

Здесь должен кто-то бдительно, когда другие спят!

(В.Мещеряков)

Октябрь  
1999

Неофициальный печатный орган киевской секции Ассоциации Анестезиологов Украины

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

### Treating patients with severe sepsis

A.P.Wheeler, G.R.Bernard

The New England Journal of Medicine, 1999, v.340, №3, pp. 207-214

Сепсис - обусловленный инфекционным процессом синдром, определяемый как наличие двух или более из следующих проявлений системного воспаления: лихорадка или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия, тахипноэ или повышенный объем минутной вентиляции [1]. При развитии недостаточности системы органов вследствие сепсиса, сепсис считают тяжелым. Ежегодно в США сепсис развивается у более чем 500'000 больных, и выживают лишь 55-65% [2,3]. К счастью, частота смертельных исходов снизилась в некоторых подгруппах больных с вызванной сепсисом недостаточностью органов, несмотря на отсутствие специфической терапии сепсиса [3,4]. Снижение смертности может быть обусловлено улучшением выявления и лечения исходных заболеваний инфекционной этиологии, или улучшением поддерживающей терапии. Препараты, изученные в крупных исследованиях с хорошим дизайном, не снижают смертность, хотя оказывают благоприятное действие в некоторых подгруппах больных. Однако, эти исследования резко расширили наши представления о сепсисе, особенно если принять во внимание, что всего лишь десятилетие назад не было состоятельного определения этого синдрома [1,5].

#### Воспалительный каскад

В норме мощный сложный иммунологический каскад обеспечивает быстрый защитный ответ на вторжение микробов в организм человека. Недостаточность иммунной защиты может дать инфекции возможность развития; однако, чрезмерный или плохо регулируемый ответ может повредить организму посредством малъ-адаптивного высвобождения эндогенно выработанных воспалительных веществ. Сложность иммунной защиты затрудняет разработку методов иммунологических лечебных вмешательств [6]. Концептуально, одним из подходов является предотвращение инфекции у больных с высоким ее риском посредством своевременного применения иммуностимуляторов, с последующей кратковременной целенаправленной иммуносупрессивной терапией при развитии сепсиса (рис. 1) [7].

Несмотря на некоторую неопределенность, можно построить обоснованную схему ранних биохимических событий при сепсисе (рис. 2). Ключевым элементом являются цитокины - вырабатываемые организмом-хозяином плеоморфные иммунорегуляторные пептиды. К числу наиболее широко исследованных цитокинов относятся фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-8, которые, являющиеся, в общем, провоспалительными, а также интерлейкин-6 и интерлейкин-10, являющиеся противовоспалительными [8]. Пусковой фактор, такой как микробный токсин, стимулирует образование фактора некроза опухолей и интерлейкина-1, которые, в свою очередь, способствуют

адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия [9-12], высвобождению протеаз и арахидоновых метаболитов [13], активации свертывания [14]. Интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей синергичны и имеют много общих биологических эффектов, и их ингибирование улучшает функционирование и выживание органов в экспериментальных моделях сепсиса [15-18]. Интерлейкин-8, нейтрофильный хемотаксин, может играть особенно важную роль в поддержании воспаления тканей [19,20]. Интерлейкин-6 и интерлейкин-10, которые, возможно, оказывают контррегуляторные эффекты, ингибируют образование фактора некроза опухолей, усиливают действие реактантов острой фазы и иммуноглобулинов, ингибируют функции Т-лимфоцитов и макрофагов [21,22]. Несмотря на обширные исследования, лишь одно исследование реакции Яриша-Герксгеймера у больных с инфекцией *Vorrelia recurrens* свидетельствует, что изменение концентраций фактора некроза опухолей имеет физиологические эффекты и изменяет уровни цитокинов в последующих звеньях каскада [23]. Однако, эффективность антагонистов цитокинов в снижении смертности среди больных сепсисом в критических состояниях остается недоказанной [24].

(продолжение на стр. 2)

## Заседание Киевского отделения ААУ

от 20.10.99

Большой кино-концертный зал  
"Украинского Дома"

(ул.Крещатик, 2), 14.00

### Повестка дня:

Симпозиум

## «ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ»

Программа симпозиума:

† **Абдоминальный сепсис**  
(Проф.Б.Р.Гельфанд, Москва)

† **Госпитальная  
пневмония в ОИТ**  
(Проф.И.П.Шлапак,  
С.М.Недашковский,  
И.П.Исаенко, Киев)

† **Антибиотико-  
резистентность в  
отделениях  
интенсивной терапии**  
(Проф.И.Г.Березняков,  
Харьков)

† **Дискуссия**

Симпозиум проводится при поддержке фармацевтической компании «Мерк Шарп и Доум»

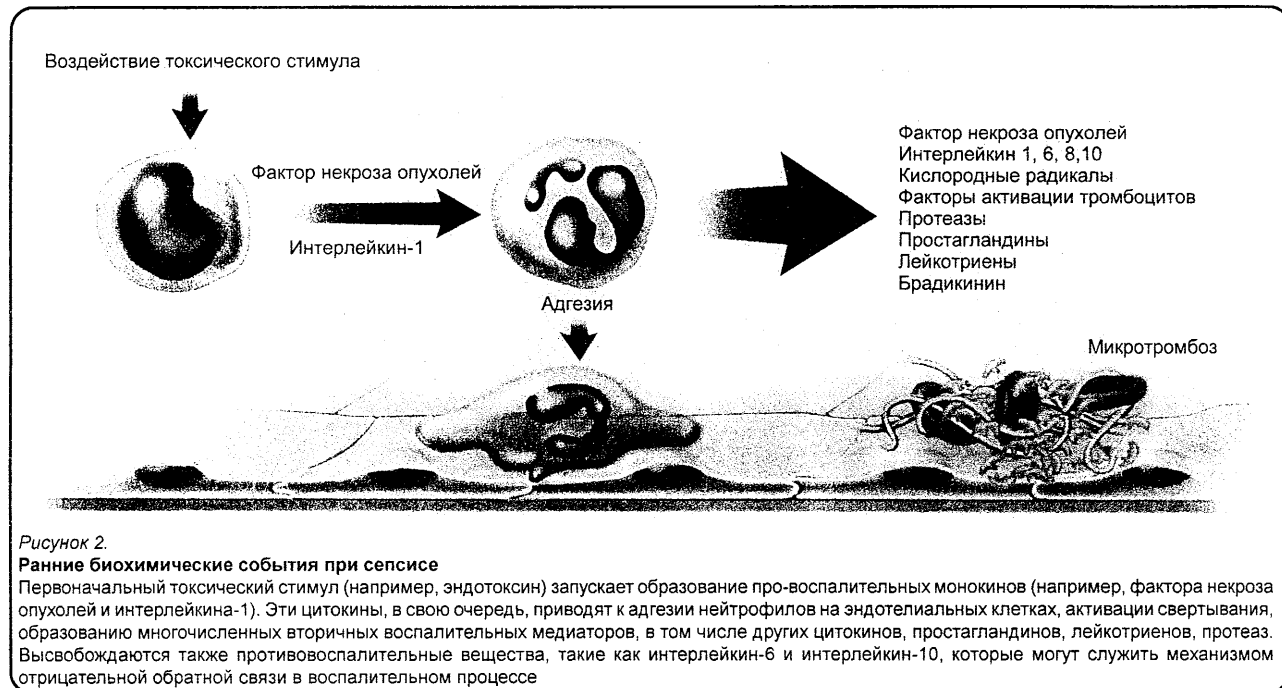
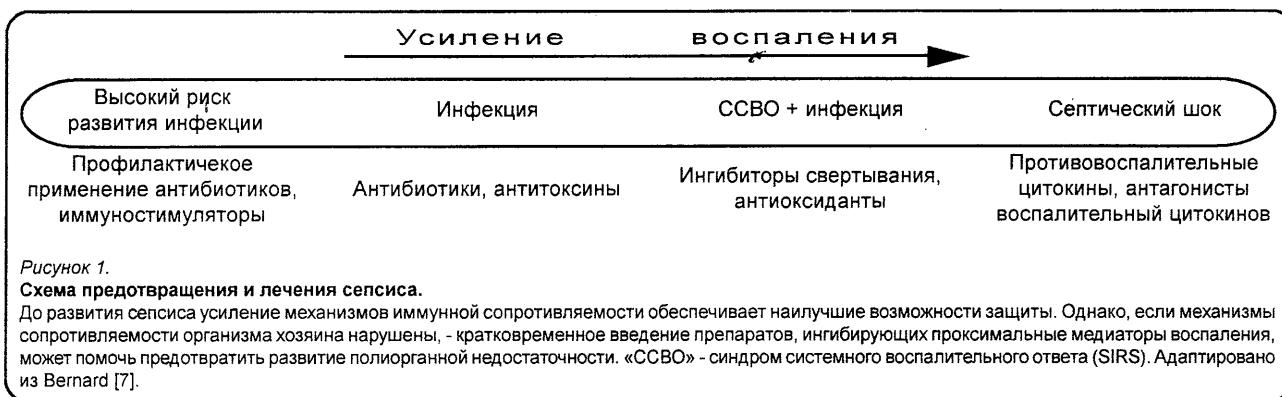
Этот выпуск бюллетеня «**НЕ СПИ!**» напечатан благодаря спонсорской помощи представительства фирмы «Мерк Шарп и Доум» в Украине.

Убедительно просим всех желающих активно участвовать в издании бюллетеня «**НЕ СПИ!**»

Киев, 02222, а/я 152,  
Д.В.Гуляеву

(044) 530 54 89

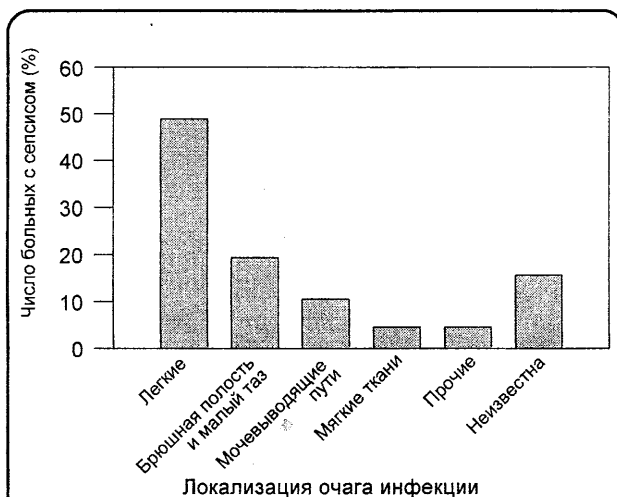
gulyayev@mail.kar.net



Метаболиты арахидоновой кислоты тромбоксан  $A_2$  (вазоконстриктор), простаглицлин (вазодилатор) и простаглицлин  $E_2$  участвуют в развитии лихорадки, тахикардии, тахипноэ, вентиляционно-перфузионных нарушений, лактат-ацидоза [25]. Применения ингибитора циклооксигеназы ибупрофена с целью подавить образование этих метаболитов снижает температуру, частоту сердечных сокращений, минутный объем вентиляции и лактат-ацидоз, но не приводит к снижению смертности [26]. Продолжаются исследования экспериментальных методов лечения, направленных на усиление сопротивляемости организма-хозяина, лечение исходного инфекционного процесса, блокирование пусковых событий, предотвращение лейкоцитарно-сосудистого взаимодействия, или ингибирование сосудисто-активных веществ, цитокинов, или липидных медиаторов (табл. 1)

**Очаг инфекции и микробиологические факторы**

Ответ организма-хозяина является, возможно, столь же важным, как локализация очага инфекции или тип микроорганизма, вызвавшего сепсис. Легкие являются наиболее частым очагом инфекции, за ними следуют брюшная полость и мочевыводящие пути (рис. 3) [26]. У 20-30% больных не удается с определенностью установить локализацию очага инфекции [27-29], и даже среди тех больных, у которых имеются существенные подозрения на локализацию такого очага, приблизительно с такой же частотой посевы оказываются стерильными, или имеют сомнительные результаты [30,31]. Очаги, локализующиеся в плевральных и брюшной полости, параназальных синусах, нередко остаются нераспознанными, даже при применении компьютерной томографии. Никакие визуализационные исследования не позволяют с определенностью исключить очаг инфекции. При визуализации скоплений жидкостей необходимы диагностическая аспирация и микробиологические исследования, и наиболее достоверные положительные результаты посевов получают до



*Рисунок 3.*  
**Частота локализации очагов инфекции, дающих начало развитию тяжелого сепсиса, в группе из 455 больных, включенных в исследование внутривенного применения ибупрофена при сепсисе.**  
 Более чем у 15% больных первичный очаг инфекции был неизвестен или неустановлен. Данные Bernard et al. [26].

Таблица 1.

## Изучаемые методы лечения сепсиса

Вещество	Обоснование применения
Антиэндотоксиновые антитела	Нейтрализация эндотоксина - вещества, являющегося пусковым фактором сепсиса
Антиоксидантные вещества	Нейтрализация эффектов окислительного повреждения тканей
Антикоагулянты	Ингибирование образования микротромбов и повреждения тканей вследствие ишемии и реперфузии
Протеин, повышающий бактерицидную проницаемость	Убивает бактерий и нейтрализует эндотоксин
Антитела к фактору некроза опухолей	Блокируют действие фактора некроза опухолей на тканевом уровне
Фрагменты растворимого рецептора фактора некроза опухолей	Блокируют действие фактора некроза опухолей на тканевом уровне
Антагонисты рецепторов интерлейкина-1	Ингибируют действие интерлейкина-1 на клеточные рецепторы
Антитела к интерлейкину-1	Предотвращают взаимодействие интерлейкина-1 с рецепторами
Антагонисты рецепторов брадикинина	Предотвращают вазоактивное действие брадикинина
Ингибиторы циклооксигеназы	Блокируют чрезмерное образование пирогена, тромбосана и простагличина
Антагонисты тромбосана	Ингибируют чрезмерную вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов
Антагонисты фактора активации тромбоцитов	Блокируют активацию тромбоцитов и высвобождение воспалительного липида
Ингибиторы молекул лейкоцитарной адгезии	Предотвращают взаимодействие лейкоцитов с эндотелием
Антагонисты окиси азота	Восстанавливают эффективную вазорегуляцию

начала антибактериальной терапии [31,32]. Положительные посевы крови являются приемлемым свидетельством о серьезной инфекции, но они выявляются лишь приблизительно у 30% больных [26,27,33]. Больные с отрицательными посевами крови, но предположительным наличием инфекции, и больные с серьезными воспалительными процессами, не обусловленными инфекциями (например, панкреатит) характеризуются биохимическими и физиологическими изменениями, частотой развития недостаточности органов и показателями летальности, сходными таковым больных с подтвержденными инфекционными процессами [3]. Недостатки микробиологических методов и способность местных инфекционных процессов запускать системный ответ могут объяснить неспособность подтвердить наличие инфекции; для активации воспалительного каскада инфекция может оказаться ненужной. В случаях подтвержденных инфекций не преобладает никакой из отдельно взятых возбудителей, и спектр возбудителей изменяется в зависимости от того, какие применяются антибиотики. Эти находки поддерживают также аргумент, что ответ организма-хозяина является основным фактором, определяющим исход сепсиса [34,35].

**Противомикробная терапия**

Противомикробные препараты необходимы, но не достаточны в лечении сепсиса, и могут парадоксально вызвать септические проявления, вызывая высвобождение микробных продуктов [36-38]. Приблизительно 10% больных не получают правильной антибиотикотерапии, направленной против вызвавшего сепсис возбудителя, и у таких больных смертность на 10-15% выше, чем среди больных, получающих соответствующую антибиотикотерапию [29,33]. Скрытые очаги инфекций, редкие или антибиотико-резистентные возбудители, полимикробные инфекции делают во многих случаях невозможным быстрое и полное эмпирическое покрытие. Распространенным подходом является начало лечения антибиотиками, обеспечивающими широкий спектр, пока возбудитель неизвестен, с последующим сужением спектра при получении результатов микробиологических исследований. К сожалению, неразборчивое применение

антибиотиков широкого спектра может привести к выработке резистентных штаммов. Энтерококки и пневмококки - микроорганизмы, которые еще недавно были чувствительны ко многим широко применяемым антибиотикам, выработали широкую резистентность [39].

**Недостаточность органов**

Эффективное лечение недостаточности органов является необходимым фактором, поскольку именно «накопление» несостоятельных систем органов приводит, в конечном итоге, к смерти [40]. Средний риск смертельного исхода повышается на 15-20% с присоединением недостаточности одной системы органов. При тяжелом сепсисе развивается недостаточность, в среднем, двух систем органов, что обуславливает летальность 30-40% [29,40]. В разных исследованиях частота недостаточности органов различна в зависимости от определения недостаточности и популяции больных; однако, при использовании согласительных определений «клинически существенной недостаточности» отмечаются сходные картины [26,41,42]. Дисфункция легких развивается часто и на ранних стадиях, и сохраняется, пока имеет место шок, который также рано развивается и либо быстро разрешается, либо приводит к фатальному исходу (рис. 4). Серьезные нарушения функции печени, свертываемости, центральной нервной системы развиваются в течение часов или дней после развития сепсиса, и характеризуются средней продолжительностью. Кроме числа несостоятельных систем органов, на прогноз влияет тяжесть недостаточности каждого из них. Чем ниже парциальное давление кислорода в случае дыхательной недостаточности, и чем выше креатинин сыворотки при почечной недостаточности, тем неблагоприятнее прогноз [43,44]. К счастью, у лиц, выживших после сепсиса недостаточность органов в большинстве случаев разрешается в пределах месяца.

**Дисфункция легких**

Сепсис предъявляет к легким очень высокие запросы, требуя повышения минутного объема вентиляции, в то время как комплаенс системы дыхания оказывается сниженным, сопротивление дыхательных путей повышено, а эффективность работы мышц

нарушена [45]. Выявление сепсиса облегчается почти обязательным наличием тахипноэ и гипоксемии. Дыхательная недостаточность часто быстро прогрессирует; устойчивая частота дыхания, превышающая 30 в минуту, обычно свидетельствует об угрожающем коллапсе функции системы дыхания, даже если уровень кислорода в артериальной крови нормален. Своевременная интубация и искусственная вентиляция легких снижают энергетические запросы дыхательных мышц и уменьшают риск аспирации и аноксии мозга вследствие внезапной остановки дыхания. Приблизительно 85% больных нуждаются в дыхательной поддержке, в типичных случаях в течение 7-14 дней, и почти половина соответствует критериям диагностики острого респираторного дистресс синдрома [26,46]. Возросшее сопротивление дыхательных путей может быть снижено применением ингаляции агонистов  $\beta$ -адренорецепторов [47]. Рентгенологические признаки развития отека легких часто ошибочно принимаются за проявления усугубления пневмонии или сердечной недостаточности [48]. Хотя для разрешения функциональных нарушений часто могут потребоваться месяцы, а субклинические спирометрические изменения могут сохраняться пожизненно, упорная недостаточность легких отмечается редко [49].

Нет веских свидетельств превосходства одной стратегии дыхательной поддержки над другими [50]. Одним из обоснованных подходов представляется применение вспомогательной управляемой или перемежающейся принудительной вентиляции, обеспечивающей 75-100% необходимого минутного объема вентиляции. При достаточной респираторном драйве и силе дыхательных мышц альтернативой может быть применение меньшей частоты перемежающейся принудительной вентиляции с достаточной поддержкой давлением, чтобы обеспечить адекватный дыхательный объем. Обоснованной представляется величина первоначального дыхательного объема 6-12 мл на 1 кг идеальной (не фактической) массы тела.

Поскольку вовлеченность альвеол, имеет место чередование неподатливых и растяжимых альвеол, поэтому применение давления в дыхательных путях, превышающего необходимое для раздувания нормальных альвеол, может привести к разрушительному перерастяжению. Снизить риск перерастяжения можно, ограничив трансальвелярное давление, клинически отражаемое давлением плато, до 35 см вод.ст., ограничив дыхательный объем [51,52]. Однако, результатом этого является снижение альвеолярной вентиляции, что приводит к повышению парциального давления углекислого газа в артериальной крови. Применение достаточного положительного давления в конце выдоха для предотвращения повторного коллабирования и открытия альвеол может еще более снизить риск обусловленных вентиляцией повреждений легких. Результаты стратегии защиты легких для предотвращения чрезмерного растяжения, при оптимизации вовлечения альвеол, обнадеживающи, но требуют подтверждения [53]. Поддерживая парциальное давление кислорода в артериальной крови, ПДКВ также снижает необходимое фракционное содержание кислорода во вдыхаемой смеси, но соотношения риска и выгоды для ПДКВ и дополнительного кислорода плохо установлены [54]. При поддержании баланса между использованием ПДКВ и дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси, уместно поддержание насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови на уровне 88-92%. Более высокое насыщение мало что дает для повышения доставки кислорода, и для его достижения может потребоваться чрезмерно высокий уровень давления или концентрация кислорода; более низкое насыщение может обусловить гипоксию тканей. Распространена практика применения низких уровней ПДКВ (5-10 см вод.ст.), пока необходимая концентрация кислорода не превышает 40-60%, после чего предпочтительно повышение ПДКВ [54]. Уровни выше 20 см вод.ст. редко оказываются необходимыми для достижения приемлемой оксигенации при содержании кислорода во вдыхаемой смеси 60% и ниже. Хотя наивысший безопасный уровень содержания кислорода в дыхательной смеси не установлен, возможный риск токсических эффектов кислорода не должен преобладать над немедленным риском гипоксии. Несмотря на обнадеживающие результаты некоторых пилотных исследований, применение кортикостероидов, оксида азота, альпростадилла, эпипротенола, сурфактанта, ацетилцистеина, или кетокконазола не показано [24,55-61].

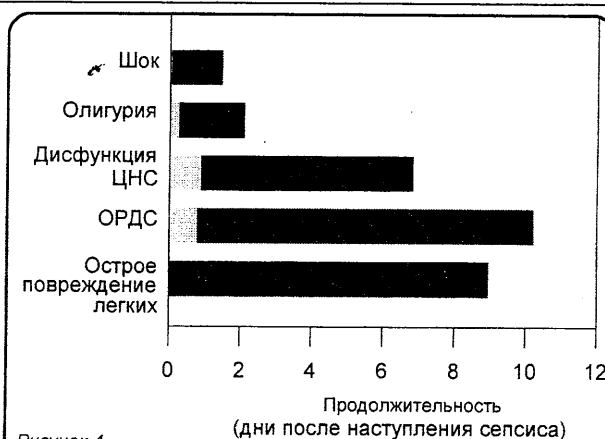


Рисунок 4.

**Возникновение и разрешение недостаточности органов у больных с тяжелым сепсисом.**

Столбцы указывают моменты возникновения и разрешения недостаточности органов и ее продолжительности. Острое повреждение легких, и самая тяжелая его форма - острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) - развивается рано и долго продолжается, и средняя продолжительность составляет около 9 дней. Шок и олигурия сходны по времени возникновения и характеризуются непродолжительностью течения - продолжительность их составляет в среднем менее 2 дней. В отличие от них, дисфункция центральной нервной системы характеризуется отсроченным началом и промежуточной продолжительностью.

**Сердечно-сосудистая недостаточность**

Шок возникает вследствие неадекватного снабжения метаболических субстратов (в основном кислорода) или неадекватного их потребления, что приводит к лактат-ацидозу и повреждению тканей. Адекватность кровообращения лучше всего может быть оценена на основании применения нескольких показателей, в том числе состояния сознания, диуреза, перфузии кожи, артериального давления, дополнительных измерений доставки и потребления кислорода и уровня лактат-дегидрогеназы в сыворотке. Применение одного только артериального давления проблематично, поскольку введение вазоактивных препаратов и инфузионная терапия могут нормализовать артериальное давление, не скорректировав основной дефект. Несмотря на это ограничение, шок обычно определяют как снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст., не реагирующее на введение жидкости, или требующее для своей коррекции введения вазоактивных препаратов [1].

При недостаточности перфузии лечение должно быть направлено на патофизиологическую причину (например, неадекватность давления заполнения, производительности сердца, или сопротивления периферических сосудов). Тем не менее, ценность мониторинга центральной гемодинамики на основании применения катетера в легочной артерии неясна [62,63]. Такой мониторинг представляется обоснованным у больных с шоком, особенно при наличии серьезных нарушений функций миокарда, легких или почек. Септический шок обычно характеризуется низким давлением заклинивания легочных капилляров, низким сердечным индексом, и нормальным или повышенным системным сосудистым сопротивлением, особенно до коррекции недостаточного внутрисосудистого объема [64]. Дефицит внутрисосудистого объема возникает из-за снижения потребления жидкости, повышенных потерь (кровотечение, рвота, потоотделение, тахипноэ, повышенная сосудистая проницаемость), и повышенной емкости сосудистого русла. Первоначальное давление заклинивания легочных капилляров обычно не превышает 8 мм рт.ст., и большинству больных необходимо ввести 4-6 литров кристаллоидных растворов [64-66]. За быстрым восполнением объема (в течение минут или часов) обычно следуют повышение сердечного индекса и снижение системного сосудистого сопротивления. При проведении инфузионной терапии необходимо руководствоваться реакцией на проводимое лечение (артериальное давление, диурез, характеристики кожи), и не было показано наличия у коллоидов преимуществ перед кристаллоидами. Клиническая оценка может быть дополнена инвазивным мониторингом гемодинамики для обеспечения повышения сердечного индекса и насыщения кислородом гемоглобина смешанной венозной крови.

Таблица 2.

## Лекарственные препараты, широко применяемые для поддержки кровообращения

Препарат	Фармакологическая роль	Клинический эффект	Обычные дозы
Адреналин	Альфа- и бета- адренэргический агонист	Хронотропный и инотропный эффекты, вазоконстрикция	5-20 мкг/мин
Норадреналин	Альфа- и бета- адренэргический агонист *	Хронотропный и инотропный эффекты, вазоконстрикция	5-20 мкг/мин
Допамин	Агонист допаминовых и бета-адренэргических рецепторов; с увеличением дозы приобретает альфа-адренэргический эффект	Хронотропный и инотропный эффекты, вазоконстрикция	2-20 мкг/кг/мин
Добутамин	Бета-адренэргический агонист	Хронотропный и инотропный эффекты, вазодилатация	5-15 мкг/кг/мин
Фенилэфрин (мезатон)	Альфа-адренэргический агонист	Вазоконстрикция	2-20 мкг/мин

\* альфа-адренэргическое действие преобладает над бета-адренэргическим

Гипотензия, сохраняющаяся после восполнения объема, часто является результатом низкого системного сосудистого сопротивления, иногда в сочетании со сниженным сердечным индексом. Снижение сократимости миокарда является следствием воздействия факторов депрессии миокарда, и хотя нет способа предотвращения снижения сократимости,  $\beta$ -адренэргическая стимуляция часто корригирует ее [67]. Агонисты  $\alpha$ -адренорецепторов (табл. 2) - вазоконстрикторные средства, которые могут обеспечить поддержание системного сосудистого сопротивления. Все эти препараты, кроме фенилэфрина (мезатона) имеют также выраженные  $\beta$ -адренэргические свойства, вследствие чего повышают частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда. Первым часто используют допамин, поскольку он стимулирует также допаминэргические рецепторы, благодаря чему усиливает почечный кровоток. Однако, не считая вазоконстрикторного эффекта допамина, его роль в «защите» почек или усилении почечного кровотока у больных с сепсисом остается недоказанной [68]. Лечение норадреналином часто позволяет «справиться» с рефрактерной олигурией и гипотензией [69].

Причиной развития лактат-ацидоза может быть глобальная ишемия (например, неадекватная доставка кислорода) или региональная (орган-специфичная) ишемия. Поскольку регионарная ишемия обычно возникает вследствие нарушенной местной ауторегуляции или дисфункции клеток, маловероятно, чтобы она могла быть скорригирована повышением доставки кислорода. Лечение гипотензии вазопрессорами не всегда корригирует лактат-ацидоз, возможно вследствие вазоконстрикции сосудистых бассейнов с нормальной реактивностью. Наоборот, нарушенная вследствие ишемии микроциркуляция может не улучшиться при усилении кровотока, из-за несостоятельности механизмов сосудистой регуляции. Некоторое понимание может быть достигнуто на основании разграничения ацидемии и ацидоза. Хотя коррекция нарушений, вызывающих анаэробный метаболизм (ацидоза) может оказать благоприятное действие, простая нормализация pH крови (ацидемии) может не быть благоприятной, вследствие продолжения исходного анаэробного процесса. Хотя трудно показать, что введение бикарбоната улучшает производительность сердечно-сосудистой системы [70], обычно принято корригировать pH при его снижении ниже 7,2.

Благоприятное действие управления доставкой или потреблением кислорода противоречиво, даже в случае лактат-ацидоза [71]. Достижение супрафизиологической доставки кислорода посредством трансфузии и введения жидкостей и вазопрессоров может улучшить исход у отдельных больных, перенесших операции; однако, не было показано благоприятного эффекта такого подхода в лечении сепсиса, и такая практика в действительности может сопровождаться даже снижением выживания [72,73]. Аналогичным образом, неясна возможная ценность повышения доставки кислорода, достаточной для

усиления перфузии кишечника на основании оценки pH слизистой желудка [74].

**Дисфункция почек**

Хотя проходящая олигурия встречается часто и связана во времени с гипотензией, анурия встречается редко. При внезапном прекращении мочеиспускания, следует исключить обструктивную уропатию. Коррекция дефицита объема и гипотензии обычно устраняет олигурию, но восстановление мочеиспускания не всегда предотвращает умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке. Благоприятное действие допамина, диуретиков, нагрузки жидкостью для предотвращения дисфункции почек у больных с восполненным внутрисосудистым объемом и нормальным артериальным давлением не доказано. Почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, возникает менее чем у 5% больных [26,43], и обычно в конечном итоге функция почек восстанавливается.

**Дисфункция желудочно-кишечного тракта и нарушение питания**

Печень - механический и иммунологический фильтр для портальной крови и может быть основным источником цитокинов, вызывающих повреждение легких [75]. У больных с нормальной исходной функцией печени, нарушения активности аминотрансфераз и концентрации билирубина в сыворотке встречаются часто, но, как и почечная недостаточность, явная недостаточность печени возникает редко. Септический шок обычно сопровождается кишечной непроходимостью, которая сохраняется в течение 1-2 дней, и проходит после коррекции гипоперфузии. Применение высоких доз наркотиков и седативных средств и задержка возобновления энтерального питания после разрешения шока могут обусловить задержку восстановления моторики кишечника.

У больных с сепсисом потребности в белке и калориях высоки, и обычно имеет место нарушение питания, хотя возможная роль обеспечения питательной поддержки спорна [76]. Хотя считается аксиомой, что питательная поддержка желательна, оптимальный ее уровень, способ введения, время, состав, методы мониторинга продолжают обсуждаться [77]. Несмотря на то, что клетки слизистой оболочки кишечника удовлетворяют основную часть своих питательных потребностей из просвета кишечника, важность энтерального питания для сохранения слизистой остается противоречивой [78]. Превосходство парентерального питания над энтеральным не доказано, как и важность отдельных компонентов питания (например, нуклеиновых кислот, глутамина, (n-3)-жирных кислот) [79].

Несмотря на всю эту неопределенность, при обеспечении питательной поддержки следует руководствоваться несколькими принципами. Длительное голодание (в течение недель) может быть вредным; однако короткий период (несколько дней) отсутствия питания вряд ли может привести к серьезным неблагоприятным последствиям; следовательно, от возобновления питания можно

воздержаться до достижения гемодинамической стабильности (1-2 дня). Гемодинамически стабильного больного, не подвергавшегося в недавнее время оперативным вмешательствам, можно кормить энтерально, даже если кишечные шумы ослаблены и отмечается некоторое вздутие живота [80]. К преимуществам энтерального питания перед парентеральным могут быть отнесены буферирование pH в желудке, отсутствие необходимости использования внутрисосудистого доступа, сохранение слизистой кишечника, отсутствие проникновения бактерий и токсинов из желудочно-кишечного тракта в циркулирующую кровь, более физиологический характер секреции кишечных гормонов, возможность введения полноценной питательной смеси, включающей клетчатку, и меньшая стоимость.

Субклиническая коагулопатия, проявляющаяся легким удлинением протромбинового или частичного тромбопластинового времени, или умеренным уменьшением числа тромбоцитов или уровня фибриногена в плазме, очень распространена, но явное диссеминированное внутрисосудистое свертывание встречается редко [81]. Коагулопатия обусловлена недостаточностью белков свертывающей системы, в том числе протейна C, антитромбина III, ингибитора пути тканевого фактора, и системы кинина [14,82-84]. В настоящее время исследуется заместительная терапия при недостаточности этих факторов (табл. 1).

У больных с сепсисом часто отмечаются нарушения сознания; однако, явные повреждения центральной нервной системы и очаговые дефициты редки. Хотя имеются данные, свидетельствующие, что некоторые воспалительные медиаторы непосредственно угнетают функцию центральной нервной системы, кумулятивное действие гипотензии, гипоксемии, и применения седативных препаратов и анальгетиков ответственны за большинство случаев нарушений сознания. Значительное снижение оценок по объективным шкалам неврологических функций (например, шкале комы Глазго), не обусловленное действием лекарственных препаратов, предзнаменует неблагоприятный прогноз и обычно является результатом аноксии или внутричерепного кровоизлияния [85,86].

**Общие поддерживающие мероприятия**

Явное снижение смертности в некоторых подгруппах больных с тяжелым сепсисом, несмотря на рост резистентности микробной флоры и отсутствие специфической терапии, свидетельствует о благоприятном действии основных поддерживающих мероприятий [5]. Своевременное начало энтерального питания; предотвращение нозокомиальных инфекций, стрессовых язв, повреждений кожи, тромбоза глубоких вен; рассудительное применение седации [87,88], возможно, играют более важную роль в улучшении исхода, чем считалось раньше. Так, профилактика стрессовых язв ингибиторами протонного насоса или сукралфатом показана у больных высокого риска, которым проводится искусственная вентиляция, и невозможно проведение энтерального питания [89]. Аналогичным образом, при отсутствии противопоказаний, следует применять нефракционированный гепарин в фиксированных дозах, гепарины низкой молекулярной массы, или устройства пневматической компрессии с целью предотвращения тромбоза глубоких вен [90].

**Резюме**

От четверти до половины умерших больных с сепсисом имеют фатальные заболевания или повреждения. Таким образом, возможно, лишь около 50% всех смертельных исходов, приписываемых сепсису, обусловлены исключительно сепсисом, но у больного с полиорганной недостаточностью бывает трудно установить единственную причину смерти. Помимо использования антибиотиков, лечебные меры остаются направленными на устранение инфекции и поддержание функции несостоятельных органов, обеспечивающие возможность их заживления и выздоровления больного. Обусловленная сепсисом смертность может быть снижена благодаря улучшению поддержания и замещения функций органов и предотвращению осложнений, даже при отсутствии какого-либо конкретного прогресса собственно в лечении сепсиса. Улучшение понимания нами биохимии сепсиса должно вскоре привести к разработке эффективных специфических методов лечения.

**Список литературы.**

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55
2. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia - United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 31-4
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23
4. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-9
5. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93
6. Parillo JE, moderator. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42
7. Bernard GR. Sepsis trials: intersection of investigation, regulation, funding, and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 4-10
8. Christman JW, Wheeler AP, Bernard GR. Cytokines and sepsis; what are the therapeutic implications? *J Intensive Care* 1991; 6: 172-82
9. Strieter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils. *J Investig Med* 1994; 42: 640-51
10. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-6
11. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-101
12. Sessler CN, Windsor AC, Schwartz M, et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1420-7
13. Wheeler AP, Hardie WD, Bernard GR. The role of cyclooxygenase products in lung injury induced by tumor necrosis factor in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 632-9
14. van der Poll T, Buller HR, ten Cate H, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322: 1622-7
15. Waage A, Espevik T. Interleukin 1 potentiates the lethal effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  / cachectin in mice. *J Exp Med* 1988; 167: 1987-92
16. Herbertson MJ, Werner HA, Goddard CM, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  prevents decreased ventricular contractility in endotoxemic pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 480-8
17. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunisation against cachectin / tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229: 869-71
18. Schlag G, Redl H, Davies J, Haller I. Anti-tumor necrosis factor antibody treatment of recurrent bacteremia in a baboon model. *Shock* 1994; 2:10-8
19. Baggolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines -CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55: 97-179
20. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavallion JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994; 22: 673-9
21. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans: inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol* 1995; 154: 5492-9
22. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40-7
23. Fekade D, Knox K, Hussein K, et al. Prevention of Jarish-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 1996; 335: 311-5
24. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25: 1095-100
25. Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al. Prostacyclin ant thromboxane A2 formation is increased in human sepsis syndrome: effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1095-101
26. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. Effects ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-8
27. Kieft H, Hoepelman AIM, Zhou W, Rosenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital: clinical observations. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2241-7
28. Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Griminger F, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996; 24: 733-42 [Erratum, *Crit Care Med* 1996; 24: 1608
29. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 684-93
30. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; 334: 1698-702



31. Darby JM, Linden P, Pasculle W, Saul M. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1997; 25: 989-94
32. Washington JA II, Ilstrup DM. Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 792-802
33. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JFA, 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
34. Fein AM, Bernard GR, Criner GJ, et al. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradikinin antagonist, deltibant (CP-0127): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial: CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group. *Jama* 1997; 277: 482-7
35. Weinstein M, Murphy J, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70
36. Natanson C, Danner RL, Reilly JM, et al. Antibiotics versus cardiovascular support in a canine model of human septic shock. *Am J Physiol* 1990; 259: H1440-H1447
37. Shenep JL, Morgan KA. Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1984; 150: 380-8
38. Horn DL, Opal SM, Lomastro E. Antibiotics, cytokines, and endotoxin: a complex and evolving relationship in gram-negative sepsis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1996; 101: 9-13
39. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-53
40. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russel JA. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104: 230-5
41. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36
42. The National Committee for the Evaluation of Centoxin. The French National Registry of HA-1A (Centoxin) in septic shock: a cohort study of 600 patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2484-91
43. Wheeler A, Carmichael L, Christman B, et al. Renal function abnormalities in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: Suppl: A317. abstract
44. Bone RC, Maunder R, Slotman G, et al. An early test of survival in patients with adult respiratory distress syndrome: the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and its differential response to conventional therapy. *Chest* 1989; 96: 849-51
45. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 9-13
46. Wheeler AP, Christman B, Swindell B, et al. Lung dysfunction in sepsis: impact of ibuprofen. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: Suppl: A115. abstract
47. Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR. Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 1994; 106: 1517-23
48. Wheeler AP, Carroll FE, Bernard GR. Radiographic issues in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993; 1: 471-7
49. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 90-4
50. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1056-61
51. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 121-8
52. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372-7
53. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Beneficial effects of the «open lung approach» with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1835-46
54. Carmichael LC, Domitsky PM, Higgins SB, et al. Diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome in adults: an international survey. *J Crit Care* 1996; 11: 9-18
55. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-70
56. Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 991-6
57. Zwissler B, Kemming G, Habler O, et al. Inhaled prostacycline (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1671-7
58. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 96: 114-9
59. Anzueto A, Baughmann RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 1417-21
60. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest* 1997; 112: 164-72
61. Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketokonazol, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21: 1635-42
62. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: consensus statement. *Crit Care Med* 1997; 25: 910-25
63. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276: 889-97
64. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemia and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 839-50
65. Ledingham IM, McArdle CS. Prospective study of the treatment of septic shock. *Lancet* 1978; 1: 1194-7
66. Newman M, Demling RH. Colloid vs crystalloid; a current perspective. *Int Crit Care Diag* 1990; 9: 3-8
67. Bunnell E, Parrillo JE. Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin Chest Med* 1996; 17: 237-48
68. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. «Renal-dose» dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 50: 4-14
69. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrin therapy. *Crit Care Med* 1988; 16: 663-6
70. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492-8
71. Russel JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy: approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 149: 533-7
72. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-22
73. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-32
74. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272: 1354-7
75. Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, Payen DM. Liver injury during sepsis. *J Crit Care* 1995; 10: 183-97
76. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B, Border JR, McMenamy RR. Septic autocannibalism: a failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg* 1980; 192: 570-80
77. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy Rj, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduced postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172-83
78. Hadfield RJ, Sinclair G, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1545-8
79. Koretz RL. Nutritional supplementation in the ICU; how critical is nutrition for the critically ill? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 570-3
80. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, et al. Applied nutrition in ICU patients: a consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111: 769-78
81. Hartman DL, Helterbrand JD, Bernard GR, Ibuprofen in Sepsis Group. Protein C (PC) levels in sepsis: association with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 111: 769-78
82. Ten Cate H, Brandjes DPM, Wolters HJ, van Deventer SJH. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *New Horiz* 1993; 1: 312-23
83. Dhainaut J-F, Mira J-P, Fierobe L. Platelet activating factor: pathophysiological changes and therapeutic implications in sepsis. In: Reinhart K, Eyrich K, Sprung C, eds. Update in intensive care and emergency medicine. Vol. 18. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1994: 397-413
84. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-23
85. Bastos PG, Sun X, Wagner DP, Wu AW, Knaus WA. Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1459-65
86. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 801-6
87. Marini JJ, Wright L. General supportive care of the critically ill patient. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 3-17
88. Wheeler AP. Analgesia, sedation, and therapeutic paralysis in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 39-63
89. Cook D. Prevention of stress ulcers and ventilator-associated pneumonia: examining the evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 91-5
40. Jain M, Schmidt GA. Venous thromboembolism: prevention and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 79-90

### АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС

Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич  
 Русский медицинский журнал, 1998, т.6, № 11

Статья посвящена наиболее сложной и актуальной проблеме urgentной хирургии и интенсивной терапии – абдоминальному сепсису (АС). Освещены ключевые вопросы определения и структуры АС, изложены принципиальные особенности его этиологии и патогенеза, лежащие в основе выбора рациональной программы диагностики и лечения.

Представленная тактика хирургического лечения АС изложена с позиций оптимального выбора методов программируемого лечения на основании объективной оценки тяжести состояния больного, преимуществ и недостатков различных режимов оперативных вмешательств. Современные принципы профилактики и коррекции синдрома кишечной недостаточности при АС представлены с точки зрения хирурга и специалиста в области интенсивной терапии. Особое внимание уделено вопросам комплексной и многоступенчатой антибактериальной терапии с учетом основных причин ее неудач при АС. Разработан алгоритм лечения и предложены пути оптимизации антимикробной терапии АС.

Б.Р. Гельфанд – доктор мед. наук, проф., зав. курсом анестезиологии и реаниматологии ФУВ  
 М.И. Филимонов – доктор мед. наук, проф. кафедры факультетской хирургии РГМУ  
 С.З. Бурневич – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии РГМУ

#### Введение

В настоящее время основной проблемой в urgentной хирургии и интенсивной терапии остается лечение больных, у которых заболевание характеризуется развитием неотграниченного распространенного гнойного перитонита и деструктивных процессов в органах, когда очаг или источник инфекции не может быть ликвидирован или локализован в один этап, в ходе одной операции. Даже после устранения или ограничения источника инфицирования, санации обширной поверхности брюшины и активного дренирования брюшной полости, метаболической и массивной антибактериальной терапии у каждого второго больного в различные сроки послеоперационного периода развиваются некорректируемый инфекционно-токсический шок (ИТШ) и выраженная полиорганная недостаточность (ПОН), при которых летальность достигает 60 – 80% [1 – 3].

#### Определение

Согласно современным представлениям, абдоминальный сепсис (АС) является системной воспалительной реакцией организма в ответ на развитие первоначально деструктивного процесса в органах брюшной полости и/или забрюшинного пространства; АС характеризуется совокупностью процессов эндотоксикоза и ПОН [4]. Такая системная воспалительная реакция определяется составом и вирулентностью наиболее часто идентифицируемых микроорганизмов. Характер ее основных клинических и лабораторных проявлений делает эту реакцию *универсальной* при определенных нозологических формах неотложной абдоминальной патологии. В большинстве наблюдений практически все реакции опосредованы действием токсинов и медиаторов различной природы [5].

Данные мировой литературы и собственные практические наблюдения позволяют выделить группу urgentных хирургических заболеваний, при которых наиболее часто доминируют в разнообразных сочетаниях синдромы ПОН и ИТШ, определяющие диагностику, лечение и исход АС. В эту группу, по нашему мнению, целесообразно объединить следующие заболевания [6 – 10]:

- **вторичный распространенный гнойный перитонит**, развивающийся вследствие деструкции полого органа и запущенных форм кишечной непроходимости;
- **послеоперационный распространенный перитонит**, обусловленный, как правило, несостоятельностью зоны швов и анастомозов;
- **гнойно-некротические формы деструктивного панкреатита** – инфицированный некроз поджелудочной железы, септическую флегмону забрюшинной клетчатки, вторичный гнойный панкреатогенный перитонит, абсцессы различной локализации.

Следует отметить, что именно при этих заболеваниях наблюдаются максимально высокие летальность и частота септических осложнений, которые значительно отягощают течение послеоперационного периода, а у ряда пациентов могут стать непосредственной причиной смерти [4,11].

Наш клинический опыт позволяет выделить особенности АС, определяющие выбор диагностической и лечебной тактики у этих больных (табл. 1) [1].

Особое внимание следует уделять ранней и комплексной диагностике множественных и резидуальных, в том числе экстраабдоминальных очагов полимикробной инфекции. В ином варианте течения АС запоздалая и неполноценная диагностика

Таблица 1.

#### Клиникопатогенетическая характеристика абдоминального сепсиса

- Наличие множественных или резидуальных очагов инфекции
- Основные источники: брюшная полость, забрюшинное пространство, ЖКТ
- Дополнительные источники: пневмонические очаги, мочевыделительный тракт
- Полимикробное инфицирование
- Резистентность к традиционным методам хирургического лечения
- Быстрое развитие ИТШ и ПОН в разные сроки до- и послеоперационного периода
- Быстрое включение энтерогенного источника интоксикации (транслокация бактерий и токсинов)
- Большая частота фатальных септических осложнений
- Высокая летальность

приводит к быстрому развитию фатальных местных и системных гнойных осложнений, что в целом определяет резистентность к традиционным методам хирургического лечения, а следовательно, и крайне высокую летальность этого контингента больных.

#### Основные вопросы этиологии и патогенеза абдоминального сепсиса

Комплексные исследования, проведенные в клинике по изучению этиологии указанных нозологических форм АС, показали, что исходный спектр микрофлоры перитонеального экссудата характеризуется стабильным единообразием и преобладанием высоковирулентных грамотрицательных микроорганизмов (табл. 2).

Таблица 2.

#### Бактериология абдоминального сепсиса

Возбудитель	Встречаемость, %
Эшерихии	30
Клебсиеллы	14
Псевдомонады	13
Протей	10
Стрептококки	8
Стафилококки	7
Энтеробактерии	7
Бактероиды	17



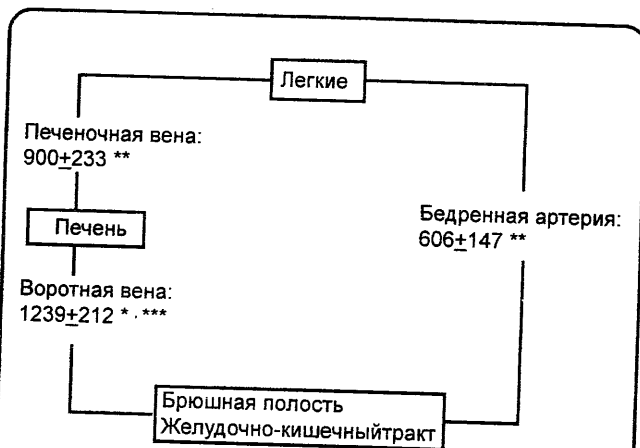
Однако при последующем микробиологическом исследовании экссудата брюшной полости в ходе программируемого хирургического лечения АС практически у всех больных было отмечено увеличение удельного веса условно-патогенной госпитальной микрофлоры, преимущественно энтерогенного происхождения (5, 12, 14).

У наиболее тяжелых больных с АС на фоне длительного пареза кишечника при проведении системной антибактериальной терапии наряду с патологической колонизацией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитием тяжелых форм дисбактериоза кишечника происходят контаминация ротоглотки, инфицирование трахеи и бронхов, мочевого пузыря условно-патогенной микрофлорой из двух основных источников. Первый представлен патогенной микрофлорой верхних отделов кишечной трубки больного, второй – госпитальными микроорганизмами окружения палат интенсивной терапии (табл. 3).

Таблица 3. Соотношение удельного веса госпитальной и внегоспитальной микрофлоры в анатомических зонах при АС

Локализация	Соотношение
Тонкая кишка	1,3
Брюшная полость	1,2
Рана	2,7
Мочевыводящие пути	3,2
Трахеобронхиальное дерево	3,1
Ротоглотка	3,1
Периферическое венозное русло	0,95

Определение уровня поргальной и системной бактериотоксинемии четко показало, что интоксикация бактериального происхождения у больных АС в значительной мере является **эндогенной** (схема 1) и обусловлена механизмами транслокации бактерий и их токсинов в сосудистое русло как из брюшной полости, так и из просвета ЖКТ в условиях нарушенной барьерной функции кишечной стенки и брюшины [12, 13].



Примечание: Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по непараметрическим критериям:  
 \* - по сравнению с артериальным показателем  
 \*\* - по сравнению с показателем в воротной вене  
 \*\*\* - по сравнению с показателем в печеночной вене

Схема 1. Концентрация ( в пг/мл) бактериального эндотоксина в различных сосудистых бассейнах при АС (X±Sx)

### Стратегия и тактика хирургического лечения

По многочисленным причинам, представленным выше, достаточно трудным и неоднозначным остается вопрос выбора оптимальной лечебной, и в первую очередь хирургической тактики при АС.

В современных условиях лечение резидуального и профилактика повторного внутрибрюшного инфицирования при АС достигается обоснованным выбором оперативных методов, представленных в табл. 4.

Таблица 4. Характеристика методов хирургического лечения абдоминального сепсиса

Возбудитель	Встречаемость, %
Закрытый	- Пассивное и активное дренирование - Перитонеальный диализ - Релапаротомия "по требованию"
Полуоткрытый	- Этапные ревизии и санации "по программе" - Санация в межоперативный период - Временное закрытие лапаротомной раны
Открытый	- Лапаростомия - Оментобурсо- и люмбостомия - Этапное хирургическое лечение

К традиционно закрытому методу мы относим перитонеальный или ретроперитонеальный лаваж физиологическим раствором и антисептиками через дренажные системы, функционирующие в проточном или фракционном режиме. Полуоткрытый метод позволяет проводить этапные ревизии и санации брюшной полости и забрюшинного пространства в программируемом режиме с интервалом 12 – 48 ч. В межоперативный период мы проводим перитонеальный диализ через U-образный дренаж, установленный во время операции в латеральные каналы и полость малого таза [8]. В этот период используем также фиксирующие устройства для дозированного сведения лапаротомной раны. К открытому методу дренирования брюшной полости (лапаростомии) при распространенном перитоните прибегаем в вынужденных ситуациях – только тогда, когда имеется обширный дефект передней брюшной стенки при значительном нагноении лапаротомной раны.

При постнекротических гнойных осложнениях панкреонекроза мы, наоборот, все чаще используем принципы открытого дренирования путем формирования оментобурсо- и/или люмбостомии [9].

В современных условиях режим санационных программируемых оперативных вмешательств является достаточно эффективным средством ликвидации основных и дополнительных источников АС только при правильном определении показаний. Так, даже при все возрастающих возможностях современной анестезиологии и интенсивной терапии расширение показаний к таким методам лечения сопровождается увеличением числа фатальных осложнений, что дискредитирует эффективность открытого и полуоткрытого методов оперативного лечения. С другой стороны, нами установлено, что при АС у больных с выраженной полиорганной недостаточностью, т.е. с поражением более трех систем и органов, режим программируемых вмешательств при АС утрачивает свои преимущества, в то время как его существенные недостатки полностью сохраняются (табл. 5) [8].

Наш десятилетний опыт лечения больных с АС, обусловленным распространенным перитонитом различной этиологии и гнойным панкреатитом, позволяет решить ряд тактических вопросов. Главным и определяющим является принцип объективной и динамической оценки интраоперационных данных и тяжести состояния больного при этапном хирургическом лечении.

Этапные вмешательства должны выполняться одной и той же бригадой хирургов и анестезиологов. Очень важно, чтобы показания к использованию современных методов хирургического лечения АС основывались на понимании положительных и отрицательных сторон каждого из них.

**Таблица 5.**  
Открытые и полукрытые методы хирургического лечения абдоминального сепсиса

Преимущества	Недостатки
- Эффективная хирургическая санация	- Повторная травма органов
- Своевременная диагностика и коррекция осложнений	- Потенцирование нозокомиальных осложнений
- Активная санация и дренирование в межоперационный период	- Вентральные грыжи
- Решение психологических проблем стоящих перед хирургом	- Кровотечения и свищи
- Спасение инкурабельных больных	- Высокая стоимость лечения

Среди очевидных преимуществ многоэтапных оперативных вмешательств (адекватная санация брюшной полости и забрюшинного пространства, своевременная диагностика и коррекция внутрибрюшинных осложнений, активное дренирование в межоперационный период) особое значение мы придаем возможности спасения тех больных с АС, у которых развитие заболевания носит потенциально фатальный характер в условиях традиционного хирургического лечения. Недостатки этих методов лечения – повторная операционная травма, длительность интубации полых органов и катетеризация магистральных сосудов, что сопровождается высоким риском развития нозокомиальных осложнений (рецидивирующих внутрибрюшинных и желудочно-кишечных кровотечений), формирование кишечных свищей, заживление ран вторичным натяжением с формированием в последующем вентральных грыж. Недостатком этих методов также является длительное пребывание больного в отделении интенсивной терапии, что удорожает лечение.

Несмотря на то, что в литературе многие используемые за рубежом шкалы балльной оценки тяжести состояния больного характеризуются положительно, мы избрали адаптированную к условиям нашей практики систему SAPS – оценка тяжести физиологического состояния больного [9, 10]. Тем не менее оценка только тяжести физиологических полиорганных нарушений без учета выраженности гнойно-деструктивного процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве в динамике не решает проблему выбора индивидуальной хирургической тактики.

В связи с этим мы разработали и используем в практике оригинальную систему оценки тяжести поражения органов брюшной полости при перитоните (табл. 6). Мы ориентировались на следующие традиционные критерии: объем поражения брюшины, характер экссудата брюшной полости, способность к отграничению гнойного очага по интенсивности процессов фибринообразования и морфофункциональное состояние ЖКТ.

При постнекротических гнойных осложнениях панкреонекроза мы используем иную шкалу оценки варианта развития и течения патоморфологического процесса в брюшной полости [9, 10].

Прогностическая значимость в отношении вероятности неблагоприятного исхода при использовании разработанных систем весьма высока, хотя мы использовали только общеклинические интраоперационные данные.

На основании изложенного мы выделяем абсолютные и относительные показания к этапным ревизиям и санациям в программируемом режиме.

**Абсолютные показания:**

- распространенный гнойный или каловый перитонит различной этиологии;
- инфицированная флегмона забрюшинного пространства;
- распространенные формы инфицированного панкреонекроза;
- сомнительная жизнеспособность части органа;
- послеоперационный перитонит, гнойные осложнения панкреонекроза, диагностируемые после запоздалой релапаротомии;

**Таблица 6.**  
Критерии интраоперационной оценки характера поражения органов брюшной полости при перитоните (в баллах)

I	II
Объем поражения брюшины: - разлитой - 4 - диффузный - 2 - абсцесс - 1	Наложения фибрина на брюшине: - в виде "панциря" - 1 - "рыхлых масс" - 4
III	IV
Характер экссудата: - каловый - 4 - гнойный - 3 - серозный - 1 - геморрагический - 4	Характеристика тонкой кишки: - инфильтрирована - 3 - перистальтика отсутствует - 3 - кишечный свищ (несостоятельность анастомоза) - 4
V	
Дополнительные критерии: - нагноение, некроз раны, эвентрация - 3 - неудаленные девитализированные ткани - 3	
Сумма баллов .....	(индекс поражения)

- индекс поражения брюшной полости и забрюшинного пространства более 13 баллов.

**Относительные показания:**

- тотальное нагноение лапаротомной раны, флегмона передней брюшной стенки;
- неустранимый и неадекватно отграниченный на первой операции источник деструкции или инфицирования;
- признаки анаэробного инфицирования;
- абсцессы поджелудочной железы и забрюшинного пространства.

Предложенные системы оценки тяжести состояния больных АС наряду с прогнозированием лечебной тактики позволили наиболее полно и объективно оценить эффективность методов активного хирургического лечения в однородных группах больных [8 – 10].

Вместе с тем представляется, что результаты программируемых вмешательств при АС могут быть улучшены при строгом соблюдении следующих принципов:

- оптимизация показаний на основании систем балльной оценки состояния органов брюшной полости и тяжести физиологического состояния;
- оптимальные режим оперативного лечения, количество, объем операций и интервалы между ними в зависимости от тяжести состояния больного;
- достижение адекватной санации брюшной полости в межоперационном периоде с применением элементов перитонеального диализа;
- в обязательном порядке необходимо сочетать различные способы декомпрессии, детоксикации и деконтаминации ЖКТ при АС [1, 7, 14].

**Профилактика и лечение синдрома кишечной недостаточности**

Синдром кишечной недостаточности при АС является не только важным компонентом, но и основным фактором патогенеза ПОН. Более того, нарушение барьерной функции ЖКТ при синдроме кишечной недостаточности создает условия для неконтролируемой транслокации условно-патогенных микроорганизмов и поддержания септического процесса даже при достаточно эффективной санации других очагов инфекции. Кишечная недостаточность действительно становится «мотором» танатогенеза при АС, поскольку повреждение анатомо-физиологической целостности ЖКТ включается в порочный круг метаболического дистресс-синдрома и глубокого угнетения интестинальных механизмов противомикробной защиты. Именно поэтому профилактика и коррекция синдрома кишечной недостаточности представляют важнейшее направление в терапии АС.

В клинике факультетской хирургии РГМУ разработаны стратегические направления лечения этого синдрома [5, 12, 14] (табл. 7).

Таблица 7

## Пути лечения синдрома кишечной недостаточности

Поддержание нормальной микроэкологии ЖКТ  
 - селективная деконтаминация ЖКТ [14]  
 - оптимальная системная антибиотикотерапия  
 Коррекция нарушений функций ЖКТ  
 - дренирование ЖКТ  
 - энтеросорбция  
 - раннее энтеральное питание  
 - восстановление моторики ЖКТ  
 - применение энтеропротекторов (соматостатина)  
 Коррекция метаболического дистресс-синдрома  
 Оптимизация транспорта кислорода и микроциркуляции

Показанием к дренированию ЖКТ при перитоните, непроходимости кишечника, остром нарушении мезентериального кровообращения, панкреонекрозе является развитие динамической непроходимости кишечника, характеризующейся расстройством его моторно-эвакуаторной, переваривающей, всасывательной, барьерной и секреторной функций.

В настоящее время мы отдаем предпочтение закрытым методам дренирования, когда многоканальный зонд проводится в кишечник антеградно (назоинтестинальная интубация) [7, 12]. Открытые методы дренирования (через гастроэнтероаппендикоцестомы) не утратили своего практического значения, однако их применение ограничено из-за большого числа осложнений (развитие тяжелых водно-электролитных и метаболических нарушений). Надо отметить, что длительное назоинтестинальное или назогастральное дренирование приводит к инфицированию вышележащих отделов ЖКТ и трахеобронхиального дерева, что в сочетании с длительным вынужденным горизонтальным положением больного и продолженной искусственной вентиляцией легких является причиной прогрессивного увеличения числа экстраабдоминальных гнойно-септических осложнений при АС.

Особое значение в профилактике и лечении синдрома кишечной недостаточности при АС имеет своевременное назначение синтетического аналога соматостатина. Исследования, проведенные в различных центрах, а также в нашей клинике [9, 10], позволяют считать этот препарат не только эффективным средством лечения панкреатита, желудочно-кишечных кровотечений, панкреатических и кишечных свищей, но и системным энтеропротектором и адаптогеном пищеварительной системы.

Место соматостатина в лечении АС определяется его фармакодинамическими свойствами:

- ингибированием секреции в желудке и двенадцатиперстной кишке (профилактика стресс-язв);
- подавлением экскреторной функции поджелудочной железы;
- подавлением выброса гастроинтестинальных тканевых гормонов;
- способностью нормализовать параметры нутритивного и спланхического кровотока;
- способностью блокировать цитокиногенез.

## Антибактериальная терапия

Роль антибактериальной терапии при АС можно сравнить с ролью остановки кровотечения при геморрагическом шоке. Разумеется, антимикробные препараты не влияют на запущенные механизмы системной воспалительной реакции и «взрывного медиатоза». Антибактериальные средства обеспечивают этиотропное лечение, блокирующее системный воспалительный каскад на уровне его экзогенных микробных медиаторов.

Как показывают исследования, проведенные в нашей клинике, неадекватная антибактериальная терапия имеет и большое фармакоэкономическое значение – стоимость медикаментозного лечения увеличивается на 89%, а общая стоимость стационарного лечения – более чем на 30%.

Антибактериальная терапия может быть неэффективной вследствие различных обстоятельств.

Причины неудач антибактериальной терапии можно обобщить следующим образом:

- антибиотики не действуют на возбудителей;
- недостаточные концентрации препаратов в очаге инфекции и местах диссеминации микроорганизмов;
- развитие побочных и токсических реакций при применении антимикробных средств.

Среди причин, отнесенных к первой группе, особое значение имеет то обстоятельство, что антибиотики нередко назначают без учета непременно полимикробной этиологии АС с участием как аэробов, так и анаэробов. Большую роль играют смена возбудителей и развитие антибиотикорезистентности в процессе лечения АС. Уместно подчеркнуть клиническую значимость энтерококковой суперинфекции на фоне первоначально эффективной терапии АС аминогликозидами, цефалоспоридами, фторхинолонами.

Что касается развития резистентности, то наши исследования показали различную частоту этого феномена на фоне применения пенициллинов, цефалоспоринов, имипенема, фторхинолонов и аминогликозидов: для полусинтетических пенициллинов она составляет 9,2%, цефалоспоринов II – III поколения – 8,6%, имипенема – 4,7%, ципрофлоксацина – 11,8%, аминогликозидов III поколения – 13,4%.

Неудача терапии может быть связана также с включением эндогенного механизма транслокации бактерий и с развитием альтернативных очагов инфекции, например, нозокомиальной пневмонии у больных перитонитом. Это, во-первых, приводит к расширению и изменению спектра приоритетных возбудителей септического процесса, а во-вторых, влияет на доставку антибиотиков в очаги инфекции. Установлено, что проникновение антибактериальных препаратов в те или иные анатомические зоны существенно различается, и это ведет к значительному снижению бактерицидной концентрации в очаге инфекции [2].

Недостаточная концентрация препаратов в очаге инфекции может быть обусловлена: неправильным режимом введения препаратов без учета их фармакокинетических свойств; изменением фармакокинетики под влиянием инфузионной терапии, форсированного диуреза, синдрома «капиллярной утечки», применения экстракорпоральной детоксикации; дефицитом транспортных белков (альбумина); нарушением системного и регионарного кровотока, особенно в очаге инфекции; формированием защитных «ловушек» для микробов (микротромбы, белковые отложения, микроагрегаты клеток). Последнее обстоятельство играет ведущую роль в появлении на фоне АС ангиогенных очагов инфекции, резистентных к проводимой антибактериальной терапии.

Наконец, что касается токсического действия антибиотиков, усугубляющего полиорганную недостаточность, характерную для АС, то, к сожалению, все антибактериальные препараты в той или иной степени обладают органотоксичностью и дают побочные эффекты. Ни одна клиническая ситуация не создает большей проблемы при выборе максимально эффективной и минимально токсичной антибактериальной терапии, чем хирургический, в частности, абдоминальный сепсис.

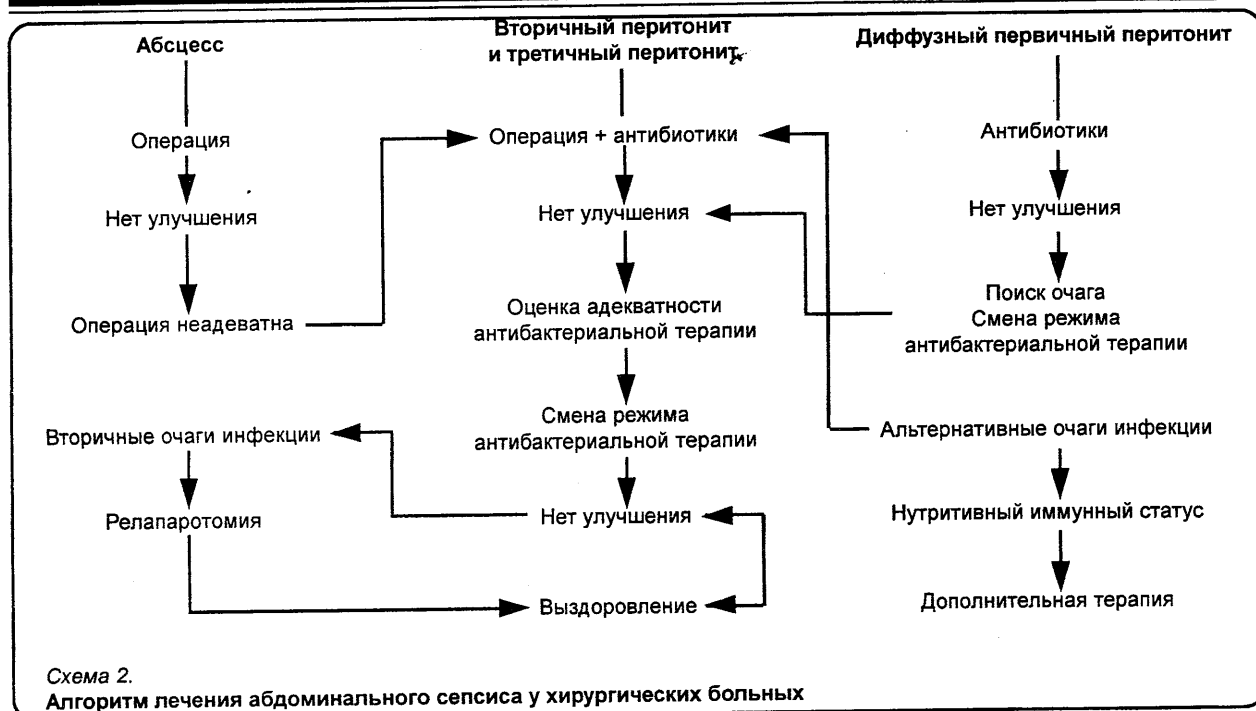
В табл. 8 намечены основные пути оптимизации антибактериальной терапии АС.

Таблица 8.

## Пути оптимизации антибактериальной терапии абдоминального сепсиса

- Целенаправленный выбор препаратов с учетом полимикробной этиологии патологического процесса
- Динамический микробиологический мониторинг
- Соблюдение фармакокинетических принципов терапии
- Сочетание системного введения антибиотиков с селективной деконтаминацией ЖКТ и местным применением бактерицидных средств
- Коррекция системных нарушений гомеостаза
- Детоксикация (в том числе энтеральная) и блокада цитокиногенеза

Реализация этих направлений базируется на четком представлении о полимикробной этиологии АС, объективной оценке тяжести состояния больного и глубоком знании антимикробных, фармакокинетических и токсических



характеристик назначаемых препаратов. При этом следует учитывать, что АС у хирургических больных в большинстве случаев требует длительной (нередко до 3 – 4 нед) антибактериальной терапии, при которой необходима по меньшей мере 2–3-кратная смена режима назначения препаратов, т.е. сохранение двух-, трехступенчатого резерва. При этом следует иметь в виду, что отсутствие клинико-лабораторных признаков улучшения состояния больного через 4 – 5 сут адекватной антибактериальной терапии заставляет думать прежде всего не о смене режима антибиотиков, а о неадекватной хирургической санации или формировании альтернативных очагов инфекции (нозокомиальная пневмония, бескаменный холецистит, ангиогенная инфекция, абсцессы внебрюшинной локализации). Этот принцип нашел отражение в разработанном нами алгоритме лечения АС у хирургических больных (схема 2).

Арсенал антибиотиков, приемлемых для лечения АС, представлен в табл. 9.

«Золотым стандартом» для антимикробного лечения АС, особенно при средней тяжести состояния больных (SAPS до 24 баллов), является применение аминогликозида с β-лактамым антибиотиком и антианаэробным препаратом. В этой клинической ситуации, как показали наши исследования, высокоэффективной является комбинация тобрамицина, цефалоспорины II поколения (цефамандола) и метронидазола. «Перекрытая» весь спектр возбудителей интраабдоминальной инфекции, эта комбинация препаратов, применяемая 6 – 10 сут, приводила, по нашим данным, к выздоровлению в 82% и к клиническому улучшению в 11% случаев. При этом частота раневых инфекционных осложнений снижалась в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой и не было отмечено ни одного случая развития нозокомиальной пневмонии. Следует отметить высокую эффективность комбинации аминогликозидного антибиотика с цефалоспорины III поколения, в частности с цефтриаксоном.

Однако, к сожалению, этот стандарт комбинированной антибиотикотерапии может быть использован не во всех случаях. В частности, у больных с послеоперационным перитонитом, прогрессирующими постнекротическими осложнениями панкреатита, усугубляющимися почечной недостаточностью, такая терапия неприемлема, поскольку состояние больного настолько тяжело, что каждый дополнительный препарат может усугубить полиорганное повреждение. В этой ситуации целесообразно прибегнуть к назначению антибиотиков группы карбапенемов. Первый препарат этой группы - имипенем/циластатин применяется в клинике около 10 лет и зарекомендовал себя эффективным средством при лечении жизнеопасных инфекций. Новый препарат группы карбапенемов меропенем обладает практически такой же антимикробной, но меньшей просудорожной активностью. Широкий спектр антимикробного действия, включающий все этиологически значимые аэробные и анаэробные возбудители АС, фармакокинетические характеристики, наличие выраженного постантибиотического эффекта позволяют считать препарат значимым и нередко жизненноспасительным в лечении АС.

При лечении АС меропенем является препаратом первого ряда в особой клинической ситуации (послеоперационный период после серии оперативных вмешательств, полиорганная недостаточность, необходимость сочетания с селективной деконтаминацией кишечника, резистентность к другим препаратам) и препаратом резерва (II – III) при многоступенчатой антимикробной терапии. Необходимо отметить роль нового антибиотика – цефалоспорины IV поколения цефпирима – в лечении АС. Широкий спектр действия цефпирима в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов дает возможность его эффективного первоочередного применения, но лишь в комбинации с антианаэробным препаратом (метронидазолом или клиндамицином).

Таблица 9.  
Антибактериальные препараты,  
приемлемые для лечения АС

Монотерапия	Комбинированная терапия
Цефалоспорины III поколения	Аминогликозиды + антианаэробные препараты
Цефалоспорины IV поколения	Цефалоспорины III поколения + антианаэробные препараты
Пиперациллин /Газобактам	Аминогликозид + цефалоспорины III поколения + антианаэробные препараты
Карбапенемы	Аминогликозид + ванкомицин + антианаэробные препараты
Фторхинолоны	Клиндамицин + азтреонам
	Аминогликозид + амоксициллин/клавулат + антианаэробные препараты

Обсуждая в настоящей публикации использование новых антибиотиков при АС, мы ни в коем случае не преуменьшаем значения относительно «старых», уже известных антимикробных средств. Мы полагаем, что рациональный подход к длительной и многоступенчатой терапии АС позволяет эффективно использовать препараты различных групп.

В современных условиях каждая клиника, занимающаяся ургентной хирургией, да и плановой тоже, должна иметь «банк» антибиотиков, включающий: пенициллины (в том числе ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), цефалоспорины (в том числе цефамандол, цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон, цефпиром); карбапенемы (меропенем или имипенем/циластатин); аминогликозиды (тобрамицин, амикацин, нетилмицин); линкозамиды (в том числе клиндамицин); фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин); противогрибковые препараты (флуконазол, амфотерицин).

В заключение следует подчеркнуть, что успех лечения АС зависит от строгого соблюдения трех стратегических принципов терапии: адекватная хирургическая санация, оптимизированная антимикробная терапия и корригирующее интенсивное лечение.

#### Литература:

1. Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд, В.Е. Гиткович. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестарую проблему. Стратегия и тактика лечения. Часть III//Вестник интенсивной терапии. 1997. – № 1-2. – С. 73-79.
2. Abdominal infection: new approaches and management. Symposium, 1996, California, USA
3. Cuesta MF, Dobias M, Castaneda L, Bengoechea E. Sequential abdominal reexploration with the zipper technique. World J Surg 1991;15:74-80.
4. Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, В.Е. Гиткович, Ш.М. Гайнулин. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестарую проблему (обзор литературы). Часть I//Вестник интенсивной терапии. 1996. – № 4. – С. 29-35.
5. Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.Г. Юсуфов, П.В. Подачин, С.М. Насибов, Д.В. Кулаев. Энтеросорбция при синдроме кишечной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. 1997. – № 3. – С. 34-36.
6. П.В. Подачин, С.З. Бурневич, В.Е. Гиткович, П.А. Соболев, С.Г. Юсуфов. Выбор хирургической тактики при послеоперационном перитоните // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции хирургов. Улан-Удэ. 1997. – С. 32.
7. В.С. Савельев, Б.В. Болдин, Б.Р. Гельфанд, Д.В. Матвеев. Влияние зондовой декомпрессии кишечника на портальную и системную бактериемию у больных перитонитом // Хирургия. 1993. – № 10. – С. 25-29.
8. В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, П.В. Подачин, С.З. Бурневич, В.Е. Гиткович, Ш.М. Гайнулин. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // Анналы хирургии. 1996. – № 2. – С. 25-29.
9. В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, П.А. Соболев. Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. 1996. – № 1. – С. 58-61.
10. М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич. Деструктивный панкреатит – комплексная диагностика и лечение // Новый медицинский журнал. 1997. – № 3. – С. 10-13.
11. Schein M. Planned reoperations and open management in critical intraabdominal infections: prospective experience in 52 cases. World J Surg 1991;15:537-45.
12. С.З. Бурневич. Энтеральная детоксикация и деконтаминация при распространенном перитоните. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
13. Wittmann DH. Intraabdominal infections. NL, Basel, Hong Kong. 1991;84.
14. Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, С.З. Бурневич, П.В. Подачин, Ш.М. Гайнулин. Селективная деконтаминация и детоксикация желудочно-кишечного тракта в неотложной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. 1995. – № 1. – С. 8-11.

**Госпитальная пневмония в ОИТ.**  
И.П.Шлапак, С.М.Недашковский, И.П.Исаенко  
(иллюстрации к докладу)

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПНЕВМОНИЙ**

(Американское торакальное общество,  
Американская легочная ассоциация)

1. "Домашние" (коммунальные) пневмонии
2. Пневмонии у "ослабленного хозяина"  
(иммунокомпromетированного больного):
  - пневмония алкоголика
  - постгриппозная пневмония
  - аспирационная пневмония
  - пневмония, осложнившая хронический бронхит
3. Внутрибольничные (нозокомиальные) пневмонии
4. Атипичные пневмонии

**Типы инфекций у 2,064 пациентов с одной  
и более инфекцией, приобретенной в  
ОРИТ (Vincent et al. JAMA 1995)**

Тип инфекции	Кол-во пациентов (%)
• Пневмония	977 (47)
• Нижние дыхательные пути	368 (17,8)
• Мочевыводящие пути	363 (17,6)
• Кровоток	247 (12,0)
• Рана	142 (6,9)

**Летальность при тяжелых  
инфекциях**

• Перитонит	63%	<i>McLauchlan, BJS, 1995</i>
• Внутрибольничная пневмония	30%	<i>Fagon, JAMA 1996</i>
• Сепсис	29%	<i>Le Gall, JAMA 1995</i>
• Лихорадка неясной этиологии	10%	<i>De Pauw, ICAAC 1992</i>

**Летальность: связь с инфекцией**

• Пациенты ОРИТ ( <i>Fagon JY et al. AJM 1993</i> )	
• с вентилятор-ассоциированной пневмонией	54%
• без вентилятор-ассоциированной пневмонии	27%
■ Летальность, вызванная только инфекцией	27%
• Госпитализированные больные ( <i>Heu LS et al. AJE 1989</i> )	
■ Летальность, вызванная только инфекцией	27%

**ОИТ (24 койки) Киевской БСМП  
(1997 г.)**

• Госпитализировано больных	- 3 364
• Кол-во больных на ИВЛ	- 1 086 (32%)
• Общая продолжительность ИВЛ	- 48 438 часов

**Потребность в респираторной поддержке  
при некоторых травматических  
повреждениях**

(данные ОИТ Киевской БСМП, 1997 г.)

• Больных с политравмой (без ЧМТ)	716
- проведено ИВЛ	234 (33%)
- общая продолжительность ИВЛ	7 948 часов
- средняя продолжительность ИВЛ на 1 больного	34 часа
• Больных с тяжелой ЧМТ	772
- проведено ИВЛ	451 (58%)
- общая продолжительность ИВЛ	33 154 часа
- средняя продолжительность ИВЛ на 1 больного	73,5 часа



**ЧМТ: показатели потребности в ИВЛ и летальности по ОИТ Киевской БСМП (IX-XII, 1998)**

• Госпитализировано с ЧМТ	269
• Умерло	63
• ИВЛ требовалась	161
• Разделение по длительности ИВЛ:	
- до 5 суток	117
- от 5 до 10 суток	26
- более 10 суток	18

**ЧМТ: из анализа по ВБП в группе умерших (n=63) по данным ОИТ Киевской БСМП (IX-XII, 1998)**

	Кол-во больных
• Указания на аспирацию желудочного содержимого, крови, ликвора	51
• Назначено питание через желудочный зонд	20
• Получали глюкокортикоиды	60
• Получали H <sub>2</sub> -блокаторы	27
• Интубация в 1-ые сутки пребывания	63

**ЧМТ: о диагностике ВБП\* в группе умерших (n=63) по данным ОИТ Киевской БСМП (IX-XII, 1998)**

• Диагноз выставлен до аутопсии	- 44
• Пневмония выявлена на аутопсии	- 39
• Пневмония установлена только на аутопсии	- 3
• Диагноз пневмонии не подтвержден на аутопсии	- 8

\*ВБП = внутрибольничная пневмония

**ЧМТ: из анализа летальных исходов и ВБП\* по данным ОИТ Киевской БСМП (IX-XII, 1998)**

№ группы и кол-во умерших	Оценка по шкале Глазго в 1-ые сутки	Связь летальности с ВБП		
		Нет	Способствовала	Прямая причина смерти
1-ая, n=12	3 балла	8	4	--
2-ая, n=37	4-6 баллов	11	19	7
3-ья, n=14	7-9 баллов	5	6	3
<b>Всего = 63</b>		<b>24</b>	<b>29</b>	<b>10</b>

\*ВБП = внутрибольничная пневмония

**ЧМТ: назначение антибиотиков в группе умерших (n=63) по данным ОИТ Киевской БСМП (IX-XII, 1998)**

• Гентамицин (Г.) в 1-ые сутки	29
• Цефазолин (Ц.) в 1-ые сутки	13
• Комбинация ментронидазол + Г. или +Ц.	21
➔ Посев мокроты	52
➔ Мазок по Граму и посев аспирата при ФБС	4

**Нозокомиальная пневмония: бактерии, выделенные из НДП**

Микроорганизмы	Выявлено (%)	Микроорганизмы	Выявлено (%)
• Грам(-) аэробы:	40	• Грам(+) аэробы:	30
<i>Pseudomonas</i>	10	<i>S. aureus</i>	15
<i>Acinetobacter spp.</i>	5	<i>Streptococci</i>	10
<i>E. coli</i>	5	Другие	5
<i>Enterobacter spp.</i>	5		
<i>Klebsiella</i>	5	• Анаэробы	3-30
Другие	10		
⇒ Не выявлен патоген	30	⇒ Поллимикробные ассоциации	30

**Нозокомиальные пневмонии (НП): этиологические факторы (данные NNIS)**

- Этиологическая структура НП зависит от профиля и микробиологических особенностей конкретного стационара
- Стафилококки чаще вызывают НП у больных с ожогами и раневой инфекцией
- У пациентов с иммунодефицитными состояниями вероятны патогены НП: *Aspergillus*, *Legionella*, *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирус

**Нозокомиальная пневмония: факторы риска и спектр патогенов**

Основные патогены	Тяжелая пневмония	Начало >5 дней
<i>Pneumococci</i>	Основные патогены	Основные патогены
<i>H. Influenzae</i>	+	+
<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter</i>

A.J.R.C.C.M. 1996; 153:1711

### Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) - спектр патогенов

- Главные предикторы спектра патогенов при ВАП:
  - ★ Длительность пребывания в стационаре
  - ★ Тяжесть инфекции
- Основные патогены +
  - *Enterobacter spp.*
  - *Acinetobacter*
  - *P.aeruginosa*
  - Мультирезистентные бактерии
  - Полимикробные инфекции

### Связь между патогенами и летальностью при НП

Патоген	Кол-во исследований	Летальность (%)
<i>P.aeruginosa</i>	6	61%
<i>K.pneumoniae</i>	12	36%
<i>E.coli</i>	6	35%
<i>S.aureus</i>	25	32%
<i>L.pneumophila</i>	20	15%
<i>S.pneumoniae</i>	59	12%

Fine et al. JAMA 1996; 275, 134

### Развитие резистентности в стационарах

- Гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз - *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*  
Распространенность - 12% (Decre D CID 1998)
- Бета-лактамазы расширенного спектра - энтеробактерии (*K.pneumoniae*)  
Распространенность в Великобритании - 16% (Liu PY JAC 1992)
- Метициллин-резистентные стафилококки  
60% всех стафилококков (Vincent J-L et al JAMA 1995)
- *P.aeruginosa*, утратившая пориновый канал D2  
Редко (Bonfiglio G et al. JAC 1998)

### Летальность при ВАП: факторы риска

Факторы риска	Относительный риск (RR)
Легочная недостаточность	11.9
Тяжесть основного заболевания	8.8
Неадекватная антибиотикотерапия	5.8
Хирургическое ОИТ	3.4
Шок	2.8

Torres et al. ARRD 1990

### Сравнение уровня чувствительности (%) некоторых распространенных бактериальных изолятов в Европейских ОИТ

Патоген	Страна	Цефтазидим	Ципрофлоксацин	Имипенем
<i>K.pneumoniae</i>	Франция (n=229)	64	65	100
	Германия (n=57)	95	96	100
<i>E.cloacae</i>	Бельгия (n=153)	61	97	97
	Германия (n=94)	59	95	100
<i>P.aeruginosa</i>	Нидерланды (n=143)	81	80	90
	Германия (n=326)	88	87	85

Jarvier V Int Care Med 1996

### Патогенез нозокомиальной пневмонии



### Нозокомиальная пневмония: звенья патогенеза

#### А. Колонизация ротоглотки:

- у здоровых людей в микрофлоре ротоглотки доминируют бактероиды
- у тяжелобольных нарушается защитный слой фибронектина
- ↓
- адгезия грам(-) бактерий и колонизация ротоглотки
- аспирация при: нарушении сознания, интубации трахеи, длительном горизонтальном положении (на спине)

### Нозокомиальная пневмония: звенья патогенеза

#### Б. Колонизация желудка:

- при ↓ секреции кислоты или ↑ pH желудочного сока желудок колонизируют грам(-) бактерии ( $\geq 10^6$ /мл)
- Способствуют: антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, заболевания ЖКТ (стеноз привратника, опухоль желудка и др.)
- Ретроградная колонизация ротоглотки из желудка
- Регургитация → инфекция НДП

## Нозокомиальная пневмония: факторы риска

### Связанные с состоянием макроорганизма

- Возраст (новорожденные, старики)
- Тяжесть основного заболевания
- Сопутствующая патология легких
- Иммунодефицитные состояния
- Угнетение или выключение сознания

## Нозокомиальная пневмония: факторы риска

### Способствующие колонизации и контаминации

- Госпитализация в ОИТ
- Неадекватная обработка рук персонала
- Неадекватная обработка дыхательной аппаратуры и средств ухода
- Нарушение правил техники лечебных и диагностических манипуляций

## Нозокомиальная пневмония: факторы риска

### Способствующие рефлюксу из желудка и аспирации

- ИВЛ
- Назогастральный или орогастральный зонд

### Препятствующие нормальному отхождению мокроты

- Хирургическое вмешательство на голове, шее, грудной полости или верхнем этаже брюшной полости
- Интубация
- Применение опиатов, ингаляционных анестетиков и др.
- Иммобилизация, паралич, седация

## Нозокомиальная пневмония: факторы риска, связанные с респираторной терапией

Меры профилактики	Факторы риска	Комментарий
Использовать катетеры для аспирации однократного применения	Многократное использование катетеров для аспирации	Симметричный риск перекрестной колонизации
Катетеры многократного применения после использования промыть и хранить в сухом виде в закрытых контейнерах	Хранение катетеров около кровати больного в физ. р-р или в р-рах антибиотиков	
Регулярное удаление конденсата	Накопление большого количества конденсата в дыхательных трубках	Предупреждается попадание в трахею микробной флоры, которая содержится в больших количествах в конденсате
Использовать респираторы, в которых можно адекватно обрабатывать увлажнитель. Использовать увлажнитель маленького объема и менять их каждые 24 ч.	Невозможность адекватной обработки увлажнителя	Увлажнитель большого объема является потенциальным источником возбудителей, содержащих бактерии

## Нозокомиальная пневмония (НП): специфические источники инфицирования

- ↑ кол-ва и инфицирование зубного налета у пациентов ОИТ<sup>1</sup>
- Синуситы у пациентов, интубированных ≥ 7 сут (до 20%)
- Дополнительные факторы риска нозокомиальных синуситов и пневмоний<sup>2</sup>
  - назогастральный зонд
  - назогастральный зонд
  - ЧМТ

<sup>1</sup> Fourrier F, Duvivier B et al. Crit. Care Med. 1998, 26(2): 301-308

<sup>2</sup> Bert F, Lambert-Zechovsky N. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 1996, 15(7):533-544

## Диагностика нозокомиальных пневмоний (НП)

- Сложна
- Почти в 50% случаев - несовпадение диагноза НП с данными аутопсии
- У больных на ИВЛ и в отсутствие пневмонии нередко регистрируется:
  - лихорадка
  - лейкоцитоз
  - легочные инфильтраты
  - гнойная мокрота
- Использование критериев и протоколов, разработанных центрами контроля за госпитальными инфекциями

## Критерии диагностики нозокомиальных пневмоний (по NNIS)

- 1.1. Рентгенография грудной клетки для выявления *персистирующего/нарастающего* инфильтрата или появления *нового* инфильтрата в легких или плеврального выпота
- 2.1. Появление гнойной мокроты
- 2.2. Выделение патогенной флоры:
  - аспирате из трахеи
  - из крови
  - из соскобов/сывява бронхов
  - в биоптате, (но не из мокроты)
- 2.3. Выделение вируса или его антигена из бронхиального секрета
- 2.4. Выявление ↑ уровня антител IgM или увеличение (>4 раза) титра IgG в парных пробах сыворотки крови
- 2.5. Гистологическое подтверждение пневмонии из биоптата ткани легкого

## Использование критериев диагностики НП

- Диагноз НП = 1 + любой критерий из группы 2
- Клинические признаки пневмонии + положительный результат бактериоскопии мазка, окрашенного по Граму → показания к началу лечения

### Диагностика НП

1. Выполнить рентгенографию грудной клетки
2. Контроль характера мокроты, *хотя*:
  - у пожилых при пневмонии мокрота может отсутствовать
  - при инфекции верхних ДП без пневмонии мокрота может быть обильной

*Следовательно:* Важно определить локализацию источника мокроты (до ее посева)
3. С помощью эндотрахеального катетера получить из бронхов материал для бакисследования
4. Перед посевом: микроскопия образцов мокроты для определения компонентов мокроты

### Определение компонентов мокроты

Компонент	Интерпретация
Слушенные эпителиальные клетки >25 в п/з*	Примесь отделяемого из полости рта**
Нейтрофилы >25 в п/з*	Воспалительный процесс в верхних или нижних ДП
Альвеолярные макрофаги	Проба из нижних ДП
Эластические волокна	Абсцедирующая пневмония

\* Поле зрения при работе с малым увеличением микроскопа (x 100)  
 \*\* Мазки, загрязненные содержимым ротоглотки, не должны использоваться для определения возбудителя пневмонии

### Диагностика НП (в сомнительных случаях)

1. Получение материала при ФБС с помощью защитной щетки. Диагностическое значение имеет содержание микробов 10<sup>3</sup>/мл.
2. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)
3. Посев крови и сопоставление с микрофлорой мокроты
4. Аспирационная трансбронхальная или трансбронхиальная биопсия легкого (в условиях ИВЛ-риск напряженного пневмоторакса!)
5. Плевральная пункция и анализ экссудата. У 50% больных при НП выявляется парапневмонический выпот (чаще - при *P. aeruginosa*)

### Аспекты выбора начальной антибиотикотерапии

- Тип инфекции, основное заболевание, медицинское вмешательство, возраст
- Чем **тяжелее** инфекция - тем более **непредсказуемый** и широкий спектр патогенов
- Чем **продолжительнее** период пребывания в больнице - тем больше **мультирезистентность** патогенов
- **Возрастание** частоты полимикробных инфекций

ATS - A Consensus Statement AJRCCM 1996

### Стратегические направления в антибиотикотерапии (АБТ) нозокомиальных инфекций

- **Эмпирическое лечение** антибиотиками:
  - монотерапия против комбинированной терапии
- Местные рекомендации/национальный консенсус
- **Стратегия эскалации:** начинать АБТ препаратами узкого спектра действия
- **Стратегия деэскалации:** начинать АБТ препаратами широкого спектра действия

### Плюсы и минусы "антибиотической интервенции"

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Деэскалация</b> ("спуск")</li> <li>• Начало препаратом широкого спектра действия</li> <li>• Меньше модификаций в связи с:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- резистентностью штаммов</li> <li>- ослаблением клинического эффекта</li> </ul> </li> <li>• Лучшие исходы (ВАП)</li> <li>• Адаптация терапии по микробиологическим результатам для уменьшения селективного пресса</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Эскалация</b> ("восхождение")</li> <li>• Препарат узкого спектра действия</li> <li>• Менее селективный пресс</li> <li>• Меньше затраты</li> <li>• Больше модификаций в связи с:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- резистентностью</li> <li>- слабым клиническим эффектом</li> </ul> </li> <li>• Менее благоприятные исходы</li> </ul> |
|--|--|

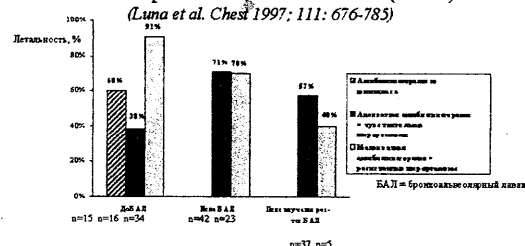
### Влияние данных бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на АБТ и исход вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)

(Luna et al. Chest 1997; 111: 676-785)

- Исследовали 132 пациентов с клиническими признаками ВАП
- Бронхоскопия с БАЛ в первые 24 ч установления диагноза ВАП
- Все (n=132) больные получали антибиотики:
  - до БАЛ 117
  - после БАЛ 15
- Возбудитель ВАП при лаваже установлен у 65 из 132 больных

### Влияние данных бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на АБТ и исход вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)

(Luna et al. Chest 1997; 111: 676-785)



- Только адекватная начальная антибиотикотерапия способна снизить летальность
- Более поздняя коррекция лечения с учетом результатов БАЛ не влияет на снижение летальности

**Нозокомиальная пневмония (группа 3)\***

- тяжелая, без факторов риска, позднее начало
- тяжелая, с факторами риска, начало в любое время

Патогены	АБТ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Анти-псевдомонадный бета-лактам:
<i>Acinetobacter spp.</i>	карбапенем (имипенем)
<i>Enterobacter spp.</i>	цефтазидим, цефепим
Полимикробные инфекции	пиперациллин/тазобактам
	+
	ципрофлоксацин или аминогликозид
<i>S.aureus</i> (MRSA)	как выше + гликопептид

\* взято из Consensus Statement of American Thoracic Society  
Am.J.Respir.Crit.care Med. 1996; 153:1711-1725

**Проведение ранней АБТ при НП**

Зависит от микробного "пейзажа" при бактериоскопии отделяемого из НДП

Окрашивание по Граму	Антибиотик	Комментарии
Грам(-) палочки: - одиночные	Аминогликозид (АГ) + цефтазидим	Двойной «удар» по <i>Pseudomonas</i>
- множественные	АГ+имипенем	Имипенем действует на анаэробы
Грам(+) кокки	Ванкомицин	Воздействие на всю грам(+) флору, включая MRSA
Анаэробы	Клиндамицин или метронидазол или имипенем	Полмикробная этиология НП; 15% - <i>Bacteroides fragilis</i>
Микрофлора отсутствует: - при иммунодефиците	АГ+ цефтазидим	Препарат антипсевдомонадного действия
- в остальных случаях	Не требуется	

**Вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП): микробный спектр (Sanford Guide, 1997)**

Тяжелое с нейтропенией	Клиническое течение пневмонии	
	Тяжелое, без нейтропении	Тяжелое с нейтропенией
<b>Основные патогены</b>		
<i>P. aeruginosa</i>	+	+
<i>E.coli</i>	+	+
<i>Acinetobacter</i>	+	+
<i>S.aureus</i>	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+
<i>Enterobacter</i>	+	+
<b>Возможные др. патогены</b>		
Анаэробы	+	+
MRSA	+	+
<i>Legionella</i> (терапия стероидами)	+	+
<i>Candida spp.</i>		+
<i>Aspergillus</i>		+

**Вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП): антимикробная терапия**

Клиническая форма	Антибиотик		Комментарий
	1-го выбора	альтернативный	
ВАП без нейтропении	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цеф. III ген. + АГ</li> <li>• Пиперациллин/тазобактам + антипсевдом.</li> <li>• АГ</li> <li>• Карбапенем (имипенем)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азтреонам при аллергии к цеф. и пенициллинам</li> <li>• Эритромицин в/в при подозрении на легионеллу</li> </ul>	
ВАП с нейтропенией	Те же рекомендации + флуконазол + амфотерицин В		Амфотерицин В не назначать эмпирически

Интратрахеально полимиксин В (>80% флоры чувствительно)

Не слишком ли узко мы мыслим, используя антибиотики узкого спектра в лечении тяжелых инфекций?

**Меры профилактики НП, требующие дальнейшего изучения**

- Селективная деконтаминация ЖКТ
- Орофарингеальная деконтаминация (гели полимиксина М или аминогликозида)
- Выбор препарата для профилактики стрессового кровотечения, не повышающего желудочного pH (сукралфата)
- Кормление пациентов в ОИТ:
  - проведение зонда за привратник
  - предпочтительное использование орогастральных зондов
  - преимущества постоянного энтерального питания перед периодическим
  - подкисление пищи







Интерпретационный учет результатов микробиологического исследования

S.aureus	Фактический результат	Корректировка
Бета-лактамаза	+	
Пенициллин	R	
Оксациллин	R	
Амикацин	R	
Гентамицин	R	
Тетрациклин	S	R
Доксициклин	R	
Клиндамицин	S	
Ципрофлоксацин	S	
Фузидин	S	
Рифамицин	S	
Ванкомицин	R	S

(С.В. Сидоренко, 1999)

Уровень резистентности (%) к антибиотикам наиболее частых грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии (Россия, 1995-1996)

Антибиотик	Pseudomonas aeruginosa	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Enterobacter spp.	Acinetobacter spp.
Амоксициллин + клавулановая кислота	PR	27	52	20	88	73
Цефуроксим	PR	19	52	32	82	96
Цефотаксим	PR	6	32	20	60	88
Цефтриаксон	PR	5	33	17	57	94
Цефтазидим	11	3	25	1	56	78
Имипенем	7	0	0	0	0	0
Гентамицин	75	13	58	56	42	91
Амикацин	7	1	0	1	4	7
Ципрофлоксацин	15	1	2	5	5	53
Триметоприм + сульфаметоксазол	PR	27	51	62	12	88

Примечание: PR - природная резистентность микроорганизма к данному антибиотику (Страчунский Л.С. с соавт., 1997)

Активность антимикробных препаратов против наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций (МПК90, мг/мл)

Класс антибиотика	Антибиотик	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis	Enterobacter spp.	Acinetobacter spp.	P. aeruginosa
β-лактамы	амоксациллин + клавулановая кислота	16	32	64	128	128	PR
	цефуроксим	6	128	128	128	128	PR
	цефотаксим	2	64	16	128	128	PR
	цефтриаксон	1	64	16	128	128	PR
	цефтазидим	1	64	1	128	64	8
	имипенем	0,5	0,5	2	2	1	4
Аминогликозиды	гентамицин	16	128	128	128	128	128
	амикацин	4	2	4	4	4	16
Другие	ципрофлоксацин	0,06	0,5	0,25	0,5	16	2
	триметоприм + сульфаметоксазол	64	64	64	8	64	PR

Примечание: PR - природная резистентность микроорганизма к данному антибиотику (Страчунский Л.С. с соавт., 1997)



**КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО:  
АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ВНУТРИБРЮШНЫХ ИНФЕКЦИЯХ \***

**Директивы научного общества по хирургическим инфекциям**

**GUIDELINES FOR CLINICAL CARE: ANTI-INFECTIVE AGENTS FOR INTRA-ABDOMINAL INFECTION**

**A Surgical Infection Society Policy Statement**

*J.M.A.Bohnen, J.S.Solomkin, E.P.Dellinger, H.S.Bjornson, C.P.Page*

*Arch. Surg. 1992, v.127, pp. 83-89*

На фармацевтическом рынке представлены различные препараты для применения при внутрибрюшных инфекциях. Многие из этих препаратов не обладают достаточным спектром активности в отношении факультативных и анаэробных грам-отрицательных микроорганизмов, либо оказывают токсические побочные эффекты, не способствующие поддержке их применения. Разработано руководство для выбора антибиотико-терапии при внутрибрюшных инфекциях, и мы представляем его как директивы научного общества по хирургическим инфекциям, одобренные Исполнительным Советом. Эти руководствующие положения основаны на исследованиях *in vitro* активности против кишечных бактерий, экспериментах на животных, и документированной эффективности в клинических исследованиях. При формировании этих рекомендаций приняты во внимание также фармакокинетика, механизмы действия, резистентность микроорганизмов, безопасность. При «домашних» (т.е. внегоспитальных) инфекциях легкой или умеренной степени тяжести рекомендуется монотерапия цефокситином, цефотетаном, цефметазолом, или тикарциллин-клавуланатом. При более тяжелых инфекциях рекомендуется монотерапия карбапенемом (имипенем-циластатин), или комбинированная терапия сочетанием пенициллина третьего поколения, или монобактама (азтреонам), или аминогликозида, плюс клиндамицина или метронидазола. Схемы с невысокой или отсутствующей эффективностью в отношении факультативных грам-отрицательных палочек или анаэробных грам-отрицательных палочек не считаются приемлемыми.

На фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов для применения при внутрибрюшных инфекциях. Многие из этих препаратов не обладают достаточным спектром активности в отношении факультативных и анаэробных грам-отрицательных микроорганизмов, либо оказывают токсические побочные эффекты, не способствующие поддержке их применения. Разработано руководство для выбора антибиотикотерапии при внутрибрюшных инфекциях, и мы представляем его как директивы научного общества по хирургическим инфекциям, одобренные Исполнительным Советом. Эти руководствующие положения основаны на исследованиях *in vitro* активности против кишечных бактерий, экспериментах на животных, и документированной эффективности в клинических исследованиях. При формировании этих рекомендаций приняты во внимание также фармакокинетика, механизмы действия, резистентность микроорганизмов, безопасность. При «домашних» (т.е. внегоспитальных) инфекциях легкой или умеренной степени тяжести рекомендуется монотерапия цефокситином, цефотетаном, цефметазолом, или тикарциллин-клавуланатом. При более тяжелых инфекциях рекомендуется монотерапия карбапенемом (имипенем-циластатин), или комбинированная терапия сочетанием пенициллина третьего поколения, или монобактама (азтреонам), или аминогликозида, плюс клиндамицина или метронидазола. Схемы с невысокой или отсутствующей эффективностью в отношении факультативных грам-отрицательных палочек или анаэробных грам-отрицательных палочек не считаются приемлемыми.

Внутрибрюшные инфекции - распространенная проблема в хирургической практике, часто приводящая к существенным острым осложнениям и смертельным исходам. Антибиотикотерапия дополняет раннюю постановку диагноза, хорошо спланированную и хорошо выполненную операцию, а также гемодинамическую, дыхательную и питательную поддерживающую терапию. Противомикробные препараты - важные элементы терапии, служащие снижению развития персистенции или рецидивирующих абсцессов или перитонита, и снижению частоты развития инфекционных осложнений со стороны раны. Однако, действительную ценность одной схемы антиинфекционной терапии в сравнении с другой трудно установить в современной клинической практике, ввиду действенности доступных в настоящее время средств. Относительно недавние усовершенствования реанимационных (в широком смысле этого слова), диагностических и оперативных мероприятий сами по себе немало привнесли в улучшение исходов [1].

На фармацевтическом рынке представлено широкое разнообразие антиинфекционных препаратов для лечения больных с внутрибрюшными процессами инфекционной этиологии, часто с выраженными различиями в антибактериальном спектре, токсических эффектах, стоимости. Исчерпывающие руководства к применению конкретных препаратов отсутствуют из-за проблем с проведением клинических исследований. Обсуждение этих проблем

было недавно опубликовано под покровительством Научного общества по хирургическим инфекциям [2,3]. Наиболее примечательно, что на исход влияют разнообразные присущие пациенту факторы, не зависящие от анти-инфекционной терапии. К их числу относятся предшествующие заболевания, которые могут нарушать адаптивные физиологические реакции на эффекты инфекции, резистентность организма больного к инфекционному возбудителю, источник и «плотность» инфицирования, тяжесть инфекции.

В распоряжении врача нет руководствующих положений, которые могли бы помочь ему в принятии других, более сложных терапевтических решений. Это особенно справедливо для таких ситуаций, как наличие редких или резистентных возбудителей, или явная неэффективность первоначальной хирургического лечения и антибиотикотерапии. В этих и других обстоятельствах имеет место недостаток данных в поддержку конкретных терапевтических стратегий.

Это сообщение разработано Комитетом по антибактериальным препаратам Общества по хирургическим инфекциям как комплекс руководствующих положений для выбора противомикробной терапии при внутрибрюшных инфекциях. Эти руководствующие положения одобрены Исполнительным Советом Общества по хирургическим инфекциям. Его целью является предоставление осмысленного руководства к действию врачам, оказывающим помощь больным с внутрибрюшными инфекциями, в отношении выбора оптимальной антиинфекционной терапии.

**Рамки и определения внутрибрюшных инфекций**

В этой статье внутрибрюшная инфекция и вторичный перитонит определены как наличие в брюшной полости гнойной экссудата, имеющего кишечную этиологию [2]. Внутрибрюшные инфекции описаны на основании органа-источника роста инфицирующей флоры. В этом руководстве рассмотрены инфекции, берущие начало из дистальных отделов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей, проксимальных и дистальных отделов тонкого кишечника, аппендикса, толстого кишечника, печени, селезенки, поджелудочной железы (включая как перипанкреатические абсцессы, так и более редкие инфицированные псевдокисты). Послеоперационные инфекции в брюшной полости составляют важный класс внутрибрюшных инфекций. Абсцессы печени и селезенки требуют описания в зависимости от их причины, например вторичные вследствие дивертикулита, аппендицита, и т.п. Внутрибрюшные инфекции следует классифицировать также на основании находок при операции или при компьютерной томографии либо ультразвуковом исследовании, как единичный абсцесс, множественные абсцессы, и/или перитонит. Инфекции в смежных органах, например абсцесс печени, развившийся вследствие распространения инфекции из ложа желчного пузыря, описаны как абсцесс, возникший из первичного органа-очага инфекции. Спектр рассмотренных в этом руководстве бактерий представлен в таблице 1.

\* Хотя эта статья опубликована в 1992 году, основные ее положения сохраняют свою актуальность до настоящего времени

Таблица 1. Микроорганизмы, включенные в это руководство

Факультативные грам-отрицательные бациллы	Облигатные анаэробы	Факультативные грам-положительные кокки	Аэробные грам-отрицательные бациллы
Escherichia coli Klebsiella spp. Proteus spp. Enterobacter spp. Morganella morganii Другие грам-отрицательные виды	Bacteroides fragilis Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Clostridium spp. Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp. Lactobacillus spp.	Enterococci Staphylococcus spp. Streptococcus spp.	Pseudomonas aeruginosa

Мы исключили из дальнейшего рассмотрения первичный перитонит (инфицированный асцит), инфекции, развившиеся в связи с наличием внутрибрюшного катетера, внебрюшные инфекции. В этих руководствующих положениях не затрагивают состояния, при которых имело место обсеменение, но факт инфицирования не установлен, а также состояния, при которых существенно локализованный процесс оказался излеченным его иссечением (таблица 2). В таких обстоятельствах антибиотикотерапия является профилактической [4-8].

#### Патогенез и микробная этиология внутрибрюшных инфекций

Обсеменение брюшной полости микроорганизмами возможно вследствие одного процесса или сочетания нескольких процессов, которые могут быть описаны как травматический, неопластический, сосудистый (ишемический), или воспалительный. В последнюю категорию входят такие состояния как перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки вследствие пептической язвенной болезни, болезни Крона, язвенного колита, дивертикулита, инородных тел в просвете органов желудочно-кишечного тракта, перипанкреатические инфекции после острого панкреатита, аппендицит и холецистит. Ответственная за развитие инфекционных процессов микрофлора достаточно сходна, чтобы ее можно было классифицировать при рассмотрении противомикробной терапии.

При инфицировании брюшной полости из кишечных, в частности толстокишечных, источников, в брюшную полость попадают сотни видов различных бактерий, но лишь ограниченное их число сохраняется в месте инфицирования. Это может быть обусловлено различиями восприимчивости к кислороду, сывороточным белкам, лейкоцитам, и образования токсинов.

#### Общие аспекты противомикробной терапии при абдоминальных инфекциях

Необходимо четко определить, что применение антимикробных препаратов, активных в отношении инфицирующей флоры, снижает вероятность безуспешного лечения [9-11]. Антимикробная терапия может не привести к ощутимому улучшению уровня выживания. Целями антиинфекционной терапии являются снижение частоты развития персистирующей и рецидивирующей внутрибрюшной инфекции. При выборе препаратов с аналогичным спектром активности следует руководствоваться соображениями сведения к минимуму вероятности лекарственных осложнений и стоимости лечения.

На практике лечение антимикробными препаратами часто начинают, когда заподозрен диагноз внутрибрюшной инфекции. Нередко это происходит до постановки точного диагноза и получения результатов микробиологических исследований. Поэтому клиницист должен заподозрить патогенный микроорганизм на основании локализации инфекционного процесса. При внутрибрюшных инфекциях необходимо покрытие всего спектра кишечных грам-отрицательных факультативных и облигатных анаэробных бацилл (таблица 1)

#### Соответствующее взятие проб

Взятие проб для микробиологических исследований в ходе операции является основой для дальнейшего принятия решений в отношении антимикробной терапии. Пробы жидкости, особенно если она имеет гнойный характер, необходимо обследовать с окраской по Граму и посеять. Пробы инфицированной внутрибрюшной жидкости либо направляют в лабораторию в не содержащем воздуха и закрытом колпачком шприце без иглы, либо помещают раздельно в соответствующие транспортные среды для анаэробных и аэробных культур.

Таблица 2.

#### Состояния, не требующие продолжительной антибиотико-терапии

Состояние	Определение
Острый ранний аппендицит	Тускло-красная серозная оболочка, отек, уплотнение аппендикса
Острый гнойный аппендицит	Как выше, с образованием подсерозного абсцесса; отсутствие гангрены, свободной перфорации, или периаппендикулярного абсцесса
Простой острый холецистит	Острое воспаление; отсутствие перфорации, перихолецистического абсцесса или холангита
Простая омертвевшая кишка	Трансмуральный некроз вследствие эмболии, тромбоза или обструкции сосудов; отсутствие перитонита или абсцесса
Перфорированная язва желудка или 12-перстной кишки	Перфорация, прооперированная в течение 24 часов после возникновения
Травматическая перфорация тонкой кишки	Перфорация, прооперированная в течение 24 часов после возникновения

Если при исследовании с окраской по Граму выявлено преобладание грам-положительных кокков, что может свидетельствовать о том, что одним из важных инфицирующих возбудителей в очаге инфекции могут быть энтерококки или другие фекальные стрептококки, клиницист должен принять во внимание необходимость назначения антибиотиков, эффективных против энтерококков [12]. Существуют споры в отношении уместного подхода к антибактериальной терапии, направленной против энтерококков. Некоторые специалисты полагают, что специфическое против-энтерококковое лечение следует назначать только если энтерококк является единственным выявленным микроорганизмом, либо при наличии бактериемии. Если при исследовании мазка с окраской по Граму обнаружены грам-отрицательные бациллы, безуспешность попыток выявить факультативные или облигатные анаэробы в посевах не избавляет от необходимости продолжать применение антимикробных препаратов, эффективных в отношении как одних, так и других названных возбудителей. При выборе препаратов для первоначальной эмпирической терапии следует руководствоваться местной или региональной картиной чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [13,14].

#### Обоснование выбора антибактериальных препаратов

Результаты исследований in vitro, особенно исследований чувствительности микробов к антибиотикам, имеют важное

прогностическое значение в отношении чувствительности in vivo. Хотя существуют различные методы исследования чувствительности, для исследования бактерий, выделенных из очагов внутрибрюшных инфекций, за исключением редких обстоятельств, применимы методы дисков и автоматизированные методы. В таблице 3 представлена чувствительность in vitro важных возбудителей к часто применяемым при внутрибрюшных инфекциях антибиотикам.

Сочетание результатов исследований in vitro, исследований на животных, и клинических исследований привело к широкому распространению признания необходимости проведения эмпирической антибактериальной терапии, направленной против *Escherichia coli* и других часто встречающихся членов семейства *Enterobacteriaceae*, и *Bacteroides fragilis* [9,15,16]. *Bacteroides fragilis* и *E.coli* - возбудители, наиболее часто обнаруживаемые при внутрибрюшных инфекциях, и с наибольшей вероятностью могут вызвать бактериемию при абдоминальном сепсисе, что лишнее характеризует их патогенность [17].

Наличие данных, поддерживающих необходимость расширения терапии для покрытия возбудителей помимо факультативных и облигатных анаэробов, таких как *E.coli* и *B.fragilis*, более противоречиво. Первоначальное эмпирическое покрытие *Pseudomo-*

*nas aeruginosa* сопровождается снижением вероятности персистенции или рецидивирования абдоминальной инфекции, если этот микроорганизм в последующем выявляется в посевах из очага инфекции [18]. В других исследованиях, в которых применялись препараты, не эффективные в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, не было выявлено высокой частоты неэффективности лечения при наличии этого микроорганизма [19].

**Схемы противомикробного лечения**

Представленные в этом руководстве положения основаны на различных факторах. К их числу относятся результаты исследований in vitro, экспериментов на животных, клинических исследований с документированной эффективностью, и некоторых теоретических умозаключениях на основании фармакокинетики, механизмов действия и профилей безопасности.

**Не рекомендованы:**

Следующие препараты не следует использовать в качестве средств эмпирической терапии, кроме как в комбинациях с приемлемыми препаратами, перечисленными далее, из-за неадекватного покрытия спектра аэробных и анаэробных возбудителей: цефазолин и другие цефалоспорины первого поколения, пенициллин, клоксациллин и другие антистафилококковые пенициллины, ампициллин, эритромицин, ванкомицин.

Таблица 3.

**Чувствительность распространенных возбудителей к противомикробным парентеральным антибиотикам, применяемым при внутрибрюшных инфекционных процессах**

	Факультативные микроорганизмы и аэробы			Облигатные анаэробы		
	Грам-отрицательные бациллы	Грам-положительные кокки		Грам-отрицательные бациллы	Грам-положительные бациллы	Грам-положительные кокки
		Энтерококки	Другие виды стрептококков			
Пенициллин	0	++	+++	+	+++	+++
Ампициллин	+	+++	+++	+	+++	+++
Пиперациллин	+++	+++	+++	++	+++	+++
Тикарциллин <sup>1</sup>	++	++	+++	++	++	++
Цефазолин <sup>2</sup>	++	0	+++	+	+++	+++
Цефамандол <sup>3</sup>	++	0	+++	+	++	+++
Цефокситин <sup>4</sup>	++	0	++	++	+++	+++
Цефотаксим <sup>5</sup>	+++	0	++	+	++	+++
Имипенем	+++	++	+++	+++	+++	+++
Азтреонам	+++	0	0	0	0	0
Аминогликозиды <sup>5</sup>	+++	0	0	0	0	0
Клиндамицин	0	0	++	+++	+++	+++
Метронидазол	0	0	0	+++	+++	+++
Сочетание ингибитора бета-лактамазы с бета-лактамом						
Ампициллин-сульбактам	++	+++	+++	+++	+++	+++
Тикарциллин-клавулановая кислота	++	++	+++	+++	+++	+++

"0" - отсутствие или слабая активность; "+" - некоторая активность; "++" - умеренная или хорошая активность; "+++ - отличная активность

<sup>1</sup> Азлюциллин, мезлоциллин, карбенициллин имеют сходный спектр

<sup>2</sup> Включая цефалотин, цефапирин, цефрадин

<sup>3</sup> Включая цефуросксим, цефонид, цефотиам, цефоранид

<sup>4</sup> Включая цефотетан и цефметазол

<sup>5</sup> Включая гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин

Метронидазол и клиндамицин не следует применять изолированно, поскольку их эффективность в отношении факультативных кишечных возбудителей недостаточна. Следующие препараты не следует использовать изолированно из-за недостаточного покрытия ими анаэробных грам-отрицательных бактерий: аминогликозиды, азтреонем, полимиксин, цефуроксим, цефоницид, цефамандол, цефторанид, цефотиам, цефотаксим, цефтизоксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим.

Из-за неадекватности клинических данных, документирующих эффективность, и обеспокоенности в отношении выработки резистентности, следующие препараты не следует использовать изолированно при эмпирической терапии, несмотря на их относительную безопасность и относительно широкий спектр эффективности *in vitro*: пиперациллин, мезлоциллин, азлоциллин, тикарциллин, карбенициллин.

Некоторые препараты имеют приемлемый спектр активности *in vitro*, но вызывают серьезные побочные эффекты, и поэтому их применение недопустимо. Хлорамфеникол оказывает миелосупрессивное действие и может привести к развитию апластической анемии [20]. Моксалактам не следует использовать из-за его способности вызывать кровотечения [21,22].

У больных, у которых внутрибрюшная инфекция развилась в лечебном учреждении после предшествующей антибиотикотерапии, не следует использовать цефокситин, цефотетан, цефметазол, цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим из-за риска резистентных факультативных грам-отрицательных микроорганизмов. Более новые препараты, такие как хинолоны, не следует использовать, пока не будут получены соответствующие клинические данные.

#### Рекомендованы:

Рекомендованные схемы представлены в таблице 4. Применение аминогликозидов сопровождается наибольшими токсическими эффектами, особенно у пожилых и больных с нарушенной функцией почек, гипотензией, а также высокой накопленной дозой, и требует мониторинга уровня препарата в сыворотке [23-27]. Исходя из стоимости препаратов при госпитальных закупках, некоторые из этих схем могут оказаться предпочтительными перед рекомендованными препаратами, перечисленными ниже. Сочетание пенициллина или ампициллина с аминогликозидом и антианаэробным препаратом рекомендуется только при подозрении на энтерококковую инфекцию, основанном на исследовании мазка, окрашенного по Граму, или в случаях, когда такое сочетание может быть уместным исходя из клинических обстоятельств, например - при сопутствующей энтерококковой бактериемии.

Выбор препаратов для применения у конкретного больного будет зависеть от источника инфекции, тяжести инфекции, возраста больного, степени поражения почек, местных условий снабжения лекарственными препаратами.

Таблица 4.

#### Приемлемые схемы противомикробной терапии

**Единичный препарат**  
"Домашние" (внегоспитальные) инфекции легкой или умеренной тяжести  
Цефокситин  
Цефотетан  
Цефметазол  
Тикарциллин-клавулановая кислота  
Тяжелые инфекции  
Имипенем-циластатин

**Комбинации препаратов**  
Антианаэробный<sup>1</sup> + аминогликозид<sup>2</sup> (молодой больной, отсутствие гипотензии или поражений почек)  
Антианаэробный<sup>1</sup> + цефалоспорин третьего поколения<sup>3</sup>  
Клиндамицин + монобактам<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Клиндамицин или метронидазол

<sup>2</sup> Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин

<sup>3</sup> Цефотаксим или цефтизоксим.

Логической альтернативой являются цефтазидим и цефтриаксон, благодаря сходному спектру и отсутствию побочных эффектов; клинических данных недостаточно

<sup>4</sup> Азтреонем

#### Другие принимаемые во внимание факторы Безопасность

Противомикробные препараты могут вызывать разнообразные побочные эффекты, некоторые из которых независимы от дозы (например, анафилаксия), тогда как другие - более частые - зависят от дозы и продолжительности лечения. Предшествующие соматические заболевания, такие как почечная недостаточность, и тяжесть внутрибрюшной инфекции, проявляющаяся шоком, могут увеличить частоту и тяжесть лекарственных осложнений. К числу распространенных и потенциально опасных побочных эффектов антибактериальных препаратов относятся гиперчувствительность немедленного типа, нефротоксическое действие, ототоксическое действие, коагулопатии, диарея, колит (часто вызванный *Clostridium difficile*) и, возможно, грибковая суперинфекция. Некоторые побочные эффекты, не представляя особой опасности, могут обусловить неприятные ощущения. Другие обуславливают диагностические проблемы, которые могут вынудить к ненужным и даже инвазивным исследованиям для исключения некоторых проблем. Клиницисты должны быть знакомы с побочными эффектами противомикробных препаратов, используемых ими для лечения внутрибрюшных инфекций.

#### Резистентность

Применение противомикробных препаратов может привести к развитию резистентности бактерий, что может проявиться в превращении ранее чувствительных микроорганизмов в резистентные, или в появлении новых микроорганизмов, резистентных к используемым противомикробным препаратам [28,29]. У некоторых больных может развиться внебрюшные нозокомиальные инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами.

Важным фактором, способствующим резистентности бактерий к противомикробным препаратам, является неуместное применение этих препаратов как в лечебных учреждениях, так и в амбулаторных условиях. Следует избегать неразборчивого применения антибиотиков, и лечение должно продолжаться лишь столько, сколько в нем имеется необходимость. Приобретение резистентности во время применения аминогликозидных антибиотиков встречается значительно реже, чем при применении цефалоспоринов и пенициллинов [30]. Лечение пенициллинами последних поколений и цефалоспоринами широкого спектра как препаратами монотерапии может приводить к выработке резистентных штаммов *Pseudomonas* и *Enterobacter* [28]. При выявлении этих возбудителей может быть показано назначение аминогликозидов. Устойчивые к противомикробным препаратам микроорганизмы, в частности грам-отрицательные факультативные бактерии, энтерококки, *Staphylococcus epidermidis*, грибки, чаще встречаются при рецидивах внутрибрюшных инфекций, чем при первом эпизоде заболевания [31].

#### Стоимость

При эквивалентной эффективности, безопасности и вероятности развития резистентности, следует выбирать наиболее дешевые схемы противомикробного лечения. Экономия за счет непосредственной стоимости препаратов может быть сведена на нет дополнительными затратами вследствие неэффективности лечения или развития побочных эффектов.

#### Способы введения препаратов

**Путь введения.** Внутривенное введение препаратов используется для обеспечения гарантированного их поступления в организм больного с гемодинамическими нарушениями. Применение ректального, перорального, внутримышечного путей введения исследуется в настоящее время при завершающих стадиях лечения, и эти пути введения представляются привлекательными исходя из их низкой стоимости. Внутрибрюшинные вливания противомикробных препаратов во время или после операции остаются спорными, и нет явных доказательств выгоды их применения [32].

**Доза и интервал.** При определении дозы и интервала между введениями следует руководствоваться рекомендациями фирмы-изготовителя, изложенными на листовке-вкладыше. Наиболее широко применяемые противомикробные препараты проникают в брюшинную жидкость, и степень проникновения связана с концентрацией в плазме. Для описания активности данного антибиотика в отношении конкретного микроорганизма обычно используется минимальная ингибирующая концентрация. При

выполнении этого теста определяется концентрация антибиотика, необходимая для предотвращения роста бактерий, выраженная в микрограммах на миллилитр. Недавнее исследование показало, что эффективность цефалоспоринов, пенициллинов и других антибиотиков, оказывающих действие на клеточную стенку, не зависит от пиковой концентрации антибиотика в сыворотке, но определяется в большей степени продолжительностью времени, когда концентрация антибиотика в сыворотке превышает минимальную ингибирующую концентрацию данного препарата для данного возбудителя [33,34]. Это поддерживает применение невысоких доз, но через непродолжительные интервалы. Благодаря относительной безопасности этих препаратов, концентрации в сыворотке обычно в несколько раз превышают минимальные ингибирующие концентрации для важных микроорганизмов. Определение минимальных ингибирующих концентраций не имеет значения в определении выбора антибиотиков для больных, не реагирующих на лечение таким образом, как это ожидалось.

Эффективность лечения аминогликозидами связана с быстрым достижением пиковых концентраций в сыворотке, в 4-8 раз превышающих минимальную ингибирующую концентрацию [35]. Без мониторинга уровня в сыворотке, у больных чаще отмечаются субтерапевтические уровни, чем токсические [36]. Современные рекомендации о дозировках аминогликозидов включают первоначальную дозу 2 мг/кг для гентамицина, тобрамицина, нетилмицина, и 20 мг/кг для амикацина, и интервал между введениями 12 часов [30]. Мониторинг уровня аминогликозидов в сыворотке необходим для обеспечения поддержания терапевтических пиковых уровней нетоксичных минимальных уровней перед очередным введением препарата. Определение пикового и минимального уровня аминогликозида необходимо выполнять при первом или втором введении, и в соответствии с полученными результатами внести коррективы в дозировку и периодичность введения. Получившая широкое распространение практика первоначального назначения низких доз с последующим их повышением приводит к значительному отсрочиванию достижения терапевтических уровней и сопровождается высокой частотой безуспешности лечения [11,37].

**Продолжительность.** При генерализованном перитоните и локализованном абсцессе в брюшной полости противомикробные препараты обычно вводят в течение 5-7 дней. При обеих категориях инфекционного процесса, введение противомикробных препаратов следует продолжать до нормализации температуры и показателей общего анализа крови. Прекращение введения противомикробных препаратов при сохранении у больного лихорадки и лейкоцитоза сопровождается высоким риском рецидивирования или персистенции внутрибрюшной инфекции [38,39]. Если в течение 4 дней лечения не достигнуто очевидное клиническое улучшение, или если лихорадка либо лейкоцитоз сохраняются после 5 дней лечения, следует заподозрить недrenированный или неадекватно леченный очаг внутрибрюшной инфекции.

#### Вопросы, заслуживающие особого внимания

##### Аппендицит

Принципы и рекомендации к выбору противомикробных препаратов при гангренозном или перфоративном аппендиците и периаппендикулярном абсцессе - такие же, как изложено выше. Продолжительность лечения может быть короче при раннем остром или остром гнойном аппендиците. В этих обстоятельствах антибактериальное лечение носит профилактический характер, и должно быть начато до начала операции, чтобы защитить операционную рану от инфицирования. Если аппендикс оказался нормальным, или воспален, но не перфорирован, - применение препаратов может быть прекращено. Если при операции обнаружен гангренозный или перфоративный аппендицит, - противомикробное лечение следует продолжать до достижения клинического улучшения состояния больного, нормализации температуры и снижения числа лейкоцитов ниже  $12 \times 10^9/\text{л}$ .

Некоторые инфекции, в том числе дивертикулит без образования абсцесса, поздний аппендицит, можно лечить без операции. В таких случаях госпитализированному больному можно назначить описанную выше терапию. При достижении улучшения клинического состояния, или если лечение больного проводится вне стационара, - может быть использована пероральная терапия сочетанием препаратов, эффективных в отношении *E.coli* и *V.fragilis*. Соответствующий спектр в условиях *in vitro* обеспечивают

амоксциллин с клавулановой кислотой, сульфаметоксазол-триметоприм с метронидазолом, или хинолон с метронидазолом, хотя опубликованных данных о результатах такой терапии нет.

#### Септические осложнения острого панкреатита

Острый панкреатит сам по себе может имитировать инфекционный процесс с такими проявлениями, как боль в животе, напряженность брюшной стенки, лихорадка, лейкоцитоз. Однако, профилактическое применение антимикробных препаратов при неинфицированном остром панкреатите не рекомендовано. Чрезкожная аспирация под контролем компьютерной томографии - надежный и безопасный метод дифференцирования инфицированного и неинфицированного панкреатита. Наличие бактерий в окрашенном по Граму мазке или в посевах аспирата материала свидетельствует о наличии инфекционного процесса.

Постановка диагноза панкреатита или перипанкреатического инфекционного процесса сопровождается либо наличием некроза ткани, что требует хирургической очистки, либо накоплением жидкости, что требует дренирования. В этих обстоятельствах противомикробное лечение следует проводить, как описано выше, и продолжать до клинического улучшения с нормализацией температуры и числа лейкоцитов в крови. Существует риск появления резистентных микроорганизмов, поэтому следует выполнять посева при каждой повторной операции. При назначении лечения следует руководствоваться результатами этих посевов. Первоначальный выбор антибиотиков должен основываться на результатах исследования мазка, окрашенного по Граму, и посева инфицированной ткани или жидкости, полученных при операции или аспирации. Первоначальное эмпирическое прикрытие, как и при других типах внутрибрюшной инфекции, должно быть направлено в отношении *E.coli* и других аэробов, а также *V.fragilis* и других анаэробов.

#### Грибковый перитонит

В инфицированной перитонеальной жидкости могут быть обнаружены *Candida*. Если грибковая флора выделена при первой операции по поводу «домашнего» (внегоспитального) внутрибрюшного септического процесса, лечение амфотерицином В не рекомендовано. У больных, недавно получавших иммуносупрессивное лечение, например стероиды или антинеоплатические препараты, или у больных с рецидивирующей внутрибрюшной инфекцией, при выявлении в посевах из брюшной полости *Candida* имеется существенный риск прогрессирования грибковой инфекции, и применение амфотерицина В улучшает исход [40,41].

#### Третичный или рецидивирующий перитонит

У больных с рецидивирующим или персистирующим внутрибрюшным инфекционным процессом инфицирующие бактерии могут быть резистентны к противомикробным препаратам, использовавшимся при первоначальном эмпирическом лечении [31,42]. Лечение должно быть индивидуализированным, основывающимся на предыдущих результатах микробиологических исследований и местном характере чувствительности возбудителей к противомикробным препаратам. Препаратами выбора при выявлении любых факультативных грам-отрицательных микроорганизмов могут быть аминогликозиды.

#### Безуспешность лечения

Если внутрибрюшной инфекционный процесс сохраняется, обычной причиной его является очаг инфекции, требующий дренирования. О безуспешности лечения можно заподозрить при отсутствии разрешения лихорадки, лейкоцитоза, и кишечной непроходимости к 3-4 дню после операции. Различные внебрюшные инфекционные процессы и неинфекционные процессы, такие как тромбофлебит и лекарственная лихорадка, могут имитировать клинические признаки персистирующего или рецидивирующего внутрибрюшного инфекционного процесса. Персистирующий или рецидивирующий процесс требуют тщательного обследования и поиска дренируемого очага инфекции в брюшной полости, в частности применения неинвазивных визуализационных исследований - таких как компьютерная томография или ультразвуковое обследование. Если при первоначальном обследовании были выявлены один или более видов микроорганизмов, не чувствительных к назначенным антибиотикам, показана смена противомикробного лечения, обеспечивающая покрытие чувствительности. Однако, смена антибиотиков редко влияет на разрешение персистирующего или рецидивирующего внутрибрюшного септического процесса.



## Список литературы

1. Pilchner WD, Muchder DM. Critical importance of early diagnosis and treatment of intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1982; 117: 328-333
2. Meakins JL, Solomkin JS, Allo MD, Dellinger EP, Howard RJ, Simmons RL. A proposed classification of intra-abdominal infections: stratification of etiology and risk for future therapeutic trials. *Arch Surg* 1984; 119: 1372-1378
3. Solomkin JS, Dellinger EP, Christow NV, Mason AD Jr. Design and conduct of antibiotic trials: a report of the Scientific Studies Committee of the surgical Infection Society. *Arch Surg* 1987; 122: 158-164
4. Nichols RL, Smith JW, Klein DB, et al. Risk of infection after penetrating abdominal trauma. *N Engl J Med* 1984; 311: 1065-1070
5. Oreskovich MR, Dellinger EP, Lennard ES, Wertz M, Carrico CJ, Minshew BH. Duration of preventive antibiotic administration for penetrating abdominal trauma. *Arch Surg* 1982; 117: 200-205
6. Dellinger EP, Wertz MJ, Lennard ES, Oreskovich MR. Efficacy of short-course antibiotic prophylaxis after penetrating intestinal injury: a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1986; 121: 23-30
7. Muller EL, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 285-292
8. Boey J, Wong J, Ong G. Bacteria and septic complications in patients with perforated duodenal ulcers. *Am J Surg* 1982; 143: 635-639
9. Lau WY, Fan ST, Yiu TF, Poon GP, Wong SH. Prophylaxis of postappendectomy sepsis by metronidazole and cefotaxime: a randomized, prospective and double blind trial. *Br J Surg* 1983; 70: 670-672
10. Heseltine PNR, Yellin AE, Appleman MD, et al. Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures. *J Infect Dis* 1983; 148: 322-329
11. Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV, Busutti RW. Results of multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990; 212: 581-591
12. Barie PS, Christou NV, Dellinger EP, Rout WR, Stone HH, Waymack JP. Pathogenicity of the enterococcus in surgical infections. *Ann Surg* 1990; 212: 155-159
13. Thornsberry C. Review of in vitro activity of third-generation cephalosporins and other newer beta-lactam antibiotics against clinically important bacteria. *Am J Med* 1985; 79: 14-20
14. Cornick NA, Cuchural GJ Jr, Snyderman DR, et al. The antimicrobial susceptibility patterns of the *Bacteroides fragilis* group in the United States, 1987. *J Antimicrob Chemother*. 1990; 25: 1011-1019
15. Bartlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL. A review: lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1978; 113: 853-857
16. Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Nichols RL, Ochi S. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of a prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg* 1977; 186: 251-259
17. Lorber B, Swenson RM. The bacteriology of intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 1975; 55: 1349-1354
18. Yellin AE, Heseltine PN, Berne TV, Appleman MD, Gill MA, Riggio CE, Chenella FC. The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 303-307
19. Malangoni MA, Condon RE, Spiegel CA. Treatment of intra-abdominal infections is appropriate with single-agent or combination antibiotic therapy. *Surgery* 1985; 98: 648-655
20. Standiford HC. Tetracyclines and chloramphenicol. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc.; 1985: 206-216
21. Uchida K, Kakushi H, Shike T. Effect of latamoxef (moxalactam) and its related compounds on platelet aggregation in vitro: structure activity relationship. *Thromb Res* 1987; 47: 215-222
22. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1986; 105: 924-931
23. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-357
24. Wilson SE. Aminoglycosides: assessing the potential for nephrotoxicity. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171 (suppl 1): 24-30
25. Bernstein JM, Erk SD. Choice of antibiotics, pharmacokinetics and dose adjustments in acute and chronic renal failure. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1059-1076
26. Kacew S, Bergeron MG. Pathogenic factors in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 51: 241-259
27. Meyers BR, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterials; drugs in the elderly: implications for selection and dosage. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 385-395
28. Sanders WE Jr, Sanders CC. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 830-838
29. Bauernfeld A, Hort G, Monch V. Changes in microbial ecology by therapeutic use of aminoglycosides. *Scand J Infect Dis* 1986; 49 (suppl): 106-114
30. Ho JL, Barza M. Role of aminoglycoside antibiotics in the treatment of intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 485-491
31. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986; 29: 248-250
32. Schein M, Saadia R, Decker G. Intraoperative peritoneal lavage. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 187-195
33. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989; 159: 281-292
34. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988; 158: 831-847
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-99
36. Li SC, Ioannides Demos LL, Spicer WJ, et al. Prospective audit of aminoglycoside usage in a general hospital with assessments of clinical processes and adverse clinical outcomes. *Med J Aust* 1989; 151: 224-232
37. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77: 657-662
38. Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implication of leukocytosis and fever for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 19982; 195: 19-24
39. Lennard ES, Minshew BH, Dellinger EP, Wertz M. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1980; 115: 918-921
40. Solomkin JS, Flohr A, Simmons RL. Candida infections in surgical patients: dose requirements and toxicity of amphotericin B. *Ann Surg* 1982; 195: 177-185
41. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PC, Simmons RL. The role of Candida in intra-peritoneal infections. *Surgery* 1980; 88: 524-530
42. Walsh GL, Chiasson P, Hedderich G, Wexler MJ, Meakins JL. The open abdomen: the Marlex mesh and zipper technique

См. комментарий на следующей странице!

**Комментарий**

Эта хорошо продуманная статья представляет обоснованные рекомендации в отношении выбора среди существующих в избытке антибиотиков, доступных в настоящее время для лечения больных с инфекционными процессами в брюшной полости. Она содержит также важные положения о вопросе, ранее спорном, но теперь не обсуждаемом: для достижения успеха в лечении спектр выбранных антибиотиков должен покрывать как аэробы, так и анаэробы.

Лечение внутрибрюшных инфекционных процессов затрагивает некоторые все еще противоречивые вопросы, в отношении которых существуют различные мнения. Хотя я возглавлял Исполнительный комитет Общества по хирургическим инфекциям в то время, когда общество одобрило эту статью, здесь содержатся некоторые положения, с которыми я вынужден не согласиться. Но сначала я хочу обратить внимание читателей на то, что эта статья представляет собой очень основательные рекомендации, следование которым поможет в лечении больных с внутрибрюшными инфекционными процессами. Заявив это, хочу проиллюстрировать природу своих возражений, обсудив два важных аспекта: роль *Enterococcus* в развитии внутрибрюшных инфекционных процессов, и явные различия в эффективности против *E.coli* между различными сочетаниями антибиотиков и ингибиторов  $\beta$ -лактамазы.

Патогенетическая роль *Enterococcus* в полимикробном внутрибрюшном инфекционном процессе, проигнорированная в этой статье, остается предметом противоречий. Противоречия возникают из-за того, что *Enterococcus* не является грозным возбудителем; он характеризуется относительно слабой способностью к внедрению и персистенции в тканях. Энтерококки, в отличие от других грам-положительных возбудителей, не вырабатывают токсины или разрушительные ферменты, и не обладают способностью вытеснять другие возбудители из своего окружения, свойственную, например, *E.coli*. Энтерококки, скорее, являются «выживающими» возбудителями, персистирующими часто потому, что широко резистентны ко многим антибиотикам.

При рассмотрении патогенетической роли *Enterococcus*, важно различать мономикробные и полимикробные инфекции. При мономикробных процессах, таких как бактериальный эндокардит, при котором *Enterococcus* является единственным выявляемым микроорганизмом, очевидно, что он является возбудителем и требует первичного лечения. Однако, в контексте инфекционных процессов в брюшной полости, полимикробных по своей природе, *Enterococcus* является одним из многих присутствующих микроорганизмов, и редко является основным или первичным возбудителем. И все же, энтерококки персистируют при безуспешности лечения. Если подобное клиническое течение предсказуемо, как например у иммунокомпрометированных

больных, то представляется обоснованным покрытие энтерококка как часть первоначальной терапии. Но у большинства больных нет необходимости в том, чтобы противомикробное лечение при внутрибрюшном инфекционном процессе покрывало энтерококки, как нет необходимости в анти-энтерококковом покрытии и при выявлении энтерококков в посевах из брюшной полости у больного, эмпирическое лечение которого оказалось успешным [1].

Моя вторая «придирка» затрагивает рекомендацию о предпочтительности применения тикарциллина с клавулановой кислотой перед применением ампициллина с сульбактамом, основывающуюся на кажущейся резистентности некоторых штаммов *E.coli* к ампициллину с сульбактамом. Становится все более очевидным, что различия чувствительности колиформной флоры к этим препаратам зависят от лабораторных методов, используемых для определения чувствительности и резистентности. Диски, используемые для определения эффективности этих антибиотиков, не идентичны: диск «тикарциллин-клавуланат» содержит 75 мкг тикарциллина, тогда как диск «ампициллин-сульбактам» - 10 мкг ампициллина. Различия функциональной концентрации антибиотиков может сказываться на результатах определения кажущейся чувствительности (ложная резистентность) при сравнении эффективности двух комбинаций препаратов. Если пренебречь «искусственным» недостатком эффективности против колиформной флоры, ампициллин-сульбактам теоретически предпочтителен, поскольку он более активен против стафилококков, и сульбактам является активным антибиотиком (хотя и слабым) и в отличие от клавулановой кислоты не конкурирует за участки связывания с пенициллинами. Фактически, оба препарата одинаково эффективны в лечении абдоминальных инфекций, и различия между ними клинически несут незначительный характер. Поэтому я считаю уместным внести дополнения в информацию, содержащуюся в таблице 3, и расширить рекомендации, содержащиеся в таблице 4. Мои комментарии предназначены, главным образом, для того, чтобы читатель помнил, что, как и в большинстве других клинических ситуаций, не все установлено однозначно. Оптимальные подходы к лечению будут изменяться по мере того, как будет появляться новая информация о патогенезе бактериальных процессов и эффективности антибиотиков. По-прежнему важно, чтобы врачи оставались в курсе новой информации, доступной из литературы. Эта статья Общества по хирургическим инфекциям представляет серьезное основание для построения наших представлений и знаний в будущем.

R.E.Codon

**Литература**

1. Barie PS, Christow NV, Dellinger EP, Rout WR, Stone HH, Waymack JP. Pathogenicity of the *Enterococcus* in surgical infections. *Ann Surg.* 1990; 212: 155-159

## ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТОКСИНОВ НА КЛЕТКУ

Русский медицинский журнал, 1999, т. 7, №6

Многие тяжелейшие клинические проявления бактериальных инфекций обусловлены синтезом высокоактивных химических веществ, называемых бактериальными токсинами. В частности, 2 кг токсина *Clostridium botulinum* достаточно для уничтожения населения всего земного шара.

Бактериальные токсины подразделяются на два больших класса: **эндотоксины** и **экзотоксины** (табл. 1). Действие экзотоксинов можно сравнить с полетом стрелы, всегда поражающей мишень в одну точку. Действие эндотоксина напоминает эффект отбрасывания камня в воду; волны расходятся во все стороны. Эндотоксин вызывает множество функциональных нарушений вследствие продукции большого количества медиаторов.

**Экзотоксины**

Механизмы действия экзотоксинов. Попадая в клетку путем эндоцитоза, экзотоксины далее ведут себя как:

- **фермент:** наиболее распространенный вариант - необратимая трансформация аденозин 5'-дифосфата путем присоединения рибозных групп с образованием какого-либо неполноценного внутриклеточного протеина (токсины холеры, дифтерии);
- **литический фермент:** растворяет цитоплазматическую мембрану (в результате действия  $\alpha$ -токсина *Clostridium perfringens* развивается газовая гангрена);
- **ингибитор нейротрансмиттеров** (токсин *Clostridium botulinum* блокирует синаптическую передачу на уровне мотонейронов).

**Некоторые примеры действия экзотоксинов**

Токсины, трансформирующие внутриклеточные белки присоединением рибозных групп

**Токсин холерного вибриона.** Унеся тысячи жизней, холера продолжает оставаться опасным заболеванием и в наше время. Холера начинается внезапно, основным симптом - профузный понос, до 11 - 30 л водянистого стула в сутки. Из-за неконтролируемой потери жидкости развивается острая дегидратация и водно-электролитные нарушения. Этот эффект вызван воздействием мощного экзотоксина, в то время как сам вибрион не в состоянии даже проникнуть в ткани и остается на слизистой ЖКТ. Холерный экзотоксин состоит из 2 порций - солитарной А и пентамерной В.

- В-порция необратимо связывается с ганглиозидным рецептором GM1 эпителия тонкой кишки и активизирует его, нарушая работу сигнальной системы клетки. Этот рецептор работает в функциональной паре с аденилатциклазой через стимулирующий протеин G<sub>s</sub>;
- Аденилатциклазная система состоит из трех функциональных частей: 1) рецептора GM1; 2) прикрепленного к цитоплазматической мембране протеина G<sub>s</sub>, который может и связывать гуанозин 5'-трифосфат (ГТФ), и функционировать в качестве ГТФ-азы, являясь, таким образом, молекулярной системой включения/выключения сигнальной трансдукции;

3) аденилат-циклазы, которая конвертирует АТФ в аденозин 3',5'-цикломонофосфат. А-порция холерного токсина блокирует ГТФ-азную функцию G-протеина (присоединением рибозных групп) на уровне эпителия тонкого кишечника, что нарушает синтез цАМФ. В результате повреждаются клетки складчатого и ворсинчатого эпителия.

- В ворсинчатом эпителии цАМФ блокирует поступление воды, ионов натрия и хлора.
- В складчатом эпителии цАМФ обеспечивает выведение воды, а также ионов натрия, хлора и бикарбоната.

Оба механизма обуславливают потерю воды и электролитов при холере. Аналогичным образом действует теплочувствительный токсин кишечной палочки, а также протеин ротавируса, который является причиной миллионов случаев заболевания диареей и 800 - 900 тыс летальных исходов (в основном среди маленьких детей) ежегодно.

Патологический круг можно разорвать только пероральным и парентеральным возмещением жидкости и электролитов. Пероральная регидратация вполне эффективна, поскольку холерный токсин не блокирует прохождение глюкозы из просвета в стенку кишки, поэтому вода и электролиты могут быть доставлены в клетки кишечного эпителия с помощью глюкозного транспортного механизма.

**Дифтерийный токсин.** Летален для фагоцитов и клеток-мишеней (одной молекулы достаточно, чтобы уничтожить клетку); именно благодаря ему дифтерийная палочка является единственным опасным для жизни представителем всего семейства коринобактерий. Распространяясь с кровотоком по всему организму, дифтерийный токсин поражает многие органы и ткани (сердце, почки, нервную систему), сама же палочка при этом остается в эпителии глотки. Если установлен диагноз дифтерии, показано безотлагательное лечение дифтерийным анатоксином; очень важна профилактика - активная иммунизация дифтерийным токсинидом, который сохраняет иммуногенность при отсутствии токсичности.

Дифтерию вызывают только токсигенные штаммы коринобактерий, остальные штаммы приводят лишь к незначительной боли в горле. Токсигенными коринобактерии делает бактериофаг, который вводит свой ген, отвечающий за производство токсина, в геном коринобактерии. По этому же механизму встроенный в геном бактериофаг обуславливает производство экзотоксинов и палочками *Clostridium botulinum* типов С и D, и С1, Novy, и  $\beta$ -гемолитическим стрептококком.

Дифтерийный токсин состоит из двух порций: одна связывается с рецепторами клеточной мембраны, другая проникает в клетку и необратимо инактивирует протеин, известный как фактор элонгации 2 (EF-2). EF-2 играет ключевую роль в процессе трансляции матричной РНК на клеточных рибосомах; при нарушении механизма синтеза белка в клетке снижается.

Таблица 1

**Характерные особенности экзо- и эндотоксинов**

Особенности	Экзотоксин	Эндотоксин
Секреция живым микроорганизмом	Да	Нет
Является структурным компонентом микроорганизма, часто высвобождается после его гибели	Нет	Да
Химическая структура	Белок	Липополисахарид
Иммуногенность	Да	Слабая, если имеется
Может быть превращен в токсин (т.е. лишен токсических свойств при сохранении иммуногенных)	Да	Нет
Устойчивость к высокой температуре	Низкая	Высокая
Биохимическая мишень	Внутриклеточный процесс, компонент мембраны, или нейротрансмиттер	Несколько типов клеток и воспалительная каскадная белковая система плазмы

Токсины, повреждающие клеточную мембрану по ферментно-литическому механизму:

- альфа-токсин кластридий газовой гангрены;
- гемолизины золотистого стрептококка;
- гемолизины гноеродного стрептококка.

Прообразом механизма является  $\alpha$ -токсин гангренозной палочки: его молекула действует как лецитиназа, повреждающая фосфолипиды клеточной мембраны. Кластридии - спороформирующие бактерии - являются облигатными анаэробами, поэтому они размножаются в глубоких ранах, девитализированных тканях.

Присутствие лецитиназы в гангренозных тканях выявляют с помощью реакции Наглера: при посеве материала в агар с куриным желтком через некоторое время появляется опалесцирующее диффузионное кольцо.

**Эндотоксины**

Роль эндотоксинов наиболее демонстративна в патогенезе септического шока (табл. 2). Эндотоксин (или липополисахарид) является обычным структурным компонентом клеток многих грамотрицательных бактерий. Эндотоксин состоит из белка (А), являющегося токсической порцией молекулы, связанной с липополисахаридным комплексом. Большинство бактериальных экзотоксинов белковой природы реализуют «свой потенциал», либо вмешиваясь в какой-то биохимический процесс в клетке-мишени (холерный экзотоксин), либо взаимодействуя с компонентом

мембраны ( $\alpha$ -токсин гангренозной палочки) или нейротрансмиттером (ботулинический или столбнячный токсины). Эндотоксин же действует совершенно иначе. При определенных обстоятельствах он оказывает прямое повреждающее действие на клетки эндотелия, но основным механизмом является взаимодействие со специфическими видами клеток и каскадными системами плазменных белков, в результате чего высвобождается множество промежуточных активных продуктов. Некоторые из них обладают сосудорасширяющим действием и, следовательно, вызывают гипотензию; другие участвуют в патогенезе ДВС-синдрома.

*Взаимодействие эндотоксинов и синтез цитокинов.* Вещества, образующиеся в результате взаимодействия эндотоксинов с клетками и каскадными системами плазменных белков, способствуют высвобождению:

- цитокинов, таких как фактор некроза опухолей 1 $\alpha$ , интерлейкинов IL-1 и IL-6, интерферона INF $\gamma$ ;
- окиси азота (NO);
- продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, таких как простагландины, лейкотриены и тромбоцит-активирующие факторы.

Из всех эндотоксинов наиболее значима роль фактора некроза опухолей-TNF- $\alpha$ : в очищенном виде в эксперименте он «репродуцирует» большинство симптомов септического шока. Интерлейкин-1 и  $\gamma$ -интерферон действуют синергично с TNF- $\alpha$ .

Таблица 2.

Роль эндотоксинов в патогенезе септического шока

токсина	Высвобождаемые вещества	Патофизиологическое действие	Клинические проявления
Макрофаги	Интерлейкин-1 Фактор некроза опухолей - альфа Интерферон-гамма Интерлейкин-6 Индукцибельное высвобождение NO Синтез NO	Активация фагоцитов, высвобождение простагландинов в гипоталамусе, разрегулиция всех воспалительных реакций NO-индуцированная вазодилатация	Лихорадка, головокружение, повышение проницаемости капилляров, особенно в легких
Комплемент	C3a C5a	Вазодилатация, повышенная проницаемость капилляров, активация фагоцитов	Гипотензия, геморрагический синдром
Тромбоциты	Тромбоцит-активирующий фактор Тромбоксан A2 Тромбоцитарный фактор -3	Разрегулировка воспалительного процесса; агрегация тромбоцитов; прокоагулянтный эффект	Вазодилатация, вызывающая гипотензию; внутрисосудистое свертывание (синдром ДВС)
Нейтрофилы	Катионовые протеины Калликреин Лизосомальные энзимы	Дегрануляция тучных клеток; синтез кинина; активация комплемента	Артериальная гипотензия; повышенная проницаемость капилляров
Фактор Хагемана	Активация кининовой системы Активация тромбобразующих и фибринолитических механизмов	Высвобождение калликреина и кининов; усиленное потребление фибриногена	Внутрисосудистое свертывание (синдром ДВС); геморрагии как результат повышенного потребления фибриногена; артериальная гипотензия

**ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА В  
ХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ  
ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ ШИРОКОГО СПЕКТРА  
В ТЕЧЕНИЕ 72 ЧАСОВ НЕ ПРИВОДИТ К ПОЯВЛЕНИЮ  
РЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИЙ**

**Empiric therapy of sepsis in the surgical intensive care  
unit with broad-spectrum antibiotics for 72 hours  
does not lead to the emergence of resistant bacteria.**

N.Namias, S.Harvill, S.Ball, M.G.McKenney, J.P.Salomone,  
D.Sleeman, J.M.Civetta

*The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care,*  
1998, v. 45, №5, pp. 887-891

**Обоснование:** При подозрении на сепсис мы применяем имипенем/циластатин и гентамицин в течение 72 часов до получения результатов микробиологических исследований. Мы намеревались определить, приводит ли такая практика к выработке резистентности у бактерий.

**Методы:** Анализ проспективно собранных данных, рассматривающих применение имипенема/циластатина и гентамицина на протяжении первых и последних 7 месяцев 19-месячного периода исследования (1 октября 1995 г. - 30 апреля 1997 г.)

**Результаты:** Чувствительность микроорганизмов к имипенем-циластатину составляла 76% в первоначальном периоде, и 80% в завершающем периоде исследования ( $p=0,42$ ). *Pseudomonas aeruginosa* оказались более чувствительными в завершающем периоде исследования (88% по сравнению с 62%,  $p=0,007$ ). На протяжении исследования не отмечено выработки резистентности к гентамицину (30% в начальном периоде, 21% в завершающем периоде исследования,  $p=0,02$ ) и исследованным цефалоспорином (цефокситин 52% и 61%,  $p=0,35$ ; цефтазидим 26% и 23%,  $p=0,76$ ), частота развития фунгемии была одинаковой в начальном и завершающем периодах исследования (4 из 467 и 3 из 599 поступивших больных,  $p=0,48$ )

**Заключение:** Данный протокол лечения не приводил к выработке резистентности у бактерий

**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ СРЕДИ ГРАМ-  
ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ  
В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ:  
РЕЗУЛЬТАТЫ 6-ЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА ПОСЕВОВ  
ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕСТ ОРГАНИЗМА**

**Antibiotic resistance among gram-negative nosocomial  
pathogens in the intensive care unit: results of 5-year  
body-site monitoring**

B.Barsic, I.Beus, E.Marton, J.Himbele, N.Kuzmanovic,  
D.Bejuk, A.Boras, I.Klinar

*Clinical Therapeutics, 1997, v. 19, №4, pp. 691-699*

Представлены результаты 6-летнего мониторинга посевов из различных мест организма больных в отделении интенсивной терапии, и антимикробной резистентности грам-отрицательных возбудителей. Исследование включало 622 больных. Были исследованы 635 выделенных микроорганизмов - возбудителей нозокомиального сепсиса, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей. Преобладающими возбудителями оказались грам-отрицательные бактерии, являвшиеся причиной 65% случаев сепсиса, 78,7% случаев пневмонии, 70,2% случаев инфекций мочевыводящих путей. Грам-отрицательные возбудители (454) были высоко резистентны к антимикробным препаратам, широко используемым в отделении интенсивной терапии, за исключением имипенема. Резистентность составляла 1,1% среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей; 6,7% среди возбудителей, выявленных при сепсисе; 13,6% среди возбудителей, выявленных при пневмонии. *Klebsiella pneumoniae*, выявляемая при пневмонии и сепсисе, гораздо реже была резистентна к ципрофлоксацину, чем возбудители, выявленные из мочи (22,8% и 13,9% соответственно, по сравнению с 44,4%). *Pseudomonas aeruginosa*, вызвавшая пневмонию, была менее резистентна к цефтазидиму, чем те ее штаммы, которые были выявлены при сепсисе или инфекциях мочевыводящих путей (35,7% по сравнению с 51,3% и 51,5% соответственно). *Acinetobacter calcoaceticus* при инфекциях мочевыводящих путей были гораздо чаще резистентны к нетилмицину, чем ее штаммы, выявленные у больных с сепсисом и пневмонией (83,3% по сравнению с 40,3% и 42,6% соответственно). Исследование подтвердило, что в дополнение к фокусированному микробиологическому контролю, мониторинг посевов из различных мест организма может предоставить уникальную информацию о возбудителях. Результаты свидетельствуют, что антимикробная резистентность среди нозокомиальных возбудителей зависит от локализации очага инфекции и выявленного возбудителя.

**ВЛИЯНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО  
ЛАВАЖА НА ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОД ПРИ  
ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ИСКУССТВЕННОЙ  
ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ЛЕГКИХ**

**Impact of BAL data on the therapy and outcome  
of ventilator-associated pneumonia**

C.M.Luna, P.Vujacich, M.S.Niederman, C.Vay,  
C.Gherardi, J.Matera, E.C.Jolly

*Chest 1997; 111: 676-85*

**Цели исследования:** установить влияние результатов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на выбор антибиотиков и исходы у больных с пневмонией, вызванной искусственной вентиляцией легких. **Структура исследования:** Проспективное наблюдение и бронхоскопия с БАЛ, выполненная в пределах 24 часов после установления клинического диагноза нового эпизода госпитальной пневмонии или прогрессирования имевшего место эпизода нозокомиальной пневмонии (НП)

**Учреждение:** 15-коечное отделение хирургической и соматической интенсивной терапии

**Больные:** 132 больных, госпитализированных более чем на 72 часа, которым проводилась искусственная вентиляция легких, и у которых появились новые или прогрессировали имевшиеся инфильтраты в легких, а также имелись не менее 3 клинических критериев пневмонии, вызванной проведением искусственной вентиляции легких: ненормальная температура ( $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<35^{\circ}\text{C}$ ), ненормальное число лейкоцитов ( $>10^4/000$  в мкл или  $<3^4/000$  в мкл), гнойное отделяемое из бронхов.

**Вмешательства:** Бронхоскопия с БАЛ в пределах 24 суток после установления клинического диагноза пневмонии, вызванной искусственной вентиляцией легких, или прогрессирования инфильтрата вследствие пневмонии, вызванной искусственной вентиляцией легких, или НП. Все больные получали антибиотики: 107 начали получать их до бронхоскопии, 25 - сразу после бронхоскопии.

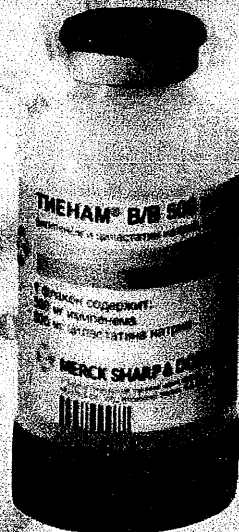
**Результаты:** 65 из 132 больных были БАЛ-положительны (БАЛ(+)), соответствия микробиологическому определению пневмонии, вызванной ИВЛ ( $>10^4$  колониеобразующих единиц в мл), а 67 - БАЛ-отрицательны (БАЛ(-)). Среди БАЛ(+) больных большее число (38/65) соответствовало всем трем критериям пневмонии, вызванной искусственной вентиляцией легких, чем среди БАЛ(-) (24/67) ( $p<0,05$ ). В группе БАЛ(+) 50 больных начали получать антибиотики до бронхоскопии, и если эта эмпирическая терапия оказалась адекватной ( $n=16$ ), согласно результатам БАЛ, то смертность составляла 38%, при неадекватности же первоначальной терапии ( $n=34$ ) смертность составила 91% ( $p<0,001$ ), а при непроведении терапии ( $n=15$ ) смертность составляла 60%. Если после проведения бронхоскопии в терапию вносились изменения, - больше больных ( $n=42$ ) получали адекватную терапию, но смертность в этой группе была сравнима со смертностью среди больных, продолжавших получать неадекватную терапию ( $n=23$ ). Среди 65 БАЛ(+) больных 46 умерли, из них 23 - в первые 48 часов после бронхоскопии, до получения результатов БАЛ. После получения результатов БАЛ 37 из 42 оставшихся в живых больных получали адекватную терапию, но смертность среди них была сравнима со смертностью среди больных, продолжавших получать неадекватную терапию.

**Заключения:** Больные, в отношении которых имеется существенное клиническое подозрение на пневмонию, вызванную ИВЛ, характеризуются высоким уровнем смертности, независимо от того, подтвержден ли клинический диагноз результатами посевов БАЛ. При очень раннем (до выполнения бронхоскопии) назначении адекватной антибиотикотерапии смертность была ниже, если эта терапия оказалась адекватной, по сравнению с неадекватной терапией или отсутствием терапии вообще. Если начало антибиотикотерапии откладывалось до выполнения бронхоскопии или получения результатов БАЛ, смертность оказывалась выше, чем при ее назначении в момент клинической постановки диагноза пневмонии, вызванной ИВЛ. При переходе с неадекватной терапии на адекватную на основании результатов БАЛ смертность была сравнимой с таковой у тех больных, которые продолжали получать неадекватную терапию. Таким образом, даже если бронхоскопия может помочь точному установлению микробной этиологии пневмонии, вызванной ИВЛ, информация становится доступной слишком поздно, чтобы повлиять на лечение.

# Первый карбапенем, выдержавший испытание временем

• БОЛЕЕ 10 ЛЕТ  
КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА

• МИЛЛИОНЫ СПАСЕННЫХ  
БОЛЬНЫХ ВО ВСЕМ МИРЕ



Проверен временем  
и ВАШИМ КЛИНИЧЕСКИМ  
ОПЫТОМ

(имипенем/циластатин, MSD)  
**ТИЕНАМ**<sup>®</sup>  
антибиотик группы карбапенемов

## ТИЕНАМ:

### уникальные антибактериальные свойства

- Ультраширокий спектр: как грам (+), так и грам (-), как аэробы, так и анаэробы
- Быстрое, интенсивное и селективное проникновение через стенку грам(-) бактерий
- Выраженный постантибиотический эффект против грам(+) и грам(-) бактерий
- Устойчивость к действию плазмидных и хромосомных бета-лактамаз
- Низкая частота приобретенной резистентности
- Отсутствие перекрестной резистентности с пенициллинами и цефалоспоридами
- Низкое высвобождение эндотоксина