



Здесь должен кто-то бдительно, когда другие спят!
(В.Шекспир)

Н о я б р ь
2 0 0 0

Неофициальный печатный орган киевского общества анестезиологов
Распространяется бесплатно в рамках программы последипломного обучения врачей

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА У КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ Ventilatory support of the critically ill patient

Ronald A. Harison

Lecture #511, 1986 ASA Annual Refresher Course Lectures

Введение

Проведение вентиляции под положительным давлением больному в критическом состоянии часто представляет проблему для клинициста, поскольку у таких больных обычно ограничена функция сердечно-сосудистой системы, значительны нарушения легочной механики, ограничены дыхательные резервы и функция газообмена. Это сочетание ограничивающих факторов обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к больному с тем, чтобы максимальная поддержка легочных функций (вентиляция и газообмен) достигались при минимальном нарушении функции сердца. Для достижения этой цели необходимо понимание механики и физиологии легких, осознание работы дыхания и ее связи с потреблением энергии, и влияния внутригрудного давления на функцию сердечно-сосудистой системы.

Дыхательная недостаточность

Неадекватный газообмен на клеточном и тканевом уровнях, - сущность дыхательной недостаточности, - может быть обусловлен различными причинами: нарушением легочных, сердечных, и даже клеточных (биохимических) функций. Поэтому важно четко выделить «легочный вклад» в развитие дыхательной недостаточности. На уровне легких - дыхательная недостаточность может быть обусловлена неадекватной «насосной» (вентиляторной) функцией, недостаточным газообменом - вентиляционно-перфузионным несоответствием, либо их сочетанием.

Если первична «насосная» недостаточность - основным отклонением газов крови является гиперкапния, и сопутствующая ацидемия при остром процессе. Ожидаемая гипоксемия -

может отсутствовать, поскольку таким больным нередко обеспечивают ингаляцию дополнительного кислорода. Лечебной мерой является осуществление соответствующей механической поддержки дыхания, приводящей, в общем, к значительному улучшению газов крови и клинической картины.

В отличие от этого, если первичным механизмом дыхательной недостаточности является вентиляционно-перфузионное несоответствие, наиболее выраженным нарушением газов крови является гипоксемия, которой сначала сопутствует гипокапния (вследствие альвеолярной гипервентиляции). При несвоевременном распознавании или неправильном лечении - гипоксемии сопутствует гиперкапния, клинические проявления неадекватной функции сердца, и недостаточность клеточного дыхания.

Хотя состояния с нарушенной оксигенацией не всегда являются основанием для дыхательной поддержки, в некоторых ситуациях обще-клиническое состояние больного может быть ощутимо улучшено применением механической вентиляции. При этом подразумевается, что уже была проведена определенная оксигенотерапия, которая минимально улучшила paO_2 , и незначительно уменьшила работу дыхания и кровообращения. Эту концепцию легче понять в следующем контексте: работа дыхания, потребление энергии дыхательными мышцами, утомление дыхательных мышц.

Потребление энергии и работа дыхания. Простейшая форма оценки потребления энергии организмом - измерение минутного потребления кислорода (VO_2) или минутного

Содержание выпуска

Дыхательная поддержка у критически больных (Ronald A. Harison). Ventilatory support of the critically ill patient. Lecture #511, 1986 ASA Annual Refresher Course Lectures) 1

Предотвращение пневмонии, обусловленной проведением искусственной вентиляции легких (M.H.Kollef. The prevention of ventilator-associated pneumonia. The New England Journal of Medicine, 1999, v. 340, №8, pp. 627-634) 4

Клафоран в клинической практике (И.Г.Березняков. Ліки України, 2000, №7-8, стр. 42-45) 10

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов терапевтического профиля 14

Септический шок: поиск пути в гряди (P.M.Rowe. Septic shock: finding the way through the maze. The Lancet, 1999, v.354, №9195) 16

Дыхательная недостаточность вследствие дисфункции легких

Недостаточность газообмена

↓
Вентиляционно-перфузионное несоответствие

↓
Гипоксемия

«Насосная» недостаточность

↓
Функция дыхательных мышц

↓
Гипокапния
Гиперкапния

↓
Гиперкапния

↓
Гипоксемия

Дыхательная недостаточность

Этот выпуск бюллетеня «НЕ СПИ!» напечатан благодаря спонсорской помощи представительства в Украине фирмы «Авентис». 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

Электронную версию отдельного выпуска бюллетеня или конкретной статьи можно заказать по электронной почте:
✉ ne_spi@yahoo.com

образования углекислого газа (VC_{O_2}):

$$R \text{ (отношение дыхательного объема)} \sim RQ = VC_{O_2}/VO_2$$

Для получения значимой корреляции относительно того, как это измерение соотносится с работой дыхания - важно убедиться, что другие факторы, влияющие на потребление энергии - изменения температуры, отклонения параметров гемодинамики, тканевой перфузии, - не являются важными определяющими факторами.

Повышенная работа дыхания требует повышения потребления энергии, затрачиваемой на активность дыхательных мышц. В прямолинейных системах механическая работа представляет произведение силы на расстояние. В биологических системах ее выражают произведением давления и объема:

$$\begin{aligned} \text{Механическая работа} &= \text{сила} \times \text{расстояние} = \\ &= (\text{Сила}) \times (\text{расстояние}) \times (\text{площадь}) / (\text{площадь}) = \\ &= (\text{Сила}) / (\text{площадь}) \times \text{Расстояние} \times \text{Площадь} = \\ &= \text{Давление} \times \text{Объем} \end{aligned}$$

При каждом единичном дыхательном цикле, механическая работа может быть представлена как произведение среднего давления вдоха на дыхательный объем. Измеряя минутную вентиляцию и среднее давление вдоха за минуту - можно оценить скорость выполнения работы (W). Поскольку для увеличения работы дыхания необходимо увеличение потребления энергии дыхательными мышцами, - состояния, приводящие к увеличению минутной вентиляции, предъявляют организму повышенную потребность в энергии. Сходным образом, нарушения легочной механики: сниженный комплаенс (легких, грудной клетки), повышенное сопротивление дыхательных путей, - приводят к необходимости увеличения давления вдоха, что также увеличивает работу дыхания (W). Клинические состояния, вызывающие атрофию дыхательных мышц, такие как нейромышечные заболевания, либо истощенность питания пациента, также приводят к увеличению энергетических потребностей. Большой с хроническим обструктивным заболеванием легких, - с увеличенной функциональной остаточной емкостью и уплощенной диафрагмой, - представляет собой пример утраты сил мышц вдоха, обусловленной нарушением соотношения между объемом легких и длиной мышечных волокон. Наконец, состояния, приводящие к острому снижению «дыхательного резерва» - например, у больных после абдоминальных или торакальных операций, - вызывают увеличение энергетических потребностей дыхательных мышц.

Энергоснабжение мышц и утомление дыхательной мускулатуры. Энергоснабжение дыхательных мышц зависит от:

- 1) кровоснабжения мышц вдоха
- 2) содержания кислорода в крови (содержание гемоглобина и его насыщенность кислородом)
- 3) Состояния энергетических запасов (упитанность)
- 4) Концентрации субстратов в мышцах
- 5) Способности мышц экстрагировать энергию
- 6) Длительности активного сокращения мышц

Концепция энергетического баланса может быть использована для соотношения факторов, влияющих на энергоснабжение и энергопотребление дыхательных мышц.

Если энергетическая потребность дыхательных мышц превышает их энергоснабжение - наступает утомление дыхательных мышц. Это может быть определено как неспособность мышц создать или поддерживать необходимое усилие (давление). Было предложено несколько объяснений утомлению скелетных мышц: 1) центральные процессы (на уровне клеток передних рогов); 2) нейромышечная передача; 3) химические изменения, или истощение субстратов в мышечных клетках. Имеется большое количество экспериментальных данных, подтверждающих, что истощение субстратов в мышечных клетках, сопровождающееся увеличением общей энергетической потребности организма, является основной причиной утомления дыхательных мышц.

Клинические проявления утомления дыхательных мышц.

При обычном наблюдении за больным с утомлением дыхательных мышц - обнаруживается быстрый, поверхностный тип дыхания. Точные механизмы, ответственные за «выбор» организмом такого характера дыхания, неясны. Осознанию этого может способствовать рассмотрение компонентных взаимоотношений между скоростью энергопотребления (E_c), работой дыхания (W), и эффективностью дыхательных мышц. Эффективность может быть приблизительно оценена на основании сравнения давления вдоха, необходимого для достижения определенного дыхательного объема, с максимальным давлением вдоха, которое способны развить дыхательные мышцы.

$$E_c = W / \text{Эффективность} = P_{\text{вд}} \times V_T \times \text{частота} / \text{эффективность},$$

где частота = $1/t$ дыхательного цикла

$$E_c = [\text{эффективность} = P_{\text{вд}} / P_{\text{вд-макс}}] \times [V_T / t_{\text{вд}}] \times [t_{\text{вд}} / t_{\text{дых.цикл}}]$$

$$E_c = \{ \text{дыхательный резерв} \} \times \{ \text{средняя скорость потока} \} \times \{ \text{длительность сокращения мышц} \} / \{ \text{общая длительность дыхательного цикла} \}$$

Этот анализ свидетельствует, что если дыхательный резерв скомпрометирован - все попытки поддержать приемлемый дыхательный объем приводят к увеличению энергопотребления. Предположительно, влияние сниженной эффективности дыхательных мышц может быть «смягчено» адаптиванием к меньшим дыхательным объемам, что удлиняет промежуток времени между началом утомления дыхательных мышц и развитием дыхательной недостаточности. Другими важными отличительными признаками являются развитие парадоксальных движений брюшной стенки и перемежающегося (прерывистого) дыхания. В таких случаях целесообразно избавить больного от дыхательной работы, обеспечив ему необходимую дыхательную поддержку до развития утомления дыхательных мышц.

Механика легких, механическая вентиляция и давление в дыхательных путях

При вентиляции легких - спонтанной либо механической - имеется несколько взаимосвязанных величин или клинических параметров, которыми можно управлять:

Механическая переменная	Клинический параметр
Время	Частота дыхания, длительность вдоха и выдоха
Объем	Дыхательный объем, минутная вентиляция
Скорость потока	Пиковая, средняя скорости потока
Производимое давление	Внутригрудное давление

Если рассматривать и высокочастотную вентиляцию, то необходимо включить сюда и инерционные эффекты, ускорение и замедление потока газа. Касаясь этих механических систем, необходимо рассматривать время как независимую величину, а давление - как зависимую. Однако, в клинической практике давление в дыхательных путях нередко принимается произвольно и необоснованно за основную ограничивающий параметр, определяющий проведение ИВЛ. У больных с выраженными нарушениями легочной механики такой подход может обусловить неадекватную вентиляцию. Создаваемое в легких давление определяется эластическими свойствами (комплаенс), и резистивно-инерционными свойствами (сопротивление, инерция) легочной ткани, дыхательных путей, грудной клетки. Поэтому давление (сила/площадь), развиваемое самостоятельно дышащим больным, или аппаратом ИВЛ - должно быть достаточным, чтобы превозмогнуть развиваемое легкими давление, препятствующее поступлению в них дыхательного объема. Эти соотношения могут быть выражены как равновесие сил:

$$\begin{aligned} [\text{развиваемое легкими препятствующее давление}] = \\ = [\text{генерируемое давление самостоятельной} \\ \text{или механической вентиляции}] \end{aligned}$$

$$*P(\text{инерции}) + P(\text{сопротивления}) + P(\text{комплаенса}) = P(\text{генерируемое})$$

$$*I \delta^2 V / \delta t^2 + R \delta V / \delta t + V \cdot 1 / C = P_{\text{сг0}} \quad (1)$$

* Данный компонент может быть исключен, если не проводится ВЧИВЛ

Таким образом, сопротивление дыхательных путей, податливость легких и грудной клетки - являются основными факторами, определяющими давление, развиваемое при самостоятельном дыхании. При использовании традиционных методов дыхательной поддержки - эти же факторы определяют величину давления, создаваемого в дыхательных путях.

Наличие значительных региональных различий сопротивления и/или комплаенса может существенно повлиять на распределение вентиляции в легких. Упрости уравнение (1) - удалив из него инерционность, выразив поток (F) в виде $\delta V / \delta t$, и разделив обе стороны уравнения на сопротивление (R) - получим следующее выражение:

$$F + V \cdot 1 / (RC) = P_g(t) / R \quad (2)$$

Дальнейшее его преобразование - дает выражение, описывающее влияние сопротивления дыхательных путей, податливости легких и грудной клетки на «экспоненциальное» снижение потока газа во времени. Это так называемый «свободный ответ» системы:

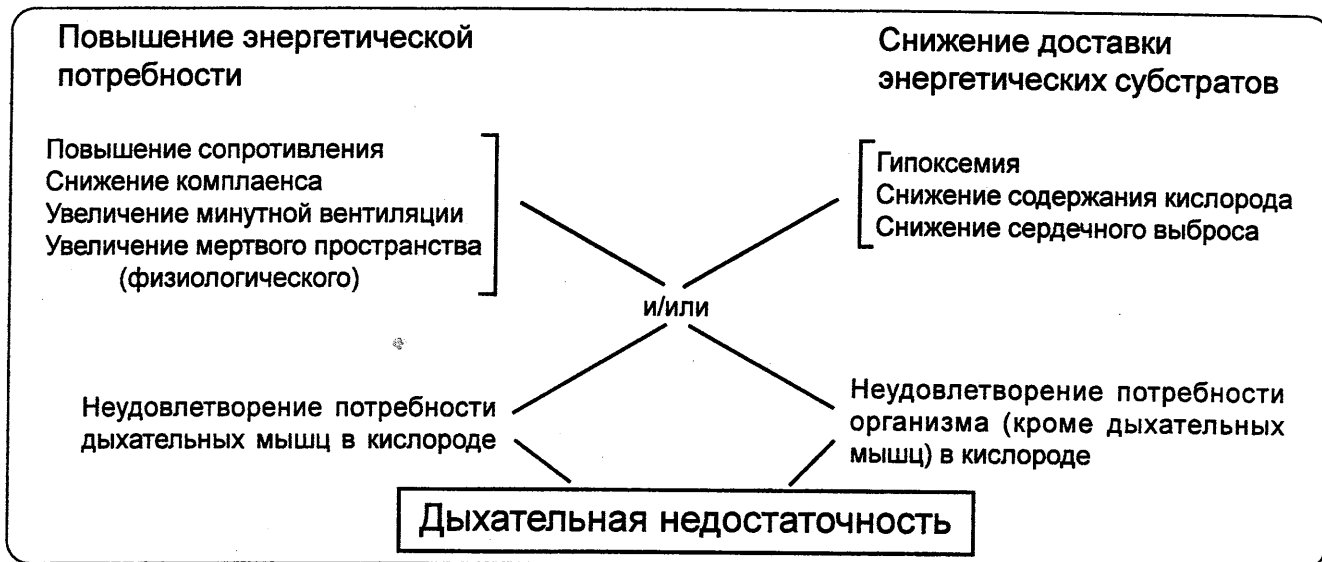
$$F(\text{в момент } t) = F(\text{начальное}) e^{-t/\tau} \quad (3)$$

Из уравнения (3) может быть получена временная константа (τ). Это выражение, характеризующее поведение системы, аналогично концепции «периода полуэлиминации» при описании фармакокинетических реакций, за исключением того, что газовый поток выражается здесь не как $1/2$ исходного потока, а как $1/e$ от него:

$$\tau \text{ (временная константа)} = RC \quad (4)$$

Эти концепции имеют клиническое приложение в интерпретации изменений давления в дыхательных путях больного, которому проводится дыхательная поддержка, и распределения дыхательного объема в легких.

Допущение того, что повышение давления в дыхательных путях (рот) сопровождается повышением альвеолярного и внутриплеврального давлений на ту же величину - нередко ошибочно. Повышение сопротивления дыхательных путей неизбежно приводит к тому, что



увеличение давления в альвеолах будет гораздо менее выраженным, чем давления в дыхательных путях. На практике этот феномен может проявиться различием пикового давления и давления плато. Очевидно, что у больных с патологическими состояниями, снижающими легочной комплаенс, имеется выраженное неравенство между альвеолярным и интраплевральным (медиастинальным) давлениями.

При наличии региональных различий легочного комплаенса и сопротивления дыхательных путей важным фактором становится частота вентиляции, влияющая на местное распределение дыхательного объема в легких. При низких частотах регионарный комплаенс является основным фактором, влияющим на местное распределение дыхательного объема. С увеличением частоты дыхания региональное сопротивление дыхательных путей становится более важным фактором. При высоких частотах сопротивление и инерционность становятся ведущими факторами, а значение регионарного комплаенса становится минимальным. Это важная характеристика, помогающая объяснить, почему высокочастотная вентиляция является эффективным методом вентиляции у больных с легочной патологией и бронхо-плевральными свищами.

Резюме.

Очевидные клинические благоприятные эффекты проведения вентиляторной поддержки больным с гиперкапнией вследствие механической насосной недостаточности хорошо известны. Аналогичные благоприятные эффекты могут быть достигнуты при раннем начале дыхательной поддержки у больных, у которых вследствие повышенной работы дыхания повышены энергозатраты. Такими проблемами сопровождаются следующие состояния: 1) повышенная минутная вентиляция / патологический характер дыхания; 2) ограниченный дыхательный резерв; 3) нарушенная легочная механика: повышенное сопротивление, сниженный комплаенс, нарушенное соотношение между объемом легких и длиной мышечного волокна; 4) увеличенное физиологическое мертвое пространство и шунт. Концепция неравенства между энергетической потребностью

дыхательных мышц и энергоснабжением важна для понимания развития дыхательной недостаточности.

Таким образом, соответствующее использование дыхательной поддержки больных в критических состояниях может существенно снизить энергетическую потребность дыхательных мышц, и улучшить энергоснабжение других систем организма, и, таким образом, имеет важное значение в предотвращении дыхательной недостаточности.

Избранная литература

Macklem P: Respiratory muscles: the vital pump. Chest, 1980; 78:5, 753-758
 McGregor M, Becklake MR: The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. J Clin Invest, 1961; 40:971-980
 Aubier M, Trippeback T, Roussos C: Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. J Appl Physiol, 1981, 51:499-508
 Russos C, Macklem P: Diaphragmatic fatigue in man. J Appl Physiol, 1977; 43:189-197
 Otis AB: The work of breathing. Physio Rev 1954; 34:449-458
 Goldman MD, Mead J: Mechanical interaction between the diaphragm and rib cage. J Appl Physiol, 1973; 35:197-204
 Martin JG, Powell E, Shore S, Emrich J, Engel L: The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. Am Rev Respir Dis, 1980; 121:441-447
 Mead J, Milic-Emili J: Theory and methodology in respiratory mechanics with glossary and symbols, Handbook of Physiology, Section 3 Respiration, vol 1, Chapter II. American Physiologic Society, 1964, Washington, D.C.
 Mushin W, Rendal-Baker L, Thomson P, Mapleson W: Ch.3, Physical aspects of automatic ventilators: Basic principles, Automatic Ventilation of the Lung, 3rd ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1980
 Shapiro BA, Harrison RA, Trout C: Ch. 3, The mechanics of ventilation, Clinical Application of Respiratory Care, 2nd ed., Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1979

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПРОВЕДЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

The prevention of ventilator-associated pneumonia

M.H.Kollef

The New England Journal of Medicine, 1999, v.340, №8, pp. 627-634

Нозокомиальная пневмония – ведущая причина смерти от госпитальных инфекций, и смертность при ней составляет приблизительно 30% [1]. Вентилятор-ассоциированной пневмонией (пневмонией, обусловленной проведением искусственной вентиляции легких) называют нозокомиальную бактериальную пневмонию, развившуюся у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких. Вентилятор-ассоциированную пневмонию, развившуюся в течение 48-72 часов после интубации трахеи, называют ранней пневмонией; она часто возникает вследствие аспирации, осложняющей процесс интубации [2]. Вентилятор-ассоциированная пневмония, возникшая после этого периода, называется поздней. Ранняя вентилятор-ассоциированная пневмония чаще всего бывает вызвана бактериями, чувствительными к антибиотикам (например, чувствительными к оксациллину *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), тогда как поздняя вентилятор-ассоциированная пневмония часто бывает вызвана резистентными к антибиотикам возбудителями (например, резистентными к оксациллину *Staph. Aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter spp.*, *enterobacter spp.*) [3-5].

Патогенез вентилятор-ассоциированной пневмонии обычно включает два важных процесса: бактериальную колонизацию аэродигестивного тракта и аспирацию содержащих возбудителей секретов в нижние дыхательные пути (рис. 1) [6]. Поэтому стратегии, направленные на предотвращение вентилятор-ассоциированной пневмонии, обычно сконцентрированы на уменьшение бактериальной колонизации аэродигестивного тракта, снижении риска аспирации, или на обоих этих направлениях. Наличие инвазивных медицинских устройств – важный фактор, играющий роль в патогенезе развития вентилятор-ассоциированной пневмонии. У многих больных имеются назогастральные зонды, предрасполагающие их к желудочному рефлюксу и повышающие риск аспирации. Эндотрахеальные трубки способствуют бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева и аспирации обсемененного секрета через повреждения слизистой; скоплению обсемененного секрета выше манжеты эндотрахеальной трубки; устранению кашлевого рефлекса [6].

Дыхательный контур и дыхательное оборудование также могут вносить вклад в патогенез вентилятор-ассоциированной пневмонии, если оказываются обсемененными бактериями, источником которых обычно являются секреты из дыхательных путей больного [6,7].

Лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии обычно включает

в себя поддерживающие меры и применение антибиотиков. Результаты нескольких исследований свидетельствуют, что смертность, обусловленная вентилятор-ассоциированной пневмонией, в частности при позднем инфицировании резистентными к антибиотикам возбудителями, превышает 10% [4,8,9]. Эта цифра означает, что приблизительно 1/3 смертельных исходов среди больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией (присущая смертность – 10%, общая смертность – 30%) обусловлены инфекцией, а 2/3 случаев – исходным заболеванием. Однако другие исследователи не выявили присущей смертности от вентилятор-ассоциированной пневмонии после учета мешающих факторов [10]. Более недавно была установлена важность адекватного первоначального лечения антибиотиками; такое лечение может повлиять на оценку присущей смертности [11-13]. Недавние исследования показали, что у больных с подозрением на вентилятор-ассоциированную пневмонию следует начинать лечение с антибиотиков широкого спектра, покрывающих все вероятные возбудители [11-13]. В последующем это лечение должно быть сужено в соответствии с результатами бактериологических посевов секрета из дыхательных путей и чувствительности выявленных возбудителей [13]. Помимо более высокой смертности, вентилятор-ассоциированная пневмония обуславливает удлинение продолжительности пребывания в лечебном учреждении и повышение затрат на лечение [6,10].

Общая профилактическая стратегия

Чтобы помочь предотвращению вентилятор-ассоциированной пневмонии, клиницисты, осуществляющие лечение больных, которым проводится ИВЛ, должны участвовать в программах, направленных на ее предотвращение. Эти программы могут быть частью более общих местных усилий, направленных на предотвращение нозокомиальных инфекций. Программа предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии должна включать уже доступные методы, эффективность и стоимостная эффективность которых поддержаны клиническими исследованиями, местным опытом, мнениями экспертов в данной области [7]. Для повышения вероятности их принятия и успеха, такие попытки должны быть «скроены» в соответствии с характеристиками конкретной больницы. Для помощи развитию этого типа профилактических программ доступно несколько ресурсов [7,14-18].

Выгода от программ предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии может быть показана как в улучшении клинических исходов, так и в снижении затрат на лечение [15-18]. Среди наиболее важных



Рисунок 1. Патогенез вентилятор-ассоциированной пневмонии

элементов этой стратегии – наличие специально выделенного человека или группы людей, ответственных за процесс и механизмы отслеживания частоты нозокомиальной пневмонии (табл. 1). Следующие клинические рекомендации, резюмированные в таблицах 2 и 3, могут помочь выработке программы предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Таблица 1.

Шаги в разработке и внедрении программы предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии

1. Осознание того, что предотвращение вентилятор-ассоциированной пневмонии является высоко-приоритетной задачей
2. Установление механизма отслеживания вентилятор-ассоциированной пневмонии и других нозокомиальных инфекций
3. Получение исходных данных о заболеваемости вентилятор-ассоциированной пневмонией на основании стандартных методов картирования [16,17]
4. Сбор ключевых лиц местного медицинского сообщества и внешних консультантов для разработки профилактических программ
5. Обоснование программы медицинскими доказательствами, обзорами аналогичных программ в других учреждениях, мнениями местных и внешних экспертов, доступностью местных ресурсов [15-18]
6. Установление лидера программы – лица или группы лиц, которые будут обеспечивать регулярное обоснование программы и принятие программы
7. Обеспечение персонала больницы резюме программы, организация образовательных программ для персонала больницы
8. Применение программы и отслеживание частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии
9. Периодический анализ частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии для установления эффективности программы и оценки соблюдения ее рекомендаций
10. Обновление программы в соответствии с новой информацией, новыми технологиями, изменениями картины заболевания

Нефармакологические стратегии

Эффективное мытье рук и применение защитных халатов и перчаток

Широко утвердилось мнение, что мытье рук – важная, но недостаточно используемая мера предотвращения нозокомиальных инфекций [19]. Если строгое выполнение техники мытья рук, в сочетании с другими мерами борьбы с инфекциями, оказалось безуспешным в предотвращении развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной специфичным возбудителем, обуславливающим высокий риск, то вероятно, что обсеменено дыхательное оборудование или растворы для аэрозолей. Сообщалось, что применение защитных халатов и перчаток также снижает частоту приобретенных нозокомиальных инфекций у детей [32]. Однако их применение оказывается наиболее эффективным, когда направлено против конкретных антибиотико-резистентных возбудителей, такие как резистентные к ванкомицину энтерококки. Поэтому применение защитных халатов и перчаток не рекомендуется для рутинного предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Полулежащее положение больного

Аспирация секрета верхних дыхательных путей часто встречается даже у здоровых взрослых. Больные, которым проводится искусственная вентиляция легких, должны находиться в полулежащем положении, чтобы снизить риск аспирации [20]. В дополнение к этому, у больного, лежащего на спине, может оказаться благоприятным применение мер, направленных на снижение риска случайной экстубации (например, соответствующее применение физических и химических средств обездвиживания, фиксация эндотрахеальной трубки к больному) и потребности в последующей реинтубации [21].

Избегание большого объема желудочного содержимого

Хотя вентилятор-ассоциированная пневмония обычно обусловлена аспирацией обсемененного секрета в нижние дыхательные пути, источник возбудителей может быть разным [6]. Желудок, верхние дыхательные пути, зубы, искусственные воздухопроводящие пути, конденсат в контуре дыхательного аппарата, носовые синусы могут быть источниками аспирируемого секрета. К сожалению, относительная важность этих мест, в частности желудка, в качестве источников возбудителей пневмонии неясна, и эта неясность приводит к существенным противоречиям [6,47]. Этот вопрос важен потому, что предполагается, что обеспечение адекватной питательной поддержки

больным, которым проводится механическая вентиляция, предотвращает развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии [32]. Поэтому представляется целесообразным проводить питательную поддержку таким образом, чтобы свести к минимуму риск бактериальной колонизации аэрогигиестивного тракта и последующей аспирации.

В целях предотвращения перерастяжения желудка следует ограничивать применение наркотиков и антихолинэргических средств, контролировать объем остаточного содержимого в желудке после внутривидеального кормления, назначать средства, стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта (например, метоклопрамид), и при необходимости – проводить энтеральное кормление через зонд малого диаметра, установленный не в желудок, а в тонкий кишечник [6,7]. Однако эффективность таких вмешательств пока еще лишь предстоит установить в клинических исследованиях.

Интубация через рот (не через нос)

Длительного (дольше 48 часов) нахождения интубационной трубки, введенной через нос, следует избегать, поскольку существует связь между развитием нозокомиального синусита и вентилятор-ассоциированной пневмонией [23]. Нозокомиальный синусит может предрасполагать больного к пневмонии посредством аспирации инфицированного отделяемого из назальных синусов. Таким образом, предпочтительным путем для интубации является ротолотка.

Рутинное обслуживание дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции легких

В нескольких клинических исследованиях не было обнаружено благоприятного эффекта от рутинной смены дыхательного контура аппарата ИВЛ [27]. В значительной мере это отсутствие благоприятного эффекта может быть обусловлено быстрой бактериальной колонизацией контура, обычно в течение 24 часов после его установки. И все же, необходимость в замене дыхательного контура иногда возникает – вследствие явного его загрязнения (например, рвотными массами или кровью) или механического повреждения. Необходимо регулярно следить за дыхательным контуром, чтобы своевременно удалять конденсат из шлангов [24]. В конденсате обнаруживается высокая концентрация патогенных бактерий, поэтому при его аспирации он может быть причиной пневмонии. Этот конденсат может также служить резервуаром для нозокомиальных возбудителей.

Постоянное отсасывание из подглоточного пространства

Несколькими исследованиями было показано, что скопление секрета над раздутой манжеткой эндотрахеальной трубки может быть источником аспирации, а вследствие этого – и вентилятор-ассоциированной пневмонии [6,25]. В настоящее время имеются интубационные трубки с отдельным дорзальным каналом выше манжетки, предназначенным для отсасывания скапливающегося в подглоточном пространстве секрета [25]. Эти специальные трубки – часть организованного подхода к предотвращению вентилятор-ассоциированной пневмонии, и их применение не заменяет комплекса профилактических мер. Давление в манжете должно быть таким, чтобы предотвратить протекание обсемененного подглоточного секрета в нижние дыхательные пути [26].

Тип катетера для отсасывания и его замена

Существует два типа систем катетеров для отсасывания: открытая система однократного применения и закрытая система многократного применения. Риск развития нозокомиальной пневмонии представляется одинаковым при применении систем обоих типов [7]. Однако, основными преимуществами, присписываемыми закрытой системе многократного применения, является более низкая стоимость и уменьшение перекрестного инфицирования и инфицирования окружающей обстановки. Отсутствие необходимости в ежедневной смене катетера в закрытой системе является еще одним преимуществом перед открытой системой однократного применения, особенно у больных, нуждающихся в длительной дыхательной поддержке [28].

Увлажнение с применением тепло- и влагообменников

Тепло-влагообменники – привлекательная альтернатива системам увлажнения с нагревом воды, благодаря пассивности их функционирования (т.е. они не нуждаются в источнике электричества и активных нагревательных элементах) и низкой стоимости. Недавнее совершенствование характеристик производительности тепло-влагообменников сделало их безопасными и простыми в применении.

Теоретически, тепло-влагообменники снижают частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии, благодаря тому, что при их применении уменьшается образование конденсата в дыхательном контуре [33]. Однако их применение следует рассматривать в первую очередь как стоимость-эффективный метод обеспечения увлажнения дыхательной смеси при проведении искусственной вентиляции легких больным, у которых нет противопоказаний (таких как кровохарканье, обильный или вязкий секрет, или затруднения в отмене ИВЛ, связанные с повышенным

Таблица 2
Рекомендации в отношении нефармакологического предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии

Стратегия профилактики	Рекомендована ли для клинического применения	Степень обоснованности *	Снижение смертности	Рекомендована ли CDC †	Литература
Эффективные стратегии					
Удаление назогастрального зонда и эндотрахеальной трубки как можно скорее	Да	C	Нет	Да	Tablan et al. [7]
Применение формализованной программы по борьбе с инфекциями	Да	C	Нет	Да	Boyce et al. [15], Joiner et al. [16], Kelleghan et al. [17], Gaynes and Solomon [18]
Адекватное мытье рук перед контактами с больным	Да	B	Нет	Да	Doebbeling et al. [19]
Полувысокое положение больного	Да	B	Нет	Да	Torres et al. [20]
Избежание ненужной реинтубации	Нет	C	Да	?	Torres et al. [21]
Обеспечение адекватной питательной поддержки	Да	C	Нет	?	Niederman et al. [22]
Избежание перерастяжения желудка	Да	B	Нет	Да	Tablan et al. [7]
Интубация через рот (не через нос)	Да	D	Нет	Нет	Rouby et al. [23]
Планомерный слив конденсата из шлангов дыхательного контура	Да	C	Нет	Да	Craven et al. [24]
Постоянное отсасывание из подглоточного пространства	Да [‡]	A	Нет	Нет	Valles et al. [25]
Поддержание адекватного давления в манжете эндотрахеальной трубки	Да	C	Нет	Да	Rello et al. [26]
Неэффективные стратегии					
Рутинная смена дыхательного контура	Нет	A	Нет	Нет	Kollef [27]
Целенаправленное применение одноразовых катетеров для отсасывания	Нет	A	Нет	Нет	Tablan et al. [7], Kollef et al. [28]
Рутинное применение катетеров для отсасывания, вмонтированных в магистраль	Нет	B	Нет	?	Kollef et al. [28]
Ежедневная смена тепло-влажнителя	Нет	A	Нет	Нет	Kollef et al. [29], Djedani et al. [30]
Физиотерапия грудной клетки	Нет	A	Нет	Нет	Hall et al. [31]
Стратегии с неоднозначной или неопределенной эффективностью					
Применение защитных халатов и перчаток	Да [‡]	B	Нет	Да [‡]	Tablan et al. [7], Klein et al. [32]
Увлажнение с применением тепло-влажнителя	Да [‡]	A	Нет	Да [‡]	Kirton et al. [33]
Увлажнение тепло-влажнителем с бактериальным фильтром	-	U	-	?	-
Изменения положения тела	Да [‡]	B	Нет	Нет	Tablan et al. [7]

* Градация степени обоснованности следующая:

- (A) - поддерживается не менее чем двумя рандомизированными управляемыми исследованиями;
- (B) - поддерживается не менее чем одним рандомизированным управляемым исследованием;
- (C) - поддерживается нерандомизированным исследованием с параллельными группами, в сравнении с анамнестическими данными или серии случаев;
- (D) - поддерживается рандомизированным управляемым исследованием других нозокомиальных инфекций;
- (U) - не установлено или не исследовано в клинических исследованиях

† CDC - центр контроля и предотвращения заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention); (?) - вопрос не рассматривался.

‡ Рекомендации CDC описаны Tablan et al. [7]

§ Данная стратегия рекомендована для отдельных групп больных, описанных в цитируемых исследованиях

¶ Стратегия рекомендована для клинического применения, но не снижение частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии не установлено

Ⓢ Эффективность данной стратегии требует подтверждения более крупными клиническими исследованиями, прежде чем сможет быть рекомендована для общего применения

сопротивлением дыхательных путей). Более того, продолжительное применение теплообменников определенных типов без замены может достигать недели, что делает их еще более стоимостью-эффективными в сравнении с водонагревающими увлажнителями [29,30].

Постуральные изменения

У больных, длительное время пребывающих на постельном режиме, часто отмечаются легочные и внелегочные осложнения [6]. Предполагается, что кинетическая терапия, при которой положение тела больного изменяется применением специальных кроватей или устройств, может помочь предотвращению вентилятор-ассоциированной пневмонии, посредством улучшения дренажа легочных секретов. Однако высокая стоимость таких устройств и отсутствие убедительных доказательств их эффективности не позволяет рекомендовать их для рутинного применения в настоящее время [7]. Аналогичным образом, следует избегать рутинного применения физиотерапии грудной клетки для предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии, поскольку эффективность ее не доказана, и ее применение сопровождается риском осложнений (например, снижением насыщения артериальной крови кислородом) [31].

Фармакологические стратегии

Предотвращение стрессовых язв

Больные, которым проводится ИВЛ, подвержены высокому риску кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта вследствие развития стрессовых язв; поэтому такие больные нуждаются

в профилактическом лечении [34]. Роль pH желудочного содержимого в патогенезе вентилятор-ассоциированной пневмонии противоречива. Бактериальная колонизация желудка, усиливаемая введением средств, повышающих pH (т.е. снижающих кислотность) желудочного содержимого – например, антагонистов H2-рецепторов гистамина и антацидных препаратов – считается важным источником патогенных микробов, способных вызвать пневмонию [6]. Было обнаружено, что введение сукралфата в желудок предотвращает кровотечения из стрессовых язв, не повышая pH (т.е. не снижая кислотность) содержимого желудка. В нескольких рандомизированных исследованиях было установлено, что при применении сукралфата частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии ниже, чем при применении антацидных препаратов или антагонистов H2-рецепторов гистамина [48].

Выбор средства профилактики стрессовых язв должен основываться на факторах, связанных с больным (например, наличие или отсутствие назогастрального зонда), возможности развития нежелательных лекарственных взаимодействий, местной стоимости применения различных вариантов лечения [49]. В дополнение к этому, принимая во внимание предварительный характер проведенных исследований и возможную токсичность, следует избегать рутинного применения подкисленных растворов для энтерального питания в целях предотвращения пневмонии [7].

Таблица 3

Рекомендации в отношении фармакологического предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии

Стратегия профилактики	Рекомендована ли для клинического применения	Степень обоснованности *	Снижение смертности	Рекомендована ли CDC †	Литература
Эффективные стратегии					
Избегание ненужного применения антибиотиков	Да	C	Нет	Да	Goldmann et al. [14]
Ограничение применения профилактики стрессовых язв больными с высоким риском ‡	Да	B	Нет	?	Cook et al. [34]
Ротация класса антибиотиков	Да	C	Нет	?	Kollef et al. [35]
Промывание рта раствором хлоргексидина	Да	B	Нет	?	Rumbak and Cancio [36], DeRiso et al. [37]
Гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор при нейтропенической лихорадке	Да	D	Нет	?	Maher et al. [38], Mitchell et al. [39]
Антибиотики при нейтропенической лихорадке	Да	D	Нет	?	Pizzo [40], Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto [41]
Вакцины против Strep.pneumoniae, H.influenzae тип b, вируса гриппа	Да	D	Нет	?	Herceg [42], Gross et al. [43]
Неэффективные стратегии					
Профилактическое применение азрозолей антибиотиков	Нет	B	Нет	Нет	Tablan et al. [7]
Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта	Нет	A	Нет	Нет	Tablan et al. [7], Gastinne et al. [44]
Стратегии с неоднозначной или неопределенной эффективностью					
Рутинное применение парентеральных антибиотиков у больных в коме	Да *@	B	Нет	?	Sirvent et al. [45]
Комбинированная антибиотикотерапия	-	U	-	?	-
Профилактическое применение иммуноглобулина	Да *@	D	Нет	?	The Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group [46]
Подкисление растворов для энтерального питания	-	U	-	Нет	Tablan et al. [7]

* Градация степени обоснованности описана в примечании к табл. 2

† CDC - центр контроля и предотвращения заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention);

(?) - вопрос не рассматривался. Рекомендации CDC описаны Tablan et al. [7]

‡ Больные высокого риска определены как нуждающиеся в механической вентиляции или страдающие коагулопатией

* Данная стратегия рекомендована для отдельных групп больных, описанных в цитируемых исследованиях

@ Эффективность данной стратегии требует подтверждения более крупными клиническими исследованиями

Применение антибиотиков

Предшествующее применение антибиотиков – важный фактор риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии вследствие наличия резистентных к антибиотикам бактерий [9]. Было показано, что колонизация нижних дыхательных путей резистентными к антибиотикам возбудителями – такими как *P. aeruginosa* и резистентный к оксациллину *Staph. aureus* – тесно коррелирует с последующим развитием явной пневмонии [50,51]. В попытке обратить тенденцию к росту распространенности резистентных к антибиотикам микробов среди госпитальных инфекций, были предложены более эффективные стратегии применения антибиотиков, ограничивающие использование антибиотиков или представляющие руководящие положения к их применению [14,52]. Смена или ротация классов антибиотиков, применяемых при подозрении на бактериальные инфекции (например, избежание применения в отделении интенсивной терапии антибактериальных препаратов единственного класса) также может уменьшить частоту нозокомиальных пневмоний, вызванных резистентными к антибиотикам возбудителями [35]. Однако устранение или уменьшение ненужного применения антибиотиков должно стать основной целью в предотвращении резистентных к антибиотикам нозокомиальных инфекций [14].

Применение комбинированной антибиотикотерапии

Высказывались утверждения, что рутинное применение комбинированной антибиотикотерапии способствует снижению выработки резистентности бактерий. К сожалению, строгие клинические исследования такого лечения не были проведены. Применение комбинированной антибиотикотерапии должно ограничиваться клиническими ситуациями, а которых вероятно сочетание нескольких возбудителей, или резистентность бактерий к антибиотикам. Такая стратегия может снизить риск получения больным с вентилятор-ассоциированной пневмонией неадекватной антибиотикотерапии, которая сопровождается повышенной опасностью летального исхода [11-13]. Однако рутинное применение длительных курсов комбинированной терапии (т.е. терапии, не основывающейся на результатах микробиологических исследований) следует избегать, чтобы свести к минимуму риск развития инфекций, резистентных к антибиотикам.

Профилактическое лечение антибиотиками

Применение аэрозолей антибиотиков неэффективно и способствует выработке резистентных микроорганизмов [7], поэтому от него отказались. Аналогичным образом, рутинное применение селективной селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта не нашло распространения в США вследствие того, что не было показано его воздействия на смертность, а также вследствие выработки резистентных к антибиотикам возбудителей и дополнительной токсичности [7,44].

Применение парентеральных антибиотиков широкого спектра для профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии также не рекомендуется из-за повышения частоты резистентности к антибиотикам среди возбудителей госпитальных инфекций. И все же, одно недавнее исследование показало, что применение такого лечения у больных в коме может снизить вероятность развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [45]. Прежде чем рекомендовать применение парентеральных антибиотиков широкого спектра при этих показаниях, необходимо проведение дальнейших исследований их применимости и безопасности.

Промывание рта раствором хлоргексидина

Хлоргексидин – антисептик, используемый в стоматологии с 1959 г. для борьбы с кариесом зубов. Считается, что бактерии, накапливающиеся в кариозной полости, могут быть источником инфицирования при вентилятор-ассоциированной пневмонии. Было показано, что хлоргексидин эффективен в борьбе с колонизацией дыхательного контура и с пневмонией, вызванной резистентными к антибиотикам бактериями [36]. Было показано также, что раствор хлоргексидина снижает частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных, подвергающихся операциям на сердце [37]. Принимая во внимание простоту применения превентивного промывания рта раствором хлоргексидина, его можно рекомендовать для отдельных больных высокого риска. Однако чрезмерно широкое его применение может привести к колонизации и суперинфицированию резистентными к хлоргексидину возбудителями [53].

Введение иммуноглобулина

В одном относительно крупном исследовании, проведенном у взрослых хирургических больных, было обнаружено, что стандартный иммуноглобулин, в сравнении с плацебо, снижал общую частоту нозокомиальных инфекций, в частности нозокомиальной пневмонии [46]. Однако из-за высокой стоимости и возможности побочных эффектов, а также неубедительных результатов клинических исследований, применение иммуноглобулина следует ограничивать клиническими исследованиями отдельных групп больных высокого риска.

Профилактическое лечение больных с нейтропенией

Наличие нейтропении сопровождается повышенным риском как внегоспитальной, так и нозокомиальной пневмонии. Было обнаружено, что гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор усиливает иммунный ответ, регулируя число и функцию нейтрофилов. Хотя это не было исследовано в контексте предотвращения нозокомиальной пневмонии, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор следует вводить больным, которым проводится ИВЛ и имеет место нейтропеническая лихорадка, - в целях снижения риска приобретенных инфекций, в частности вентилятор-ассоциированной пневмонии [38,39].

При проведении ИВЛ у больных с нейтропенической лихорадкой следует назначать также рутинное профилактическое лечение антибиотиками. В данных обстоятельствах благоприятное действие лечения антибиотиками широкого спектра явно преобладает над риском осложнений при применении этих препаратов до восстановления нормального числа нейтрофилов [40]. Было показано, что профилактическое применение антибиотиков уменьшает продолжительность лихорадки и снижает частоту обусловленных инфекцией нежелательных явлений [40,41].

Вакцины

Различные программы вакцинации взрослых и детей снизили частоту пневмонии, вызванной специфичными возбудителями, в частности *H. influenzae* типа b, *Strep. pneumoniae*, вирусом гриппа [42,43]. Вакцинация против этих возбудителей может предотвратить также развитие некоторых госпитальных инфекций. В действительности, различие между нозокомиальными и внегоспитальными инфекциями становится менее очевидным, особенно в эру оказания управляемого ухода, когда больные с острыми и хроническими заболеваниями часто получают медицинскую помощь вне лечебного учреждения. Поэтому у больных с риском последующих респираторных инфекций, в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии, может быть целесообразной вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа до выписки из больницы, или включение вакцинации в план мероприятий при выписке.

Список литературы

1. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemic* 1989; 129: 1258-67.
2. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: Suppl 1: 553S-556S.
3. Niederman MS, Craven DE, Fein AM, Schultz DE. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest* 1990; 97: 170-81.
4. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 165-62.
5. Rello J, Ausina V, Riquart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-5.
6. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108: Suppl: 1S-16S.
7. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 587-627. [Erratum, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 304.]
8. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-8.
9. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109: 1019-29.
10. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 91-7.
11. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196-200.
12. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-85.
13. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412-20.
14. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals; a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
15. Boyce JM, White RL, Spruill EY, Wall M. Cost-effective application of the Centers for Disease Control Guideline for Prevention of Nosocomial Pneumonia. *Am J Infect Control* 1985; 13: 228-32.
16. Joiner GA, Salisbury D, Bollin GE. Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual* 1996; 11: 100-3.
17. Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, et al. An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 1993; 21: 322-30.
18. Gaynes RP, Solomon S. Improving hospital-acquired infection rates: the CDC experience. *Jt Comm J Qual Improv* 1996; 22: 457-67.
19. Doebbeling BN, Suey GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327: 88-93.
20. Torres A, Serra-Badles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-3.
21. Torres A, Gatell JM, Azaar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-41.
22. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, Papas J, Fein AM. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989; 95: 155-61.
23. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 776-83.
24. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits: a risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 625-8.
25. Valles J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-86.
26. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway race. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-5.
27. Kollef MH. Prolonged use of ventilator circuits and ventilator-associated pneumonia: a model for identifying the optimal clinical practice. *Chest* 1998; 113: 267-9.
28. Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in line on catheters. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 154: 466-72.
29. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, et al. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest* 1998; 113: 759-67.
30. Djedaini K, Billiard L, et al. Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1561-9.
31. Hall JC, Tarala RA, Tapper J, Hall JL. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: a randomised clinical trial. *BMJ* 1996; 312: 148-52.
32. Klein BS, Perloff WH, Maki DG. Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med* 1989; 320: 1714-21.
33. Kirton OC, DeHaven B, Morgan J, Morejon O, Civetta J. A prospective randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest* 1997; 112: 1055-9.
34. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 377-81.
35. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-8.
36. Rumbak MJ, Cancio MR. Significant reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. *Crit Care Med* 1995; 23: 1200-3.
37. DeRiso AJ II, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996; 109: 1556-61.
38. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 492-501.
39. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1163-70.
40. Pizzo PA. Current issues in the antibiotic primary management of the febrile neutropenic cancer patient: a perspective from the National Cancer Institute. *J Hosp Infect* 1990; 15: Suppl A: 41-8.
41. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin: the GIMEMA Infection Program. *Ann Intern Med* 1991; 115: 7-12.
42. Herceg A. The decline of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia. *Commun Dis Intell* 1997; 21: 173-6.
43. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
44. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of effective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Engl J Med* 1992; 326: 594-9.
45. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-34.
46. The Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group. Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with core-lipoplysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 234-40.
47. Niederman MS, Craven DE. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia - should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis* 1997; 24: 320-3.
48. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308-14.
49. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-7.
50. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford J, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-6.
51. Gamouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients: a prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1647-55.
52. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998; 338: 232-8.
53. Russell AD. Plasmids and bacterial resistance to biocides. *J Appl Microbiol* 1997; 83: 155-65.

КЛАФОРАН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.Г.Березняков

Ліку України, 2000, №7-8, стр. 42-45

Клафоран (международное название цефотаксим) первым из цефалоспоринов III поколения был внедрен в клиническую практику. До настоящего времени он остается базовым антибиотиком этой группы [1]. 20-летний опыт использования клафорана позволяет заключить, что препарат является высокоэффективным средством лечения широкого ряда инфекций и отличается хорошей переносимостью.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), примерно 75% противомикробных препаратов применяются нерационально [2]. Неразумное назначение антибактериальных средств с лечебной и профилактической целью приводит к нерациональному использованию бюджетных ассигнований и личных средств пациентов, удлинению сроков госпитализации, необходимости применения других медикаментов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неверно выбранного препарата. Возрастает бактериальная резистентность, а также частота нежелательных (побочных) и токсических эффектов при использовании антибиотиков.

В настоящей статье основное внимание уделяется вопросам рационального использования клафорана. Естественно, область его применения гораздо шире, чем это будет представлено ниже. Тем не менее, представляется разумным сосредоточиться прежде всего на бесспорных (с точки зрения сегодняшнего дня) показаниях к применению клафорана.

1. Спектр антибактериальной активности

Цефалоспорины всех трех поколений не действуют на некоторые грамположительные кокки (энтерококки, MRSA – метициллинорезистентные золотистые стафилококки), грамположительные палочки (*Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Citrobacter freundii*). Атипичные возбудители (облигатные внутриклеточные патогены – хламидофилы, хламидии, риккетсии, легионеллы; мембрано-ассоциированные микроорганизмы – микоплазмы) также устойчивы к цефалоспорином.

2. Механизм действия

Для реализации антимикробного эффекта антибиотика должны связываться с соответствующими мишенями на бактериальных клетках. В идеале антимикробные средства должны обладать селективной (избирательной) токсичностью, т.е. действовать на структурные компоненты или метаболические процессы только в микробных клетках, но не в клетках человеческого организма. Цефалоспорины являются одним из ярких примеров антибиотиков с селективной токсичностью, поскольку они вмешиваются в синтез клеточных стенок микроорганизмов. Подобные структуры в клетках млекопитающих отсутствуют. Цефалоспорины связываются с определенными ферментами цитоплазматической мембраны бактерий (пептидазами), участвующими в процессах синтеза стенок бактерий и деления клеток. В результате под влиянием антибиотиков образуются дефектные стенки бактериальных клеток, что влечет за собой угнетение роста или гибель микроорганизмов.

3. Фармакокинетика клафорана

Фармакокинетика изучает «поведение» лекарственного средства в организме человека, прежде всего, всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию медикамента.

Характерной особенностью клафорана, отличающей его от всех других цефалоспоринов III поколения, является то, что он метаболизируется в организме с образованием активного метаболита – дезацетилцефотаксима. Антимикробная активность последнего сопоставима или превосходит таковую у некоторых цефалоспоринов II поколения [4]. В отношении большинства штаммов микроорганизмов метаболит по активности в 2-8 раз уступает оригинальному препарату. Тем не менее, для *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *C.diversus*, *P.rettregi*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae*, *Yersinia spp.*, *Streptococcus spp.*, и других микробов зарегистрированы величины минимальной подавляющей концентрации (МПК90) дезацетилцефотаксима <1мг/л [5,6]. Период полувыведения у дезацетилцефотаксима несколько больше, чем у клафорана (приблизительно 1,5 часа); метаболит экскретируется почками. Оригинальный препарат и его метаболит демонстрируют синергидный (взаимно усиливающий) эффект в отношении *S.pneumoniae*, *S.aureus*, некоторых видов анаэробных микроорганизмов и *Enterobacteriaceae*. Кроме того, дезацетилцефотаксим по сравнению с клафораном обладает большей стабильностью к действию некоторых β-лактамаз [4]. Метаболит характеризуется также низким связыванием с белками плазмы. Таким образом, для адекватной оценки потенциала клафорана *in vitro* и *in vivo* следует учитывать не только фармакокинетические свойства оригинального препарата, но и его метаболита.

Основные фармакокинетические свойства клафорана суммированы в таблице 1.

Таблица 1.

Фармакокинетика клафорана

- > Создает высокие концентрации в легких, почках, печени, мышцах, коже и мягких тканях, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях
- > Преодолевает гематоэнцефалический барьер и создает терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости
- > Метаболизируется в организме с образованием активного метаболита – дезацетилцефотаксима
- > Период выведения – немногим более 1 часа

4. Влияние на иммунную систему организма

Конечный результат антибактериальной терапии зависит не только от адекватного выбора и применения антибиотика. Большое значение придается состоянию иммунной системы пациента. Антимикробный препарат как минимум не должен угнетать механизмы иммунной защиты больного, а в идеале – оказывать иммуномодулирующее действие.

Цефалоспорины существенно снижают устойчивость бактериальных клеток к действию бактерицидных факторов лейкоцитов и макрофагов. Клафоран, как и другие цефалоспорины, не накапливается в клетках организма-хозяина.

В терапевтических концентрациях цефалоспорины не оказывают нежелательных эффектов на функции фагоцитов и иммунный ответ организма. Напротив, они усиливают фагоцитоз и внутриклеточный киллинг широкого ряда микроорганизмов.

Установлено, что клафоран оказывает стимулирующее действие различной степени выраженности на кислородо-независимые бактерицидные системы нейтрофилов и макрофагов человека. При этом он не влияет на окислительный метаболизм в фагоцитах. Кроме того, клафоран стимулирует реакцию нейтрофилов к опсонизированным частицам бактерий. В субингибиторных концентрациях он подавляет адгезию (прикрепление) микробов к клеткам и тканям человеческого организма.

Таким образом, клафоран обладает ценными иммуномодулирующими свойствами и, в известной мере, оказывает противовоспалительное действие.

5. Клиническое использование клафорана

Клафоран широко используется в хирургии, травматологии, терапии, неврологии и многих других отраслях медицины для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами.

Применение в хирургии

Одной из наиболее частых причин хирургических вмешательств являются интраабдоминальные инфекции. Под этим термином понимают широкий спектр инфекций брюшной полости и забрюшинного пространства, которые, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими желудочно-кишечный тракт. Цефалоспорины III поколения широко используются как средство монотерапии или в комбинации с другими антибактериальными средствами для лечения неосложненных интраабдоминальных инфекций.

Первичный (спонтанный бактериальный) перитонит

Под этим термином понимают сравнительно редкую форму перитонита, при котором не удается установить локализацию очага инфекции. Полагают, что инфицирование брюшины наступает вследствие гематогенного распространения инфекции из экстраперитонеального источника [1, 7]. Первичный перитонит часто возникает у больных с асцитом. По некоторым данным, риск развития перитонита у больных с асцитом и циррозом печени достигает 29% в год.

Своевременная и точная диагностика первичного перитонита имеет большое значение, поскольку смертность пациентов в отдельных исследованиях достигала 40%. Кроме того, заболевание рецидивирует приблизительно у 75% больных, перенесших один эпизод первичного перитонита.

Данные об этиологии заболевания противоречивы. Российские авторы сообщают, что в большинстве случаев первичный гематогенный перитонит: вызывается кокковой флорой и менингококки, пневмококки, гонококки, стафилококки, стрептококки) и энтеробактериями, изредка – анаэробами [7]. Американские авторы приводят иные данные (таблица 2).

У 30-40% больных при исследовании крови и асцитической жидкости рост микробов отсутствует. Результативность микробиологического исследования повышается, если перед его началом добавить к крови 10 мл асцитической жидкости.

Таблица 2
Этиология первичного (спонтанного бактериального) перитонита [3]

Возбудители	Частота встречаемости
Enterobacteriaceae	63%
Streptococcus pneumoniae	15%
Enterococcus spp.	6-10%
Анаэробы	<1%

Клафоран является средством выбора в лечении первичных перитонитов [3]. Антибиотик назначается по 2,0 г внутривенно каждые 8 часов, а при угрожающих жизни состояниях – по 2,0 г внутривенно каждые 4 часа. Длительность лечения: точно не установлена. Если гемокультура положительная, рекомендуется вводить антибиотик в течение 2 недель.

При вторичных перитонитах в настоящее время предпочтение обычно отдается комбинированной антибактериальной терапии, одним из вариантов которой может быть сочетание цефалоспоринов III поколения (в том числе клафорана) с метронидазолом.

Сепсис

Выбор антибиотика

На выбор препаратов влияют многие факторы, главными из которых являются возраст, иммунный статус, локализация предполагаемого источника сепсиса и стоимость антибиотика.

В большинстве действующих рекомендаций цефалоспорины III поколения являются одним из основных компонентов антибактериальной терапии. Среди них предпочтение обычно отдается либо клафорану, либо цефтриаксону. В таблице 3 приводятся сведения о наиболее частых возбудителях сепсиса в различных возрастных категориях пациентов и рекомендации по антибактериальной терапии.

Как следует из таблицы, основными возбудителями раннего сепсиса у новорожденных являются стрептококки группы В и энтеробактерии. Возможность стафилококковой инфекции следует учитывать при использовании у новорожденных инвазивных устройств. В ряде стран среди возбудителей сепсиса у новорожденных существенную роль играют листерии (в Испании) или, например, сальмонеллы (в Южной Америке). Сочетание клафорана с ампициллином как раз и вызвано необходимостью гарантировать подавление листерий, на которых цефалоспорины III поколения не действуют.

При позднем возникновении сепсиса у новорожденных спектр возможных возбудителей несколько меняется: к прежним этиологическим агентам добавляются гемофильные палочки и эпидермальные стафилококки. И в этом случае лучшей остается комбинация клафорана и ампициллина. Хотя доля ампициллинорезистентных штаммов *Haemophilus influenzae* увеличивается в разных странах мира, эта устойчивость преодолевается клафораном. Активность каждого из этих антибиотиков в отношении *Staphylococcus epidermidis* не очень высокая, но сочетание их применение позволяет добиваться необходимого клинического

результата. Следует добавить, что если в отделении, где лечатся новорожденные, часто выделяются стафилококки, терапию необходимо дополнить пеницилиноустойчивым пенициллином (оксациллин), а если среди стафилококков преобладают штаммы, устойчивые к метициллину, то вместо оксациллина назначается гликопептидный антибиотик ванкомицин.

У детей, с учетом перечня наиболее вероятных возбудителей, возможно проведение монотерапии клафораном. У взрослых средством выбора является сочетание средств с антианаэробной активностью (метронидазол или клиндамицин) с карбапенемами (имипенем, меропенем) или комбинацией цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов II-III поколения (амикацин, нетилмицин). Выбор в пользу того или иного варианта лечения во многом определяется локальными данными об антибиотикорезистентности ключевых возбудителей сепсиса, а также стоимостью медикаментов. В качестве цефалоспоринов III поколения часто используют клафоран.

В представленных рекомендациях не учитываются предполагаемый источник и условия возникновения сепсиса. В то же время, знание этих обстоятельств в ряде случаев позволяет сузить круг возможных возбудителей и, следовательно, оптимизировать антибактериальную терапию. Так, если первичный очаг находится в легких (пневмония), а сепсис развился в амбулаторных условиях, то вероятными возбудителями будут пневмококки, бактерии кишечной группы, легионеллы. В подобных случаях оправдано внутривенное назначение цефалоспоринов III поколения (клафоран или цефтриаксон) в комбинации с макролидами (спирамицин или эритромицин). Иная ситуация складывается при нозокомиальных пневмониях, особенно в тех случаях, когда заболевание развилось у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Теперь на первый план выходят неферментирующие бактерии (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), бактерии кишечной группы (*Klebsiella* spp. и др.), *S.aureus*. Синегнойная палочка, по существу, обладает природной устойчивостью к клафорану и цефтриаксону. Поэтому эмпирическая терапия сепсиса изменяется: назначают комбинацию цефтазидима или ципрофлоксацина с амикацином. Все перечисленные антибиотики проявляют активность в отношении основных возбудителей госпитальной пневмонии.

У пациентов с нейтропенией, у наркоманов, вводящих себе наркотики внутривенно, а также у некоторых других групп пациентов цефотаксим для эмпирической терапии сепсиса не используется. В подобных случаях препаратами выбора являются (в разных сочетаниях) карбапенемы, аминогликозиды II-III поколения, ванкомицин, а из цефалоспоринов III поколения – цефтазидим.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что клафоран является средством выбора в лечении сепсиса у больных разных возрастных групп с обычным уровнем иммунитета – либо в качестве средства монотерапии (у детей), либо, чаще, как один из компонентов комбинированной антибиотикотерапии.

Таблица 3
Антибактериальная терапия сепсиса и септического шока

Условия возникновения	Типичные возбудители	Средства выбора	Примечания
Неонатальный у детей в возрасте до 7 дней	Стрептококки группы В, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>S.aureus</i> (редко), <i>Listeria</i> spp.	Ампициллин 25 мг/кг каждые 8 часов + клафоран 50 мг/кг каждые 12 часов	Гемокультура влияет на выбор антибиотиков только в 5-10% случаев. Если посевы крови в течение заболевания не подтверждают диагноз сепсиса, прекратить антибактериальную терапию через 72 часа
Неонатальный у детей в возрасте 7-28 дней	Стрептококки группы В, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>S.aureus</i> (редко), <i>Listeria</i> spp., <i>H.influenzae</i> , <i>S.epidermidis</i>	Ампициллин 25 мг/кг каждые 6 часов + клафоран 50 мг/кг каждые 8 часов	При частой встречаемости <i>S.aureus</i> - добавить оксациллин; если широко распространены MRSA - добавить ванкомицин
У детей с обычным состоянием иммунитета	<i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , менингококки, <i>S.aureus</i>	Клафоран 50 мг/кг каждые 8 часов	
У взрослых с обычным состоянием иммунитета (источник сепсиса не известен)	Грамположительные кокки, аэробные палочки, анаэробы	(амикацин 7,5 мг/кг в/в каждые 12 часов) + клафоран 2 г в/в каждые 8 часов (при угрожающих жизни состояниях - каждые 4 часа) + (клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 часов)	Вместо амикацина можно использовать нетилмицин по 2 мг/кг в/в каждые 8 часов; вместо клиндамицина может назначаться метронидазол по 1 г в/в каждые 12 часов
У взрослых со спленэктомией в анамнезе	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , менингококки	Клафоран по 2 г в/в каждые 8 часов при угрожающих жизни состояниях - каждые 4 часа)	

Острые бактериальные менингиты

Возбудители и антибиотики

Дело в том, что в подобных случаях могут быть использованы далеко не все из высокоактивных *in vitro* медикаментов. Основными препятствиями для реализации их действия в человеческом организме являются плохое проникновение лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер, а также их токсичность и узкая терапевтическая широта.

Ниже сформулированы основные требования к антимикробному препарату для лечения бактериальных менингитов [10]:

1. Медикамент должен хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер при воспалительных процессах в оболочках мозга и обеспечивать бактерицидный эффект в очаге инфекции.
2. Препарат должен отличаться низкой токсичностью и хорошей переносимостью при системном применении.
3. Поскольку лечение менингитов начинают с инъекционной терапии, необходимы антимикробные средства для внутримышечного или внутривенного введения, что обеспечивает наиболее быстрое достижение терапевтических концентраций медикамента в спинномозговой жидкости.
4. При лечении менингитов следует назначать антимикробные препараты в максимально допустимых дозах, чтобы обеспечить необходимую бактерицидную концентрацию в ликворе. При этом важно не снижать дозы по мере клинического улучшения, т.к. процесс выздоровления одновременно ведет к снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ.

Каково же место клафорана в лечении менингитов? Рассмотрим сведения об основных возбудителях менингитов в разных возрастных группах и действующие рекомендации по эмпирическому назначению антибиотиков (табл. 4, 5).

Комбинация клафорана и ампициллина в большинстве случаев позволяет охватить весь спектр предполагаемых возбудителей менингита у новорожденных. Она особенно показана при подозрении на инфицирование *Listeria spp.* и *Enterobacteriaceae*. У преждевременно родившихся малышей, длительное время находящихся в стационаре, повышается вероятность этиологической роли золотистых стафилококков, энтерококков и резистентных колиформных микроорганизмов. Эмпирическая антибактериальная терапия несколько изменяется: рекомендуется комбинация пенициллиназоустойчивого пенициллина (оксациллин) с клафораном (либо с цефтазидимом). При высоком риске инфицирования MRSA (метициллиноустойчивыми штаммами *S. aureus*) в комбинации с клафораном применяется ванкомицин.

Спустя 24-36 часов после начала терапии рекомендуется повторить исследование цереброспинальной жидкости.

Клафоран в меньшей степени, чем цефтриаксон, связывается с белками плазмы и, следовательно, более безопасен при лечении новорожденных. Медикаменты, характеризующиеся высоким

связыванием с белками, повышают риск гипербилирубинемии у новорожденных и могут вызвать повреждение головного мозга [11]. Данные клинических исследований свидетельствуют, что лечение клафораном приводит к эрадикации (уничтожению, истреблению) большинства чувствительных к антибиотику возбудителей менингита, а также быстрой стерилизации спинномозговой жидкости. Частота излечения в различных возрастных группах составляет 80-100%. Определенная роль в успехе лечения принадлежит антимикробным свойствам активного метаболита клафорана – дезацетилцефотаксима. Удлинение периода полувыведения дезацетилцефотаксима у малышей, родившихся с малым весом, ведет к накоплению метаболита в организме и служит теоретическим основанием для увеличения интервала времени между введениями очередных доз антибиотика у этой категории больных [9].

У детей в возрасте от 1 до 3-х месяцев спектр доминирующих возбудителей существенно изменяется. Пневмококки, менингококки и гемофильная палочка – основные возбудители менингитов в этой возрастной группе – сохраняют свое значение и в последующем – как у детей, так и у взрослых. Следует отметить, что в странах, где широко применяется вакцинация против гемофильной палочки, например, в США, заболеваемость менингитами, вызываемыми *H. influenzae*, тип В, снизилась на 90%.

Другая особенность менингитов в этой возрастной группе относится не к этиологии заболевания, а к его лечению. Этой особенностью является сочетание применения антибиотиков и глюкокортикоидных гормонов (дексаметазон). Следует отметить, что польза от использования дексаметазона при менингитах (за исключением заболеваний вызванных гемофильной палочкой) остается дискуссионной. Тем не менее, большинство специалистов по-прежнему рекомендуют прибегать к помощи глюкокортикоидов, причем вводить первую дозу гормонов лучше за 15-20 минут до первого введения антибиотиков. Возможны 2 варианта применения дексаметазона: либо по 0,4 мг/кг внутривенно каждые 12 часов в течение 2-х суток, либо по 0,15 мг/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 4-х дней.

В таблице 5 представлены основные возбудители менингитов и рекомендации по их лечению у детей старше 3 мес. и взрослых.

При угрожающих жизни состояниях любой уровень устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину может иметь клиническое значение. Клафоран эффективен в лечении пневмококковых менингитов при МПК пенициллина <1 мг/л [14]. Это означает, что менингиты, вызванные чувствительными и умеренно устойчивыми к пенициллину пневмококками могут успешно лечиться клафораном. Следует иметь в виду, что ни пенициллин, ни хлорамфеникол (левомецетин) не являются эффективными средствами лечения менингитов, вызванных умеренно устойчивыми к пенициллину пневмококками [15]. При МПК пенициллина ≥2 мг/л (пенициллинорезистентные штаммы) клафоран должен назначаться в комбинации с ванкомицином.

Таблица 4

Этиология и антибактериальная терапия острого бактериального менингита у детей младше 3 месяцев [3]

Группы больных	Этиология	Антибиотикотерапия
Недоношенные и дети младше 1 месяца	Стрептококки группы В - 49%, <i>Eshcherichia coli</i> - 18%, <i>Listeria spp.</i> - 7%, различные грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы - по 10%	Ампициллин + клафоран
Дети в возрасте 1-3 мес.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	Ампициллин + клафоран (цефтриаксон) + дексаметазон

Таблица 5

Этиология и антибактериальная терапия острого бактериального менингита у детей старше 3 месяцев и у взрослых [3]

Группы больных	Этиология	Антибиотикотерапия
3 мес. - 50 лет	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	Клафоран 2,0 г в/в каждые 4-6 часов + дексаметазон 0,4 мг/кг каждые 12 часов в течение 2-х сут. (1-ая доза вводится одновременно или непосредственно перед введением антибиотика) +/- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 6 часов
Старше 50 лет, а также лица любого возраста, страдающие алкоголизмом	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria spp.</i> , грамотрицательные палочки	Ампициллин 2,0 г в/в каждые 4 часа + клафоран в/в каждые 6 часов + дексаметазон 0,4 мг/кг каждые 12 часов в течение 2-х сут. (1-ая доза вводится до введения антибиотика)

Примечание: в/в - внутривенно

Доза ванкомицина и у детей, и у взрослых, по-видимому, должна быть 15 мг/кг внутривенно каждые 6 часов.

В целом, у больных с тяжелой аллергией на пенициллин рекомендуется следующая схема антибактериальной терапии: хлорамфеникол (при менингококковой этиологии заболевания) + триметоприм/сульфаметоксазол (листерии, особенно у больных с нарушенным иммунитетом) + ванкомицин.

У пациентов любого возраста с нарушенным клеточным иммунитетом (например, получающих высокие дозы глюкокортикоидов), а также у больных с менингитом, развившимся после травмы головы или нейрохирургического вмешательства, возрастает этиологическая роль синегнойной палочки, в связи с чем из цефалоспоринов III поколения применяется цефтазидим (в комбинации с ампициллином в первом случае и с ванкомицином – во втором).

Внебольничные пневмонии

В приказе Министерства здравоохранения Украины №311 от 30.12.1999 г. утверждены новые инструкции по оказанию фтизиопульмонологической помощи больным. Одним из разделов этого приказа является «Инструкция о диагностике, клинической классификации и лечении пневмоний» [16]. В соответствии с этой инструкцией, выделяется 4 категории внебольничных пневмоний. В частности, в третью категорию выделяются случаи заболевания, при которых больной нуждается в госпитализации, но не в проведении интенсивной терапии. Тяжелые случаи внебольничных пневмоний, при которых необходимо проведение интенсивной терапии в условиях стационара, отнесены к четвертой категории.

У больных первых двух категорий лечение пневмонии проводится в амбулаторных условиях, а средством выбора являются антибиотики для приема внутрь. Пациентам с пневмониями третьей и четвертой категорий рекомендуется проведение парентеральной антибактериальной терапии, по крайней мере, на начальном этапе лечения. Средством выбора в лечении этих больных является комбинация цефалоспоринов III поколения и макролидов.

Рекомендации, изложенные в приказе, в основных чертах согласуются с принятыми в США, странах Западной Европы и в России. Следует подчеркнуть, что при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми пневмониями предпочтение среди цефалоспоринов отдается обычно клафорану или цефтриаксону.

Заключение

Завершая обзор 20-летнего опыта использования клафорана в клинике, можно заключить, что препарат выдержал испытание временем. Тот факт, что клафоран до сих пор сохраняет лидирующие позиции среди цефалоспоринов III поколения в лечении самых разных, в том числе угрожающих жизни пациентов заболеваний, лишний раз свидетельствует не только о клинической эффективности, но и о безопасности этого антибиотика.

Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (редакторы). Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Москва, 2000
2. Action Programme on Essential Drugs. WHO Report of the Biennium, 1996-1997
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy 1999, 29th ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc., 1999
4. Molinari G., Saverino D., Paglia P., et al. Synergistic antibacterial interaction of cefotaxime and desacetylcefotaxime. J Chemother 1991; 3: 6-12
5. Carmine A.A., Brogden R.N., Heel R.C., et al. Cefotaxime: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 1983; 25: 223-89
6. Selwyn S., Bakhtiar M. Comparative in vitro studies on cefotaxime and acetylcefotaxime. Drugs Exp Clin Res 1986; 12: 953-65
7. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Цыденжапов Е.Ц. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций и абдоминального сепсиса. Клин. антимикроб. химиотер. 2000; (1): 16-20
8. Руднов В.А. Сепсис: Современный взгляд на проблему. Клин. антимикроб. химиотер. 2000; 2 (1): 4-10
9. Wilson W.R., Bouza E., Lode H., Mouton Y. The use of cefotaxime for the treatment of common infections: in vitro, pharmacokinetic and clinical considerations. J Chemother 1997; 9 suppl. №2: 5-18
10. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты в терапии гнойных менингитов. Современные аспекты. В кн.: Антибиотики. Вып. 1. Москва; 1997, с. 47-62
11. Neu H.C. Cephalosporins – cephotaxime 10 years later, a major drug with continued use. Infection 1991; 19 Suppl 6: 309-315
12. Jacobs R.F., Kearns G.K. Cefotaxime and desacetylcefotaxime in neonates in children: a review of microbiologic, pharmacokinetic and clinical experience. Diagn Microbiol Infect Dis 1989; 12: 93-99
13. Helwig H.F. Cefotaxime monotherapy of bacterial meningitis caused by Gram-positive pathogens. Infection 1985; 13 Suppl 1: 62-67
14. Jones R.N. The injectable cephalosporins in the treatment of serious infections. Infection 1994; 22 Suppl 3: 182-83
15. Friedland I.R., Klugman R.P. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Am J Dis Child 1992; 146: 920-23
16. Про затвердження інструкції щодо надання фтизіопульмонологічної допомоги хворим. Укр. хіміотерапевт. Журн. 2000; 2: 57-70

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Развитие тромбозэмболических осложнений у больных терапевтического профиля, находящихся в условиях отделения интенсивной терапии, является актуальной проблемой современной медицины. По данным зарубежных авторов (табл. 1) частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) колеблется от 6% до 100% в зависимости от категории больных.

Таблица 1.

Частота развития тромбоза глубоких вен у пациентов терапевтического профиля (без проведения профилактики).

Инсульт	11 - 75 %
Инфаркт миокарда	17 - 34 %
Повреждение спинного мозга	6 - 100 %
Сердечная недостаточность	20 - 40 %
Неотложное состояние больного	25 - 42 %
Больной общетерапевтического профиля	10 - 26 %

*Nicolaidis et al., 1997; Cade, 1982;
Dekker et al., 1991; Hirsh et al., 1995*

Одно из первых исследований, установивших риск тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого возраста терапевтического профиля, было опубликовано в 1986 году. Согласно полученным данным, без проведения тромбопрофилактики частота ТГВ у пациентов старше 65 лет составила 9,1%, однако среди пациентов, нуждающихся в постельном режиме, возрастала до 20%.

По данным исследований аутопсийного материала тромбозэмболии у пациентов общетерапевтического профиля, определяется в среднем в 33% случаев. (Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber M. Arch Intern Med 1988; 148: 173-6)

ТГВ у пациентов с ишемическим инсультом, прикованных к постели, развивается от 40 до 60% (MC Carthy S.T., Turner J.J., Robertson D. Lancet I, 800-801, 1977. Czchanovski B., Heinrich F., DMW 106, 1254-1259, 1981)

Тромбозэмболические осложнения развиваются у 24% пациентов с инфарктом миокарда и у 42% больных после ишемического инсульта (Clagett GP, Anderson FA, Levine MN, Salzman EW Chast 1995; (Suppl 4) 108: 312-34. Sandercock PAG, Van Den Belt AGM, Lindley RJ. Neurosurg psychiatry 1993; 56: 17-25.)

Однако достаточно больших проспективных исследований, проведенных согласно современным требованиям медицинской статистики, которые позволили бы достоверно оценить реальный риск развития тромбозэмболических осложнений у терапевтических пациентов не было. В 1999 году были опубликованы результаты международного исследования MEDENOX, которые позволили достоверно оценить частоту развития тромбозов у этой категории больных и определить оптимальные пути профилактики.

MEDENOX

Исследование MEDENOX имело своей целью определить риск развития глубокого венозного тромбоза и тромбозэмболии легочной артерии у остро заболевших пациентов терапевтического профиля, вынужденных соблюдать строгий постельный режим; исследовать эффективность и безопасность двух режимов введения Клексана (эноксапарина) для профилактики этих осложнений. При планировании был выбран оптимальный дизайн, позволяющий получить максимально достоверные данные. Исследование проводилось в 9-ти странах, было двойным-слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым с параллельными группами (см. схему)

В исследование включались пациенты старше 40 лет, чье пребывание в стационаре определялось как минимум 6 сутками и которые были иммобилизованы (строгий постельный режим, двигательная активность не более 10 метров самостоятельной ходьбы) не более 3 дней.

Больные госпитализировались по поводу одного из нижеследующих патологических состояний:

- хроническая сердечная недостаточность (III-IV класса по классификации NYNA)
- острая дыхательная недостаточность, не требующая вентиляции легких
- острое инфекционное заболевание без септического шока, острый ревматический процесс, острое воспалительное заболевание кишечника, если они сочетались как минимум с одним дополнительным фактором риска развития тромбозэмболических осложнений

Дополнительными факторами риска считались:

- возраст старше 75 лет
- онкологические заболевания
- тромбозэмболические осложнения в прошлом
- ожирение
- варикозное расширение вен
- применение андрогенов или эстрогенов
- хроническая сердечная недостаточность
- хроническая дыхательная недостаточность

Профилактику тромбозэмболических осложнений проводили Клексаном 20 или 40 мг один раз в сутки подкожно на протяжении от 6 до 14 дней в сравнении с плацебо.

Оценка эффективности:

- Первичный критерий эффективности – все случаи тромбозэмболических осложнений (ТГВ и ТЭЛА) между 1 и 14 днем
- Вторичные критерии эффективности – все случаи тромбозэмболических осложнений ТГВ и ТЭЛА между 1 и 110 днем.
- ТГВ определяли путем проведения восходящей венографии нижних конечностей в период между 6 и 14 днем, диагностику ТЭЛА осуществляли при помощи сканирования легких.

Контроль безопасности осуществлялся на основании анализа всех эпизодов больших и малых кровотечений, тромбоцитопении, и контроля выживаемости в исследуемых группах.

Всего в исследование было включено 1102 больных. Оценка эффективности анализируемых схем лечения проведена у 886 больных. Оценка параметров безопасности – у 1073 пациентов. 371 пациент был включен в группу плацебо, 364 больных – в группу, получавших терапию Клексаном 20 мг в сутки и 367 пациентов – в группу, получавших терапию Клексаном 40 мг в сутки. Необходимо отметить, что более половины больных, участвовавших в исследовании имели более 2-х дополнительных факторов риска тромбозэмболических осложнений, т.е. характеризовались высокой степенью риска. (табл. 2) Два заболевания имели по-крайней мере 45% пациентов (табл. 3)

Средняя длительность терапии во всех исследуемых группах составила около 7 дней.

Схема порядка проведения исследования MEDENOX

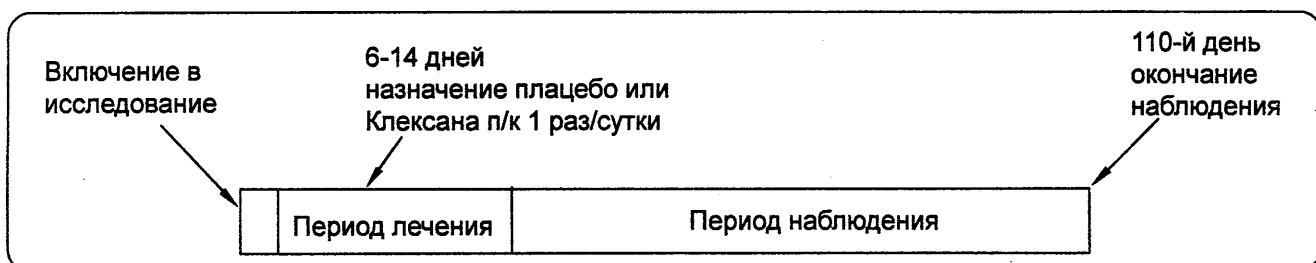


Таблица 2.

Характеристика пациентов: причины госпитализации

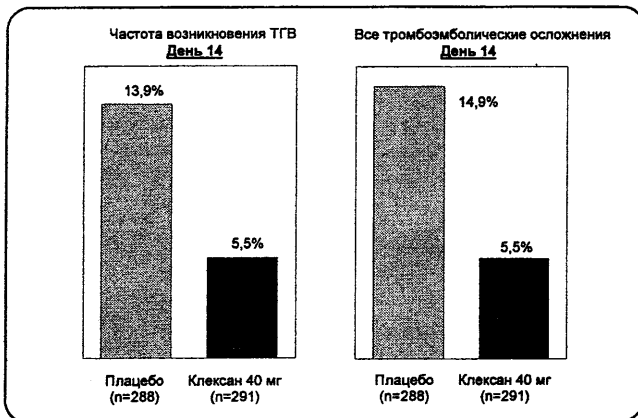
Острая дыхательная недостаточность	53,5%
Сердечная недостаточность (NYHA III – IV)	34,2%
Острое инфекционное заболевание	53,1%
Острое ревматическое заболевание	9,1%
Острое воспаление кишечника	0,5%

Таблица 3.

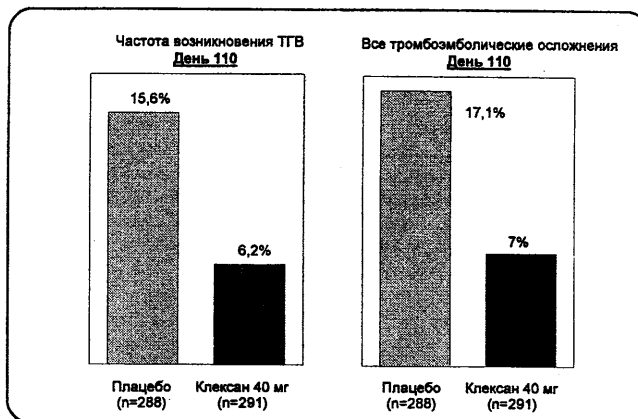
Характеристика пациентов: факторы риска

Хроническая дыхательная недостаточность	53,5%
Возраст старше 75 лет	50,4%
Хроническая сердечная недостаточность	32,1%
Варикозное расширение вен	25,4%
Ожирение	20,2%
Онкологические заболевания	14,3%
Тромбоземблия в анамнезе	9,5%
Заместительная гормонотерапия	2,0%

Частота развития всех тромбоземблических осложнений к 14 дню (первичная конечная точка) была достоверно ниже в группе пациентов, получавших Клексан 40 мг (5,5%), чем у больных, получавших плацебо (14,9%) (относительное снижение риска – 63%, $p < 0,001$). Все случаи ТГВ, равно как и случаи только проксимальных ТГВ были достоверно меньше в группе, получавшей Клексан 40 мг по сравнению с группой плацебо.



Достоверное, значительное снижение числа всех тромбоземблических осложнений, а также отдельно числа проксимальных и дистальных ТГВ, сохранялось более 3-х месяцев в группе пациентов, получавших Клексан 40 мг, по сравнению с группой плацебо.



По анализируемым параметрам безопасности не было отмечено достоверных отличий в частоте возникновения всех кровотечений, больших и малых кровотечений, тромбоцитопений между исследуемыми группами.

В плацебо-контролируемом исследовании MEDENOX убедительно показано, что применение Клексана 40 мг один раз в сутки в виде подкожной инъекции позволяет снизить риск развития тромбоземблических осложнений на 63% у остро заболевших пациентов терапевтического профиля, вынужденных соблюдать строгий постельный режим. Причем снижение риска не сопровождалось увеличением числа побочных реакций в виде кровотечений и тромбоцитопении. Полученные данные соответствуют опубликованным ранее результатам небольших клинических исследований (относительное снижение риска тромбоза от 66% до 80%).

Выбор срока терапии Клексаном (от 6 до 14 дней) связан со средним сроком пребывания исследуемой категории пациентов в стационаре. Поэтому исследователи не исключают, что продление лечения может принести дополнительные преимущества. Однако убедительных исследований по этому поводу пока нет.

Исследование MEDENOX открыло новую эру в профилактике тромбоземблических осложнений у терапевтических больных и позволило Клексану стать стандартом терапии во многих странах.

Материал подготовил Е.Э.Заика
(представительство «Авентис» в Украине)

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК: ПОИСК ПУТИ В ГРЯЗИ

Septic shock: finding the way through the maze

P.M.Rowe

The Lancet, 1999, v.354, №9195

«Большинство клиницистов могут распознать септический шок, но если попросить их определить его, вы получите сотни определений», - сказал Jonathan Cohen (Hammersmith Hospital, London, UK). Несмотря на многочисленные исследования, антибиотики остаются основой лечения септического шока, и никто не знает наверняка, что еще нужно сделать при этом состоянии, которое в 40-60% случаев оказывается фатальным. Слишком часто клинические исследования новых методов лечения, основанных на том, что известно о механизме септического шока, оказывались безуспешными, или даже обнаруживали повышение летальности. И теперь, хотя большинство специалистов согласны в отношении необходимости лучшей классификации больных, мнения разделились в отношении того, необходимо применение единой цели лечения, или лечение должно быть построено индивидуально.

Септический шок – мультисистемный ответ на инфекцию, при котором, в отличие от других форм шока, гипотензия и недостаточность перфузии жизненно важных органов не реагируют на инфузию жидкости. «Септический шок – неуправляемый взрыв врожденного иммунитета», - сказал Michel Glauser (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland). Поэтому одним из путей к борьбе с септическим шоком может быть изучение врожденного иммунитета, системы защиты в отношении микробов, которые предшествуют адаптивному иммунитету с его клеточно-опосредованными ответами и системой распознавания антител.

При врожденном иммунитете конкретные микробные биохимические «маркеры», например компоненты клеточной стенки, обнаруживаются гуморальными и клеточными рецепторами. Некоторые из этих рецепторов и часть нисходящего механизма уже известны в течение некоторого времени, но решающая роль «КПП-подобных» рецепторов (TLR - toll-like receptors; Toll-gate – контрольно-пропускной пункт (КПП) сбора оплаты за пользование дорогой) установлена лишь в последние 3 года. Имеются, по крайней мере, 6 известных видов «КПП-подобных» рецепторов млекопитающих, и когда вещество «бактериального маркера» связывается с одним из них, запускается серия реакций, непосредственно убивающих микробов и помогающих включить адаптивную иммунную систему. В избытке, имеющем место при септическом шоке, эти процессы могут быть фатальными.

В попытке остановить септический шок можно воздействовать на нескольких уровнях, самым очевидным из которых является бактериальный сигнал, запускающий этот процесс. Сначала считалось, что септический шок всегда вызывается эндотоксином (липополисахаридом), высвобождаемым только Грам-отрицательными бактериями. Но эти бактерии являются причиной септического шока менее чем в 50% случаев, и теперь известно, что компоненты клеточных стенок Грам-положительных бактерий, некоторые из которых аналогичны по структуре липополисахариду, также могут вызывать септический шок. Проблема, сказал Edward Abraham (University of Colorado, Denver, CO, USA), заключается в том, что «невозможно дифференцировать больных. Они выглядят инфицированными, но неизвестно, чем они инфицированы». Этим, отчасти, можно объяснить, почему ранние попытки лечения септического шока блокированием липополисахарида антителами оказались безуспешными.

С углублением представлений о механизме септического шока внимание сместилось от бактериального сигнала к воспалительным медиаторам, высвобождаемым активированными клетками. Хотя все еще продолжаются исследования некоторых ингибиторов фактора некроза опухолей -α (tumor necrosis factor -α, TNF-α) и других воспалительных медиаторов, до сих пор при применении такого подхода не было отмечено увеличения выживания

больных. Glauser предлагает этому две причины. «Во-первых, исследование может включать неподходящих больных. Больные были настолько разнородны, что исследования, видимо, были обречены на провал». Abraham соглашается: «Возможно, у нас хорошие лекарства, но неправильно подобраны больные. Для включения в эти исследования нужны не только клинические, но и биохимические критерии». Второе предположение Glauser заключается в том, что «концепция воздействия на единственный процесс в очень разнородных каскадах явлений слишком упрощена. Если воздействие осуществляется на один провоспалительный цитокин, но как же остальные каскады?»

Какова бы ни была причина, безрезультатность этих исследований и новые открытия о продуктах жизнедеятельности микробов, в действительности запускающих этот ответ, оживили интерес к попыткам блокировать самые ранние явления при септическом шоке. Glauser сказал: «Я считаю, что нам следует вернуться к разработанной 20 лет назад концепции блокирования продуктов жизнедеятельности микробов. Эти продукты, выработаны они Грам-положительными или Грам-отрицательными микробами, микобактериями, грибами, имеют очень сохранные структуры, которые, в свою очередь, имеют сохранные рецепторы. Возможно, имеется ограниченное число микробных структур, действующих на ограниченное число древних сохранных клеточных рецепторов».

Одно из направлений, интересующих Glauser, - дополнительные белки, необходимые для распознавания микробных продуктов («КПП-подобными» рецепторами. «Возможно ли, что для распознавания «КПП-подобными» рецепторами липополисахарида и фрагментов клеточной стенки Грам-положительных бактерий необходимо один общий белок?» - спрашивает он. «Мы знаем о белке, связывающем липополисахарид (LBP – lipopolysaccharid-binding protein), и мы вскоре узнаем, связывается ли этот белок также с продуктами жизнедеятельности Грам-положительных бактерий. Если ответ «да», - то лечение белком, связывающим липополисахарид, может оказаться эффективным при Грам-положительном и Грам-отрицательном сепсисе. Если ответ – «нет», - может оказаться необходимым применение теста на липополисахарид, выполняемого «у постели больного».

Еще одной возможной целью может быть маркер клеточной поверхности (cell-surface marker) CD14. Липополисахарид и белок, связывающийся с липополисахаридом, связываются с CD14, а затем весь комплекс связывается с «КПП-подобными» рецепторами, которые передают клеткам сигнал активации. Таким образом, CD14 может быть хорошей целью лечения, особенно если окажется, что CD14 принимает участие в комплексах распознавания сигнальных молекул Грам-положительных бактерий и сывороточных белков. И наконец, существуют и сами по себе «КПП-подобные» рецепторы (TLR). TLR4 необходим для ответа на липополисахарид, и представляется, что TLR2 используются в ответе на Грам-положительные медиаторы. Если имеются общие сигнальные пути от этих «КПП-подобных» рецепторов, то может оказаться, в конце концов, возможно разработать общие методы лечения сепсиса, вызванного различными возбудителями.

При разговоре с экспертами ясно одно – необходимы дальнейшие исследования. Представляется вероятным, что решающим окажется создание быстрых и надежных тестов, специфичных для большого факторов. Но если будут найдены свойства, присущие всем или большинству случаев септического шока, - то возможно, что они в конечном счете окажутся «магической пулей» при этом смертельном состоянии.

