дефектные по этим системам, не способны образовывать полноценные биопленки. Периодически в

различных участках зрелой биопленки происходит гидролиз гликокаликса, переключение части бактерий с сессильного на планктонный фенотип и их высвобождение в окружающую среду. Это процесс, скорее всего, также регулируется системами «quorum sensing». Диссеминация бактерий из биопленки в окружающую среду возможна также в результате механического отрыва фрагментов.

Существование бактерий в виде биопленок можно рассматривать как эффективную защитную стратегию. В естественных условиях гликокаликс препятствует заражению бактерий бактериофагами, не допускает их фагоцитоза простейшими, защищает от ультрафиолета, предохраняет от резких изменений внешних условий (например, предотвращает высыхание при отливах).

## БИОПЛЕНКИ И ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Вслед за осознанием того факта, что в окружающей среде бактерии существуют преимущественно в виде биопленок, начали накапливаться факты, свидетельствующие о существовании бактериальных биопленок и в организме человека, как при патологических состояниях, так и в норме. На сегодняшний день роль бактериальных биопленок в инфекционной патологии, вероятно, до конца еще не оценена, однако высказывается предположение, что до 80% всех инфекционных болезней связано с образованием биопленок. При морфологических исследованиях биопленки бактерий обнаруживают при кариесе, периодонтите, остеомиелите, простатите, эндокардите, инфекциях кожи и мягких тканей, желчевыводящих и мочевыводящих путей. Исключительное значение биопленки имеют при инфекциях катетеров, имплантатов и протезов, а также при муковисцидозе.

Среди клинически значимых бактерий способность образовывать биопленки показана для представителей семейства Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Pseudomonas* spp. и *Haemophilus* spp. Как уже было отмечено выше биопленки обеспечивают бактериям защиту от многих неблагоприятных факторов внешней среды.

<sup>1</sup> Феномен «quorum sensing» представляет собой процесс межклеточного общения бактерий, включающий продукцию и детекцию низкомолекулярных соединений (аутоиндукторов). Аутоиндукторы относятся к низкомолекулярным соединениям (гомосеринлактоны у грамотрицательных бактерий, короткие пептиды у грамположительных) способным при определенных концентрациях индуцировать функцию различных генов. Аутоиндукторы синтезируются бактериями постоянно, однако, при низкой плотности бактериальной популяции и, соответственно, при низкой концентрации аутоиндукторов их эффекты не проявляются. При увеличении плотности бактериальной популяции локальная концентрация аутоиндукторов возрастает и может превысить критический порог. В этой ситуации происходит индукция («включение») ряда генов. К генам, регулируемым системами «quorum sensing», относятся гены вирулентности, а также гены, ответственные за формирование биопленок.

При локализации в организме человека биопленки обеспечивают входящим в их состав бактериям защиту от факторов резистентности хозяина, кроме того бактерии оказываются нечувствительными к действию антибактериальных препаратов. Слой гликокаликса оказывается непреодолимым механическим препятствием для клеточных бактерицидных факторов (фагоцитов), и частично для гуморальных (антител и белков системы комплемента). Фагоциты способны проникать через каналы на незначительную глубину биопленки, но зарегистрировать фагоцитоз (поглощение бактерий) не удастся.

Сессильные формы бактерий нельзя рассматривать как просто покоящиеся клетки. При использовании ДНК-чипов и протеомного анализа удалось показать, что сессильные и планктонные формы различаются по экспрессии значительного количества генов и продукции протеинов [2, 3]. При этом различия в экспрессии генов выявляются на различных стадиях созревания биопленки, а также у бактерий, находящихся в различных участках биопленки. Таким образом, биопленка является настоящим сообществом бактерий, в котором отдельные особи выполняют самостоятельные функции, обмениваются информацией и координированно реагируют на меняющиеся условия внешней среды [4].

Признание факта существования биопленок в организме человека позволяет по новому взглянуть на патогенез ряда инфекционных болезней, прежде всего, хронических. Ответственными за развитие общих симптомов инфекции, скорее всего, являются планктонные формы бактерий, однако эти бактерии чувствительны как к факторам резистентности хозяина, так и к этиотропным препаратам и, соответственно, быстро элиминируются из крови или других биологических субстратов. Этот факт в определенной степени может объяснить частые отрицательные результаты микробиологических исследований при наличии клинических признаков инфекции. Нельзя также исключить, что сессильные формы бактерий, получаемые в материале из предполагаемого очага инфекции, не дадут видимого роста при инкубации на традиционных питательных средах, что также будет оценено как отрицательный результат микробиологического исследования.

Перспективы разрешения проблемы несовпадения данных традиционных микробиологических исследований и клинической картины связаны с использованием молекулярно-биологических методов. Речь идет о детекции методом ПЦР консервативных участков генов 16S рРНК и последующей идентификации бактерий путем секвенирования продуктов амплификации. Использование этих методов позволяет обнаружить вероятные этиологические агенты при культурально негативном простатите [5], артрит [6, 7] и хроническом отите [8].

Для ортопедии значительную проблему представляет «расшатывание» протеза тазобедренного сустава, наблюдаемое со временем у значительной части пациентов. В качестве одной из причин называют «асептический» остеолит, причина которого не известна, обсуждается также возможность формирования на поверхности протеза бактериальной биопленки. Предполагается, что бактериальная биопленка может не вызывать заметных признаков воспаления, но способствовать локальному разрушению костной ткани. В части случаев наличие бактерий в окружении протеза удается подтвердить классическими методами [9], однако в значительной части случаев результаты культуральных исследований оказываются

отрицательными, но при использовании молекулярных методов в большинстве случаев удается обнаружить такие малопатогенные бактерии как *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acne* [10, 11].

## БИОПЛЕНКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Устойчивость к антибактериальным препаратам сессильных форм бактерий опосредуется сложными и до конца нерасшифрованными механизмами, однако, для практической медицины именно это явление имеет фундаментальное значение. Рассматривая проблему антибиотикорезистентности сессильных форм бактерий, необходимо подчеркнуть, что их устойчивость не ограничивается каким-либо одним классом антибактериальных агентов, как правило, наблюдают устойчивость к препаратам практически всех известных групп. Выявить известные генетические детерминанты резистентности у сессильных форм бактерий не удастся, к тому же планктонные формы, происходящие из устойчивой биопленки, полностью восстанавливают чувствительность. Таким образом, очевидно, что антибиотикорезистентность сессильных форм опосредуется механизмами принципиально отличными от хорошо известных.

В качестве причин практически полной нечувствительности сессильных форм бактерий рассматривают ограничения диффузии антибактериальных препаратов и питательных веществ в глубокие отделы биопленки, а также фенотипические особенности бактерий.

Проникновение внутрь биопленки любых химических веществ подчиняется общим законам диффузии. Расчетные и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гликокаликс не является серьезным препятствием для таких сравнительно низкомолекулярных соединений, как антибактериальные препараты. Так рифампин проникает в самые глубокие отделы биопленки за несколько секунд [12], то же характерно для фторхинолонов и бета-лактамов [13]. Несколько хуже в глубокие отделы биопленок проникают аминогликозиды, поскольку для них характерно связывание полисахаридами гликокаликса. Таким образом, объяснить высокий уровень антибиотикорезистентности сессильных форм бактерий сниженной проницаемостью биопленок нельзя [14].

Определенный вклад в устойчивость сессильных форм бактерий вносят особенности проникновения в глубокие слои биопленок питательных веществ и кислорода. Показано, что углеводы и кислород из-за потребления и связывания в поверхностных слоях биопленки не проникают в глубокие слои, где создаются анаэробные условия, последние существенно ограничивают пролиферацию таких бактерий как *P. aeruginosa*. Рост факультативных анаэробов ограничивается недостатком питательных веществ [15–18]. Тот факт, что активность антибактериальных препаратов проявляется, в основном, в отношении пролиферирующих бактерий в значительной степени объясняет устойчивость сессильных форм.

Фенотипические особенности сессильных форм бактерий долгое время рассматривались лишь как гипотетическая причина устойчивости к антибактериальным препаратам, какие-либо конкретные механизмы этого явления оставались неизвестными. Обсуждалась также связь явления персистенции и устойчивости сессильных форм бактерий. Персистенция была описана еще в 1944 г. [19], когда было установлено, что при обработке пеницилли-



ном на фоне гибели подавляющей части популяции *Staphylococcus aureus* единичные клетки сохраняют жизнеспособность и возобновляют рост после удаления антибиотика из инкубационной среды. Клетки, сохраняющие жизнеспособность при обработке антибактериальными препаратами, получили название «персистеры». Персистеры практически не обнаруживаются в бактериальных популяциях, находящихся в логарифмической фазе роста, но в популяциях, находящихся в стационарной фазе, их частота может достигать 1%. В начале 80-х годов у *E. coli* был описан генетический локус, каким-то образом регулирующий частоту персистеров в бактериальной популяции (*hipAB* — *high persisters*) [20].

Долгое время не было ясно, связано ли образование персистеров с неблагоприятными внешними воздействиями (например, с обработкой антибиотиками) или этот процесс подчиняется другим закономерностям. Успехи в понимании механизмов персистенции и ее роли в устойчивости биопленок к действию антибактериальных препаратов были достигнуты совсем недавно. Применив прозрачные микрокамеры, позволяющие наблюдать за судьбой единичных бактерий, исследователям удалось непосредственным образом показать, что клетки-персистеры присутствуют в бактериальной популяции до ее контакта с антибиотиком и характеризуются замедленным ростом [21]. Под воздействием антибиотиков большая часть микробной популяции гибнет, но клетки-персистеры сохраняют жизнеспособность и возобновляют рост после удаления антибиотиков из среды.

В другой серии экспериментов было показано, что продукт гена *hipA*, скорее всего, относится к регуляторам трансляции, авторы предложили модель формирования персистеров и их роли в устойчивости бактериальной популяции к действию антимикробных препаратов [22]. Среди регуляторов трансляции описаны модули токсин-антитоксин. Точные биохимические механизмы действия токсинов не установлены, однако известно, что они представляют собой белки, осуществляющие глобальное подавление трансляции всех генов. Токсины относятся к стабильным белкам. В нормальных условиях их действие нейтрализуется антитоксинами, которые быстро разрушаются, следовательно, для нормального функционирования клетки необходим постоянный синтез антитоксинов. При ограничении доступности аминокислот синтез антитоксина снижается и происходит ингибция трансляции.

Локус *hipAB*, судя по всему, также является модулем токсин-антитоксин. Авторы предполагают, что уровень продукции HipA (выполняющего функцию токсина) в микробной популяции существенно варьирует и у отдельных особей может быть достаточно высоким для тотальной блокады трансляции. Такие особи оказываются нечувствительными к действию антибактериальных препаратов, поскольку связывание последних с мишенями на фоне подавления трансляции не приводит к летальным эффектам. Предполагается, что персистерами являются бактериальные особи с высоким уровнем продукции HipA (подавляющего процесс трансляции), характеризующиеся низкой скоростью роста. Ингибция трансляции белком HipA является обратимым процессом, но детальные механизмы восстановления трансляции не известны.

Авторами получены данные, подтверждающие предположение, что устойчивость биопленок к антибактериальным препаратам связана с существованием клеток-персистеров. Поскольку механизм устойчивости биопленок отличается от всех ранее известных специфических

механизмов резистентности бактерий, для его обозначения предлагается использовать термин «толерантность».

Уникальность механизма толерантности не позволяет рассчитывать на эффективность традиционных антибактериальных препаратов при инфекциях, связанных с формированием биопленок. Даже если будут созданы препараты, воздействующие на новые мишени, мало вероятно, что они смогут преодолеть явление толерантности. Очевидно, что для преодоления толерантности необходимы новые подходы. Так показано, что чувствительность сессильных форм бактерий к антибактериальным препаратам резко возрастает при воздействии на микроорганизмы постоянного [23] или переменного тока частотой 10 МГц [24], а также ультразвука [25]. Однако механизм этих явлений не известен, а их практическая значимость не определена.

Значительные надежды на успехи в лечении хронических инфекций, а также инфекций катетеров и имплантатов возлагаются на разработку методов предотвращения формирования биопленок путем блокады систем «quorum sensing». При экспериментальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, показана эффективность фуранонов, являющихся антагонистами систем «quorum sensing» [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя приведенные данные, следует подчеркнуть, что бактериальные биопленки широко распространены при хронических инфекционных болезнях человека. Их формирование является ведущим элементом патогенеза инфекций катетеров, имплантатов и протезов. Недостаточная эффективность антибактериальной терапии инфекций, связанных с образованием биопленок, объясняется особым фенотипом части сессильных клеток, проявляющих толерантность к подавляющему большинству антибактериальных препаратов. Перспективы повышения эффективности лечения таких инфекций связаны с разработкой принципиально новых препаратов, ингибирующих формирование биопленок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng G.K. How bacteria stick. Sci Am 1978;238:86-95.
2. Wagner V.E., Gillis R.J., Iglewski B.H. Transcriptome analysis of quorum-sensing regulation and virulence factor expression in *Pseudomonas aeruginosa*. Vaccine 2004;22 Suppl 1:S15-S20.
3. Vilain S, Cossette P, Zimmerlin I, Dupont JP, Junter GA, Jouenne T. Biofilm proteome: homogeneity or versatility? J Proteome Res 2004;3:132-6.
4. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. J Clin Invest 2003; 112:466-77.
5. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJC, Olson M. Bacterial biofilms: Influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary-tract infections. J Antimicrob Chemother 1994;33:31-41.
6. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2055-9.
7. Wilbrink B, van dH, I, Schouls LM, et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers. Arthritis Rheum 1998; 41:535-43.
8. Post JC. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. Laryngoscope 2001;111:2083-94.



9. *Perdreau-Remington F, Stefanik D, Peters G.* A four-year prospective study on microbial ecology of explanted prosthetic hips in 52 patients with «aseptic» prosthetic joint loosening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:160-5.
10. *Tunney MM, Patrick S, Gorman SP.* Improved detection of infection in hip replacements: a currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80:568-72 1998;80:568-72.
11. *Mariani BD, Martin DS, Levine MJ, Booth RE, Tuan RS.* The Coventry award: polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 331: 11-22.
12. *Zheng Z, Stewart PS.* Penetration of Rifampin through *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:900-3.
13. *Zahller J, Stewart PS.* Transmission Electron Microscopic Study of Antibiotic Action on *Klebsiella pneumoniae* Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2679-83.
14. *Stewart PS.* Diffusion in Biofilms. *J Bacteriol* 2003; 185: 485-91.
15. *Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS.* Role of Nutrient Limitation and Stationary-Phase Existence in *Klebsiella pneumoniae* Biofilm Resistance to Ampicillin and Ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1251.
16. *Borriello G, Werner E, Roe F, Kim AM, Ehrlich GD, Stewart PS.* Oxygen Limitation Contributes to Antibiotic Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2659-64.
17. *Roberts ME, Stewart PS.* Modeling Antibiotic Tolerance in Biofilms by Accounting for Nutrient Limitation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:48-52.
18. *Walters MC, III, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Stewart PS.* Contributions of Antibiotic Penetration, Oxygen Limitation, and Low Metabolic Activity to Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Ciprofloxacin and Tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:317-23.
19. *Bigger JW.* Treatment of staphylococcal infections with penicillin. *Lancet* 1944;ii:497-500.
20. *Moyed HS, Bertrand KP.* *hipA*, a newly recognized gene of *Escherichia coli* K-12 that affects frequency of persistence after inhibition of murein synthesis. *J Bacteriol* 1983;155:768-75.
21. *Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S.* Bacterial Persistence as a Phenotypic Switch. *Science* 2004; 305:1622-5.
22. *Keren I, Shah D, Spoering A, Kaldalu N, Lewis K.* Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2004;186:8172-80.
23. *Costerton JW, Ellis B, Lam K, Johnson F, Khoury AE.* Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2803-9.
24. *Caubet R, Pedarros-Caubet F, Chu M, et al.* A Radio Frequency Electric Current Enhances Antibiotic Efficacy against Bacterial Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4662-4.
25. *Rediske AM, Hymas WC, Wilkinson R, Pitt WG.* Ultrasonic enhancement of antibiotic action on several species of bacteria. *J Gen Appl Microbiol* 1998;44:283-8.
26. *Wu H, Song Z, Hentzer M, et al.* Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1054-61.

### Краткие сообщения

## СТРАТЕГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ИСХОДНОЙ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ

А. И. ЯРОШЕЦКИЙ<sup>3</sup>, Д. Н. ПРОЦЕНКО<sup>1</sup>, С. В. ЯКОВЛЕВ<sup>2</sup>, Б. Р. ГЕЛЬФАНД<sup>1</sup>

Российский Государственный медицинский университет<sup>1</sup>

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова<sup>2</sup>

Городская клиническая больница № 7 г. Москвы<sup>3</sup>

### ВВЕДЕНИЕ

Высокая частота нозокомиальных инфекций среди пациентов с тяжелой сочетанной травмой, включающей тяжелую черепно-мозговую травму, и исходной оценкой по шкале APACHE-II, большей или равной 15 баллам, приводит к увеличению длительности и стоимости лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и высокой летальности. Поэтому предотвращение развития тяжелой нозокомиальной инфекции является одной из важнейших задач лечения у этой категории пациентов. При высокой частоте инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами, начинать терапию необходимо с антибиотиков расширенного спектра действия. Учитывая фармакокинетику, фармакодинамику и микробиологические характеристики карбапен-

мов, они являются препаратами выбора у этой категории пациентов. В случае присоединения инфекции, вызванной метициллин-резистентными золотистыми стафилококками (MRSA), необходимо использовать комбинацию карбапенема и ванкомицина.

### ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования является оценка влияния максимальной стартовой антимикробной терапии меропенемом на летальность, частоту нозокомиальных инфекций и длительность лечения в ОРИТ у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, включающей тяжелую черепно-мозговую травму, и исходной оценкой по шкале APACHE-II, большей или равной 15 баллам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось в отделении реанимации общего профиля в период с апреля 2003 года по сентябрь 2004 года. В исследование были включены все пациенты с тяжелой сочетанной травмой, ведущей черепно-мозговой травмой и исходной оценкой по шкале АРАСНЕ-II, большей или равной 15 баллам. Среди пациентов были выделены 2 группы. В случае подтвержденной или подозреваемой нозокомиальной инфекции пациенты в группе максимальной стартовой терапии (МСТ) ( $n=16$ , АРАСНЕ-II  $19,88 \pm 3,6$ ) получали меропенем в дозе 3–6 г в сутки (в зависимости от массы тела) в течение 14 суток. В случае микробиологически подтвержденной инфекции MRSA к терапии добавляли ванкомицин в дозе 2 г в сутки. Пациенты в контрольной группе ( $n=22$ , АРАСНЕ-II  $19,90 \pm 3,7$ ), с подтвержденной или подозреваемой инфекцией, получали стартовую антибактериальную терапию цефалоспорином третьего поколения или фторхинолоном с изменением терапии в соответствии с данными микробиологических исследований. Наблюдаемые данные не соответствовали нормальному распределению. Сравнительный анализ между группами

был выполнен при помощи критерия хи-квадрат. Летальность в группе МСТ составила 6,25% (1/16), в контрольной группе – 50% (11/22),  $p=0,002$ . Частота возникновения нозокомиальных инфекций (вентилятор-ассоциированная пневмония, менингит) составила 31,25% (5/16) в группе максимальной стартовой терапии и 91% (20/22) в контрольной группе,  $p<0,001$ . Длительность лечения в ОРИТ статистически не отличалась между группами ( $19,44 \pm 3,1$  в группе МСТ и  $18,09 \pm 10,3$  в контрольной группе). Однако сравнительный анализ длительности лечения в ОРИТ среди *выживших* пациентов выявил значительное снижение длительности лечения в ОРИТ в группе максимальной стартовой антибактериальной терапии ( $19,42 \pm 3,2$  в группе МСТ и  $25,54 \pm 11,1$  в контрольной группе,  $p<0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

Стартовая антибактериальная терапия меропенемом у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, ведущей черепно-мозговой травмой и исходной оценкой по шкале АРАСНЕ-II большей или равной 15 баллам, приводит к снижению летальности, частоты тяжелой нозокомиальной инфекции и продолжительности лечения в ОРИТ.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ «ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ»

При подготовке, оформлении и направлении статей в журнал «Инфекции в хирургии» авторам необходимо соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых в 1997 г. Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

### Краткое изложение технических требований:

- рукопись принимается в двух экземплярах;
- все части рукописи должны быть напечатаны через 2 интервала, шрифтом Times New Roman, 14 кегель;
- обязательна нумерация всех страниц;
- каждый раздел рукописи необходимо начинать с новой страницы;
- материалы представляются в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельной странице);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- необходимо предъявление резюме рукописи на английском языке;

**Представляя рукопись на электронных носителях, авторы должны:**

- приложить распечатанную версию статьи, записанной на электронных носителях;
- дать файлу понятное название;
- указать на наклейке дискеты формат и название файла;
- дать информацию о программном обеспечении.

### Подготовка рукописи

Статьи о результатах исследования должны рубрифицироваться на следующие разделы: «Введение», «Методы», «Результаты» и «Обсуждение». Статьи другого типа (описания клинических случаев, обзоры и лекции) могут оформляться иначе.

#### Титульная страница должна содержать:

- название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- название учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- фамилию, имя, отчество и электронный адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей;

### Авторство

Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Число авторов, перечисляемых в содержании, может быть ограничено.

### Резюме и ключевые слова

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов). В резюме должны быть изложены цели исследования, основные процедуры (отбор исследуемых, методы наблюдения или аналитические методы), основные результаты (по возможности конкретные данные и их статистическая значимость) и основные выводы.

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него — от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

### Введение

Во введении должна быть сформулирована цель статьи и обоснована необходимость проведения исследования или наблюдения.

### Методы

Необходимо ясно и подробно изложить, каким образом отбирались исследуемые для наблюдений (в том числе и в контрольные группы); укажите их важные характеристики, а также описать методы, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Все использованные лекарственные препараты и химические вещества, требуется указывать точно, включая их международные названия, дозы и пути введения.

Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения «слепого» контроля).

### Статистика

Описание статистических методов должно быть настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты.

### Результаты

Результаты могут быть представлены в виде текста, таблиц и на рисунках в логической последовательности.

### Обсуждение

В этом разделе должна быть изложена возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения.

### Список литературы

Ссылки необходимо нумеровать последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте, и обозначать их в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus. (<http://www.nlm.nih.gov/>).

### Статьи в журналах

#### 1. Стандартная журнальная статья

Перечислите первых 6 авторов и добавьте «и соавт.» (et al.). (Примечание: по правилам НМБ в настоящее время перечисляется 25 авторов; если их более 25, перечисляются первые 24 автора и последний, затем добавляется «и соавт.»). Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала можно не указывать. (Примечание: это допущение используется во всех примерах «Единых требований ...». НМБ его не применяет).

#### 2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercisestress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164: 282—4.

3. Автор не указан  
Cancer in South Africa [editorial] S Afr Med J 1994; 84 : 15.
  4. Статья написана не на английском языке  
(Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи).  
Ryder T. E., Haukeland E. A., Solhaug J. H. Bilateral infrapatellar rupture of the anterior cruciate ligament in a young woman. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116 : 41–2.
  5. Том с приложением  
Shen H. M., Zhang Q. F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ. Health Perspect 1994; 102 Suppl 1275–82.
  6. Номер с приложением  
Payne D. K., Sullivan M. D., Massie M. J. Women's psychological reaction to breast cancer. Semin Oncol 1996; 231 Suppl 2): 89–97.
  7. Том, разделенный на части  
Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995; 32 (Pt 3): 303–6.
  8. Номер, разделенный на части  
Poole G. H., Mills S. M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J 1994; 107 (986 Pt 1): 377–8.
  9. Журнал, номера которого не объединяются в тома  
Turan I., Wredmark T., Fellander Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110–4.
  10. Журнал без деления на тома или номера  
Browell D. A., Lennard T. W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993; 325–33.
  11. Нумерация страниц римскими цифрами  
Fisher G. A., Sikic B. I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr; 9 (2) : XI–XII.
  12. Тип статьи, указываемый при необходимости  
Enzensberger W., Fisher P. A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996; 347: 1337. Clement J., De Bock R. Hematological complications of human immunodeficiency virus (HIV) nephropathy (HVN) [abstract]. Kidney Int 1992; 42: 1285.
  13. Статья, содержащая опровержение  
Garey C. E., Schwarzman A. L., Rise M. L., Seyfried T. N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C. E., Schwarzman A. L., Rise M. L., Seyfried T. N. In: Nat Genet 1994; 6: 426–31]. Nat Genet 1995; 11: 104.
  14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением  
Liou G. I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 3127]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 1083–8.
  15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток  
Hamlin J. A., Kahn A. M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 1995; 162: 278]. West J Med 1995; 162: 2831.
- Книги и другие монографии**
- [Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля вместо точки с запятой между фамилией издателя (названием издательства) и годом издания ошибочно использовалась запятая].
16. Физические лица в качестве авторов  
Ringsven M. K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
  17. Редакторы, составители в качестве авторов  
Norman I. J., Redfern S. J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
  18. Организация в качестве автора и издателя  
Institute of Medicine (US) Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.
  19. Глава в книге  
[Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля перед указанием номеров страниц использовалось двоеточие, а не р (стр.)].  
Phillips S. J., Whisnant J. P. Hypertension and stroke. In: Laragh J. H., Brenner B. M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.
  20. Материалы конференции  
Kimura J., Shibasaki H., editor. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.
  21. Доклад на конференции  
Bengtsson S., Solheim B. G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K. C., Degoulet P., Piemme T. E., Rienhoff O., editors. MED-INFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561–5.
  22. Научный или технический отчет  
Изданный финансирующей организацией:  
Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI GOE169200860.  
Изданный исполняющей организацией:  
Field M. J., Tranquada R. E., Feasley J. C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.
  23. Диссертация  
Kaplan S. J. Post hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.
  24. Патент  
Larsen C. E., Trip R., Johnson C. R., inventors; No voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5, 529, 067. 1995 Jun 25.
- Другие опубликованные материалы
25. Газетная статья  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col. 5).
  26. Аудио и видеоматериалы  
HIV/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby Year Book; 1995.
  27. Юридические материалы  
Публичное право:  
Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103–183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).  
Законопроект:  
Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).  
Кодекс Федеральных правил:  
Informed Consent, 42 C. F. R. Sect. 441.25. 7 (1995).



**Материалы слушания:**

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation - s Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. May 26, 1993).

**28. Карта**

North Carolina. Tuberculosis rates per 100, 000 population, 1990 [demographic map ]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1-991.

**29. Библия**

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

**30. Словари и аналогичные издания**

Stedman - s medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. Классическая литература The Winter - s Tale: a ct 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

**Неопубликованные материалы****32. В печати**

(Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу» так как не все статьи будут напечатаны).

Leshner A. I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. Inpress 1996.

**Электронные материалы****33. Журнальная статья в электронном формате**

Morse S. S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

**34. Монография в электронном формате**

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM ]. Reeves J. P. T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

**35. Компьютерный файл**

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program ]. Version 2. 2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**Таблицы**

— Каждая таблица должна быть напечатана через интервал на отдельной странице.

— Все таблицы должны быть озаглавлены и пронумерованы последовательно, согласно их первого упоминания в тексте.

— Разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках).

— Внутри таблиц не должны использоваться вертикальные и горизонтальные линии.

— При использовании данных из другого источника, необходимо получить на это разрешение и полностью привести источник.

**Иллюстрации (рисунки)**

— Рисунки следует представлять в электронном виде, в формате JPEG.

— Цветные иллюстрации не принимаются

**Единицы измерения**

— Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

— Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление в миллиметрах ртутного столба.

— Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц SI).

**Сокращения и символы**

Должны использоваться только стандартные сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

**Представление рукописи в журнал**

Рукописи принимаются в двух экземплярах в конверте из плотной бумаги с приложением электронных носителей, содержащих иллюстрации, если это необходимо.

К статье прилагается сопроводительное письмо, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать:

1. информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;

2. заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к "конфликту интересов";

3. заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования, предъявляемые к авторству, соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает суть действительно проделанной работы;

**Множественные или дублирующие публикации**

Представляя статью, автор должен поставить редактора в известность о всех представлениях (направлениях) этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы.

Автор должен уведомить редактора о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны иметься ссылки на предыдущую.

**Этические вопросы**

Если в статье имеется описание исследований на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. В работах не должны использоваться фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.