

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

16 (391) 2019



EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неотложная медицина и Кардиология

том № 1

- 14.01.20 Анестезиология и реаниматология
- 14.01.05 Кардиология
- 14.01.25 Пульмонология
- 14.01.17 Хирургия
- 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия
- 14.01.18 Нейрохирургия
- 14.01.21 Гематология и переливание крови
- 14.01.11 Нервные болезни
- 14.01.09 Инфекционные болезни
- 14.03.07 Химиотерапия и антибиотики
- 14.01.15 Травматология и ортопедия
- 14.01.29 Нефрология
- 14.03.04 Токсикология
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

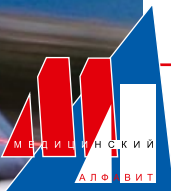
Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама



Неотложная медицина и кардиология. Том №1

Медицинский алфавит №16 (391) 2019

Серия журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфавит», тел.: (495) 616-48-00,
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, подъезд 4, к. 56, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор журнала
«Неотложная медицина» серии «Медицинский
алфавит» Е. А. Евдокимов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., проф.
Амходова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, д.м.н., проф.
Малева Виктор Васильевич, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плывунов Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, д.м.н., проф.
Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Тапиловская Наталья Игоревна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта «Неотложная медицина»
Н. Ф. Тихменева, medalfavit@list.ru

Руководитель отдела маркетинга и рекламы журнала
«Кардиология» Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической
правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение
редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опублико-
ванных материалов. Редакция не несет ответственности за послед-
ствия, связанные с неправильным использованием информации.
Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. но-
мер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.
При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За со-
держание рекламы ответственность несет рекламодатель. За
достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность
несет автор.

Подписан в печать 31 мая 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 5 К 85-летию Александра Сергеевича Ермолова
- 6 К вопросу о рецидивирующем и повторном инфаркте миокарда
Г. А. Газарян, А. С. Ермолов
- 9 Анализ результатов суточного мониторирования артериального
давления у пациентов с гипертонической болезнью
М. И. Литюшкина, Н. В. Малкина
- 13 Значение нарушений перекисного окисления липидов в генезе
неврологических расстройств после каротидной энarterэктомии
Б. А. Шадымов, М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Шайдуров
- 18 Особенности структурно-функциональных параметров поверхностных
вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией
Т. Ф. Вазапов, В. М. Баев, Л. Н. Дружина, С. В. Лetyagina
- 22 Влияет ли способ заполнения аппарата искусственного кровообращения
на показатели церебральной оксиметрии во время перфузии?
В. В. Базылев, М. Е. Евдокимов, М. А. Пантюхина, М. В. Кокашкин
- 30 Защита верхних дыхательных путей пациента в условиях
респираторной поддержки: современное состояние вопроса
А. В. Власенко, А. Г. Корякин, Е. А. Евдокимов, Д. А. Еремин
- 37 Свободный гемоглобин и сепсис
Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, Т. П. Храмых, А. В. Глуценко, Ю. А. Ночная
- 44 Влияние эндогенных бактериофагов на результаты лечения гнойно-
воспалительных осложнений у больных реанимационного профиля
Е. Б. Лазарева, Т. В. Черненко, А. К. Шабанов, Н. В. Евдокимова,
Е. Л. Жиленков, М. А. Годков, С. С. Петриков
- 47 Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым
проводится заместительная почечная терапия
А. О. Шалгинских, С. В. Яковлев, Д. Н. Проценко, И. Н. Сычев,
М. П. Суворова, А. О. Быков
- 58 Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара
ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (четвертая
редакция, 2018 год)
О. Э. Карпов, М. Н. Замятин, В. Г. Гусаров, О. А. Орлова, В. С. Фомина,
Д. А. Камышова, Е. Е. Каменова, М. В. Деметтиенко, Л. В. Петрова,
Н. Н. Лашенкова, Д. А. Колозян
- 74 Подписка

Contents

- 6 On recurrent myocardial infarction and reinfarction
G. A. Gazaryan, A. S. Ermolov
- 9 Analysis of results of daily blood pressure monitoring in patients with hypertension
M. I. Lityushkina, N. V. Malkina
- 13 Significance of lipid peroxidation disorders in genesis of neurological disorders after
carotid endarterectomy
B. A. Shadyrov, M. I. Neimark, V. V. Shmelyov, A. A. Shaidurov
- 18 Features of structural and functional parameters of superficial veins of lower
extremities in men with arterial hypertension
T. F. Vagapov, V. M. Baev, L. N. Druzhina, C. V. Letyagina
- 22 Is there any connection between method of priming extracorporeal circuit
and cerebral oximetry results?
V. V. Basylev, M. E. Evdokimov, M. A. Pantyuhina, M. V. Kokushkin
- 30 Protection of upper respiratory tract of patient in conditions of respiratory support:
current state of issue
A. V. Vlasenko, A. G. Koryakin, E. A. Evdokimov, D. A. Eryomin
- 37 Free hemoglobin and sepsis
Yu. P. Orlov, N. V. Govorova, T. P. Khramykh, A. V. Glushchenko, Yu. A. Nochnaya
- 44 Effect of endogenous bacteriophages on results of treatment of pyo-inflammatory
complications in resuscitation patients
E. B. Lazareva, T. V. Chernenkaya, A. K. Shabanov, N. V. Evdokimova, E. L. Zhilenkov,
M. A. Godkov, S. S. Petrikov
- 47 Dosing of antibiotics in patients with sepsis, including those undergoing renal
replacement therapy
A. O. Shalginikh, S. V. Yakovlev, D. N. Protsenko, I. N. Sychev, M. P. Suvorova, A. O. Bykov
- 58 The protocol of empirical antimicrobial therapy of the inpatient hospital of the
National Medical and Surgical Center n. a. N. I. Pirogov (fourth edition, 2018)
O. E. Karpov, M. N. Zamyatin, V. G. Gusarov, O. A. Orlova, V. S. Fomina,
D. A. Kamyshova, E. E. Kamenova, M. V. Dementienko, L. V. Petrova, N. N. Lashenkova,
D. A. Kolozyan
- 74 Subscription

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку
и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), статьи в открытом доступе, имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Неотложная медицина»:

д.м.н., проф. **Евдокимов Е. А.**

Заместители главного редактора серии:

д.м.н., проф., член-корр. РАН **Ермолов А. С.**

д.м.н., проф. **Бутров А. В.**

Научный редактор серии: к.м.н. **Проценко Д. Н.**

Агаджанян В. В. д.м.н., проф., акад. РАЕН (г. Ленинск-Кузнецкий)

Братищев И. В. врач анест.-реаним. (г. Москва)

Васильков В. Г. д.м.н., проф. (г. Пенза)

Ветшева М. С. д.м.н., проф. (г. Москва)

Грицан А. И. д.м.н., проф. (г. Красноярск)

Древал О. Н. д.м.н., проф. (г. Москва)

Козлов И. А. д.м.н., проф. (г. Москва)

Козырев В. Н. д.м.н., проф. (г. Москва)

Кондратьев А. Н. д.м.н., проф. (г. Санкт-Петербург)

Пасечник И. Н. д.м.н., проф. (г. Москва)

Плавунцов Н. Ф. д.м.н., проф. (г. Москва)

Радужкевич В. Л. д.м.н., проф. (г. Воронеж)

Рошаль Л. М. д.м.н., проф. (г. Москва)

Руденко М. В. к.м.н. (г. Москва)

Свиридов С. В. д.м.н., проф. (г. Москва)

Царенко С. В. д.м.н., проф. (г. Москва)

Шифман Е. М. д.м.н., проф. (г. Москва)

Главный редактор серии «Кардиология»:

д.м.н., проф., академик РАН

Оганов Р. Г. (г. Москва)

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., член-корр. РАЕ (г. Москва)

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф. (г. Москва)

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф. (г. Москва)

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н. (г. Москва)

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., проф. (г. Москва)

Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф., член-корр. РАЕН (г. Курск)

Разумов Александр Николаевич, д.м.н., проф., академик РАН, (г. Москва)

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н. (г. Волгоград)

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф., (г. Москва)

Editorial Board

Editor-in-chief:

MD, DMSci, professor **Evdokimov E. A.**

Deputy editors:

MD, DMSci, professor, RASci corr. member **Ermolov A. S.**,

MD, DMSci, professor **Butrov A. V.**

Science editor: MD, PhD, assistant professor **Protsenko D. N.**

Aghajanian V. V. MD, DMSci, professor, RANS corr. member

Bratishchev I. V. MD, DMSci, professor

Vasil'kov V. G. MD, DMSci, professor

Velshayeva M. S. MD, DMSci, professor

Gritsan A. I. MD, DMSci, professor

Dreval O. N. MD, DMSci, professor

Kozlov I. A. MD, DMSci, professor

Kozyrev V. N. MD, DMSci, professor

Kondratyev A. N. MD, DMSci, professor

Pasechnik I. N. MD, DMSci, professor

Plavunov N. F. MD, DMSci

Radushkevich V. L. MD, DMSci, professor

Roshal L. M. MD, DMSci, professor

Rudenko M. V. MD, PhD

Sviridov S. V. MD, DMSci, professor

Carenko S. V. MD, DMSci, professor

Schiffman E. M. MD, DMSci, professor

Editor-in-chief:

RASci Corr. Member MD, DMSci, professor

Oganov R. G.

Averin E. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G., MD, DMSci, professor

Vyortkin A. L., MD, DMSci, professor

Vorobyeva N. M., MD, PhD

Makarov L. M., MD, DMSci, professor

Mikhin V. P., RANS Corr. Member MD, DMSci, professor

Razumov A. N., RASci Corr. Member MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor,

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor



Глубокоуважаемые читатели!

При выпуске этого номера были объединены издательские возможности журналов «Неотложная медицина» и «Кардиология». Тем самым мы еще раз постарались продемонстрировать возможности и преимущества междисциплинарного взаимодействия по этим актуальным направлениям отечественного здравоохранения.

Открывает номер поздравление с юбилеем Александра Сергеевича Ермолова — главного редактора издания «Медицинский алфавит». Далее публикуется его с соавторами статья по неотложной кардиологии, посвященная вопросу о рецидивирующем и повторном инфаркте миокарда. Здесь же представлены публикации по сердечно-сосудистой патологии, результатам мониторингирования артериального давления у пациентов гипертонической болезнью, изменениям показателей церебральной оксиметрии во время перфузии при использовании АИК и другие.

Отмечая, что гнойно-септические осложнения и их лечение остаются чрезвычайно важной проблемой клинической практики, публикации, в которых нашли отражение эти вопросы, были сгруппированы в другой раздел этого номера. В него вошли статьи по защите верхних дыхательных путей пациента в условиях респираторной поддержки; по дозированию антибиотиков у пациентов с сепсисом при проведении заместительной почечной терапии; по проблеме свободного гемоглобина и сепсиса; влиянию эндогенных бактериофагов на результаты лечения гнойно-воспалительных осложнений у больных реанимационного профиля, а также Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (2018 г.).

Все опубликованные материалы имеют четкую научно-практическую направленность, и мы надеемся, что эта информация будет востребована нашими читателями и использована в целях улучшения результатов лечения пациентов при оказании экстренной и неотложной медицинской помощи.

Главный редактор серии «Неотложная медицина»
профессор Е. А. Евдокимов

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия.— Год.— Том X.— № X(X).— С. XX–XX.

Например

Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина».— 2019.— Т. 1. № 3 (378).— С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

К 85-летию Александра Сергеевича Ермолова

А. С. Ермолов — талантливый хирург, выдающийся ученый и организатор здравоохранения, почетный директор НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, почетный заведующий кафедрой неотложной и общей хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии медико-технических наук Российской Федерации, академик Международной академии наук, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Александр Сергеевич Ермолов родился 18 мая 1934 года в г. Москве. После окончания педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института имени Н. И. Пирогова работал врачом-хирургом в Центральной больнице комбината «Воркутауголь». Дальнейшая профессиональная деятельность А. С. Ермолова неразрывно связана с Москвой. Становление А. С. Ермолова как хирурга, ученого и педагога проходило под руководством профессоров В. А. Иванова, В. А. Неговского и Ю. Е. Березова.

Одним из приоритетных направлений в хирургической деятельности А. С. Ермолова стала неотложная хирургия органов брюшной полости. С 1980 года А. С. Ермолов начал работу в ГКБ № 53. В этот период были заложены основы лечебно-диагностического комплекса при воспалительных и обструктивных заболеваниях билиарного тракта. В 1989 году А. С. Ермолов был избран заведующим 2-й кафедрой хирургии ЦИУВ (впоследствии кафедрой неотложной и общей хирургии РМАНПО МЗ), которой он руководил 29 лет, являясь ныне ее почетным заведующим.

Основное направление деятельности А. С. Ермолова в 1989–2005 годах — плановая хирургия органов желудочно-кишечного тракта и грудной клетки, а также эндокринная хирургия. Большое внимание уделялось особо тяжелым группам больных с кишечными свищами, патологией эндокринных органов. В этот период проводились исследования, ставшие основой современных

методик в хирургии вентральных грыж, острого панкреатита, малоинвазивных дренирующих вмешательств.

В 1986 году А. С. Ермолов доказал целесообразность организации в составе поликлинических отделений хирургических центров, оборудованных операционными, стационарами одного дня, соответствующими штатами. Впервые в Москве такой центр был открыт на базе поликлинического отделения ГКБ № 53 (сейчас ГКБ № 13), он работает до сих пор. В постсоветскую эпоху А. С. Ермолов вошел сформировавшимся опытным организатором здравоохранения, ученым, педагогом и авторитетным хирургом.

В 1992 году руководство Москвы предложило А. С. Ермолову возглавить Московский научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, которым он руководил в течение 14 лет. С 2006 года А. С. Ермолов является почетным директором НИИ СП, руководителем отдела неотложной хирургии, а с 2017 года — его главным научным консультантом.

В НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского А. С. Ермоловым создан ряд научно-клинических подразделений по неотложной хирургии: центр трансплантации печени, отделение неотложной кардиохирургии, ожоговый центр, отделение острых эндотоксикозов. Под его руководством институт стал одним из лучших многопрофильных медицинских центров по оказанию экстренной медицинской помощи в стране и мире.

22 года А. С. Ермолов возглавлял хирургическую службу Департамента здравоохранения Москвы. Совершенствование тактических и стратегических установок и техническое перевооружение хирургов привели к кардинальной реформации экстренной хирургии: неотложная абдоминальная хирургия стала эндоскопической.

Более 14 лет А. С. Ермолов являлся председателем межведомственной проблемной комиссии «Неотложная хирургия» научного совета по хирургии РАМН. За эти годы он создал собственную научную школу. Под его



руководством выполнено 25 докторских и 53 кандидатских диссертации. Им опубликовано более тысячи научных работ, в том числе 19 монографий и руководств. Он имеет четыре авторских свидетельства и 10 патентов на изобретения. А. С. Ермолов является членом редколлегии журнала «Хирургия им. Н. И. Пирогова» и главным редактором издания «Медицинский алфавит».

А. С. Ермолов награжден орденом «Знак Почета», медалью «В память 850-летия Москвы», медалью Министерства обороны «За укрепление боевого содружества», Большой золотой медалью им. Н. И. Пирогова РАН, орденами и медалями различных общественных организаций.

Медицинская общественность, высоко оценивая заслуги А. С. Ермолова, избрала его в 2001 году президентом Международной ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова. Он является членом правления Московского и Всероссийского обществ хирургов, членом Европейской ассоциации неотложной хирургии и интенсивной терапии.

А. С. Ермолов — крупнейший ученый, педагог, организатор здравоохранения, требовательный к себе и сотрудникам, исключительно принципиальный, честный и отзывчивый человек — встречает юбилей в полном расцвете творческих сил и энергии.

Редколлегия журнала «Неотложная медицина» поздравляет Александра Сергеевича Ермолова и желает ему здоровья и дальнейшей успешной творческой деятельности!

К вопросу о рецидивирующем и повторном инфаркте миокарда

Г. А. Газарян, А. С. Ермолов

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

On recurrent myocardial infarction and reinfarction

G. A. Gazaryan, A. S. Ermolov

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

В работе представлены три наблюдения с целью обсуждения критериев повторного инфаркта миокарда. Наблюдения представляют интерес, исходя из кратковременности интервала: от 1 до 14 суток между инфарктами в бассейнах разных коронарных артерий. В двух из них, завершившихся летальным исходом после безуспешных ЧКВ, суммарная площадь поражения левого желудочка достигала 90%; еще в одном раннее восстановление двух инфаркт-связанных артерий с интервалом в сутки позволило предотвратить летальный исход и сохранить сократительную функцию сердца. Согласно действующей классификации такие инфаркты относят к первичным инфарктам рецидивирующего течения, обусловленным персистирующей окклюзией в одной и той же инфаркт-связанной артерии. В приведенных нами наблюдениях инфаркты являлись следствием окклюзий в разных КА, в связи с чем суммарная площадь поражения в отсутствие успешных ЧКВ охватывала почти весь левый желудочек и завершалась летальным исходом. Такие инфаркты, несмотря на их раннее развитие, рационально относить не к рецидивирующим, а к повторным.

Ключевые слова: рецидивирующий инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, летальность, ЧКВ.

Summary

The paper presents three case reports to discuss the criteria of myocardial reinfarction. The cases are of interest because of a short-term interval (from 1 to 14 days) between the infarctions occurred in different coronary arteries. In two cases resulting in a fatal outcome after ineffective PCI, the total affected area of the left ventricle reached 90%; in one more case, early re-canalizations of two infarct-related arteries at an interval of one day, made it possible to prevent a fatal outcome and preserve the contractile function of the heart. The currently used classification defines such infarctions as primary recurrent infarctions due to the persisting occlusion in one and the same infarct-related artery. In our cases, the infarctions were the results of occlusions in different coronary arteries, and therefore, the total affected area, in case of no effective PCI, covered almost the entire left ventricle, which resulted in a fatal outcome. Such infarctions, despite their early development, should reasonably be defined as reinfarctions rather than as recurrent myocardial infarctions.

Key words: recurrent myocardial infarction, reinfarction, mortality, PCI.

Приоритет в изучении повторного инфаркта миокарда (ИМ) исторически принадлежит отечественным ученым. В 1962 году А. Л. Мясниковым была предложена классификация, согласно которой к повторным отнесли инфаркты, развившиеся за пределами временного интервала, определяемого эволюцией морфологических изменений, вызванных предшествующим инфарктом, а некрозы в период незавершенного инфаркта — к рецидивирующему [1]. В последующих работах изучались клинико-анатомические признаки повторных инфарктов, особенности течения, состояние коронарного русла и сократительная функция левого желудочка, ближайшие и отдаленные результаты [2–5].

В 2012 году рабочей группой, включающей представителей всех стран, было разработано третье универсальное определение инфаркта, в котором в качестве критерия, разграничивающего повторный и рецидивирующий ИМ, использован временной

фактор аналогично предложенному А. Л. Мясниковым, ограничиваемый 28 днями [6]. Определение универсально хотя бы потому, что большинство повторных ИМ возникают в сроки более поздние, чем период эволюции изменений, вызванных предшествующим ИМ. Однако с внедрением в широкую практику рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения появились наблюдения, в которых инфаркты не укладываются в существующее определение рецидивирующего и повторного ИМ.

Целью данной работы является демонстрация трех наблюдений с обсуждением критериев повторного инфаркта миокарда, исходя не только из временного фактора, определяемого эволюцией морфологических изменений, вызванных предшествующим инфарктом, но и из выявления разных инфаркт-связанных коронарных артерий. Актуальность и практическая значимость данной задачи определяются

различиями в исходном риске смерти, частоте фатальных осложнений и летальных исходов, своевременной диагностике и выборе оптимальной тактики инвазивного лечения.

Клинический пример № 1

Больной С., 66 лет, доставлен в институт бригадой СМП 15.11.03 через 6 часов от начала ангинозного приступа. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 80 уд./мин., элевация сегмента ST в II, III, AVF отведениях до 3 мм, реципрокная депрессия до 1 мм в I, AVL. АД 110/70 мм рт. ст. РС по TIMI 3 балла (артериальная гипертензия в анамнезе, пожилой возраст). При экстренной коронарографии: тип коронарного кровоснабжения правый, ПМЖВ — стеноз п/з 80%, с/з 75%, д/з 70%, ДВ — 70%, ОВ — п/з 80% с/з 90%, ВТК1–95% в устье, ВТК 2 в устье 70%, АИ — в устье 80%, ПКА — множественные стенозы до 65%, ЗМЖВ диаметром 2,0 мм — окклюзия. ЧКВ не предпринималось из-за малого диаметра

инфаркт-связанной ЗМЖВ. В качестве оптимальной тактики признана хирургическая реваскуляризация миокарда в отсроченном периоде. При эхокардиографии: акинез нижнего сегмента на базальном и среднем уровне, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 48 %.

29.11.03 повторный болевой синдром, на ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 уд./мин., элевация сегмента ST в грудных отведениях до 7 мм, АД 80/40 мм рт. ст. Угроза развития кардиогенного шока. РС по TIMI возрос до 9 баллов. При экстренной коронарографии — острая окклюзия в с/3 ПМЖВ. Выполнена проводниковая реканализация, баллонная ангиопластика, стентирование ПМЖВ двумя стентами. При повторном введении контраста — окклюзия ПМЖВ на уровне проксимального стента. Неоднократные попытки реканализации без эффекта. В ходе процедуры: гипотония, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия. После электроимпульсной терапии: отсутствие сознания, неадекватное дыхание, идиовентрикулярный ритм. Реанимационные мероприятия без эффекта. Констатирована смерть. Патологоанатомический диагноз: острый инфаркт миокарда рецидивирующего течения — в стадии репарации в нижней стенке и межжелудочковой перегородке ЛЖ (площадь поражения 25 %), и в стадии некроза передней стенки с распространением на перегородку и верхушку (площадь поражения 48 %). Выраженный отек легких.

Данное наблюдение представляет интерес из соображений обсуждения: правильно ли была избрана тактика лечения, и можно ли было предотвратить летальный исход. На наш взгляд, исходя из множественных стенозов в ПМЖВ и в двух других КА, оптимальной тактикой лечения однозначно являлась хирургическая реваскуляризация миокарда, планируемая непосредственно вслед за завершением периода эволюции морфологических изменений, вызванных текущим ИМ. Передний инфаркт, развившийся в середине этого периода, ограничиваемого одним месяцем от начала инфаркта, казуистичен, стеноз в ср/3 ПМЖВ, предшествовавший острой окклюзии, не превышал 80 %. Эффективным методом лечения могло явиться механическое

восстановление инфаркт-связанной артерии в самые ранние сроки. В нашем наблюдении вмешательство оказалось безуспешным: отсутствовали и ангиографические, и ЭКГ-признаки реперфузии. По данным литературы, даже при достижении нормального кровотока в инфаркт-связанной артерии летальность у больных с кардиогенным шоком составляет 50 % [7].

Клинический пример № 2

Больной А., 56 лет, доставлен в институт бригадой СМП 15.01.17 через 2 часа от начала ангинозного статуса. На электрокардиограмме признаки нижнего инфаркта миокарда с вовлечением правого желудочка: АВ-блокада 2–3 ст., ЧЖС 46 уд./мин., элевация сегмента ST до 3 мм в отведениях II, III, AVF, V1, реципрокная депрессия сегмента ST до 4 мм в отведениях I, AVL, V2–V5, элевация сегмента ST в правых грудных отведениях — V3R–V4R до 5,0 мм. АД — 80/40 мм рт. ст. Установка временного электрокардиостимулятора (ВЭКС). Риск смерти по TIMI — 4 балла (артериальная гипертензия в анамнезе, систолическое АД менее 100 мм рт. ст.). При экстренной коронарографии: тип коронарного кровоснабжения — правый. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) — протяженный стеноз п/3 до 90 %, огибающая ветвь (ОВ) — стенозы до 75 % п/3 и с/3, правая коронарная артерия (ПКА) — окклюзия п/3. Выполнены проводниковая реканализация, стентирование инфаркт-связанной ПКА. Констатирован кровоток TIMI 3. Время дверь — баллон — 1 час. На контрольной ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 67 уд./мин., элевация сегмента ST до 2 мм в отведениях II, III, AVF, V1, реципрокная депрессия ST до 0,5 мм в I, AVL, V4–V6. После ЧКВ сохранялась гипотония, требующая интенсивной инфузионной терапии и назначения симпатомиметиков.

16.01.17 через 3 часа после вмешательства на ЭКГ появилась элевация сегмента ST в грудных отведениях V1–V3, выросла элевация сегмента ST до 4,0 мм во II, III, aVF, и до 6 мм в правых грудных отведениях (V3R–V4R), реципрокная депрессия ST до 3,0 мм I, AVL, V4–V6. Признаки развивающегося

переднего инфаркта миокарда с ухудшением кровоснабжения миокарда правого желудочка. РС возрос до 7 баллов за счет элевации ST в грудных отведениях, венозного полнокровия (Killip 2). При ЭКГ: гипоакинез нижнего и заднего сегментов на верхнем и среднем уровне, переднего, передне-перегородочного и бокового на среднем уровне и четырех сегментов на уровне верхушки ЛЖ (11 сегментов). Гипоакинез задних и боковых отделов правого желудочка, дилатация нижней полой вены с отсутствием реакции на вдох, СДЛА 18 мм рт. ст., умеренная дилатация правых камер сердца. ФВ ЛЖ 40 %. Повышение уровня кардиоспецифических ферментов: КФК-5 144 Е/л, КФК-МВ — 287 Е/л. 16.01.18 в связи с развивающимся передним инфарктом миокарда повторно выполнена коронарография. Проведены баллонная ангиопластика, стентирование ПМЖВ. Кровоток TIMI 3. На ЭКГ признаки реперфузии миокарда: ритм синусовый, ЧСС 71 уд./мин., редукция сегмента ST до изолинии формирование зубца Q и отрицательный T в отведениях III, aVF, V1–V3, депрессия сегмента ST до 1 мм в отведениях I, AVL, V5–V6. При эхокардиографии: улучшение локальной сократимости ЛЖ, гипоакинез восьми сегментов, ФВ ЛЖ — 40 %. НПВ 27 мм при отсутствии реакции на вдох, увеличение правых камер сердца. 20.01.17 прекращена инотропная поддержка, временная электрокардиостимуляция. Расширение двигательного режима. Больной выписан 02.02.17 в удовлетворительном состоянии. Диагноз: ИБС — острый нижний ИМ с подъемом ST с вовлечением правого желудочка от 15.01.17. Первичное ЧКВ на ПКА от 15.01.17. Острый повторный передний ИМ с подъемом ST от 16.01.18. Первичное ЧКВ на ПМЖВ от 16.01.18. Острая левожелудочковая недостаточность (Killip 2). Преходящая АВ блокада 3 ст. ВЭКС от 17.01.18.

Через год при эхокардиографии: нарушение локальной сократимости (НЛС), 8 сегментов, ФВ ЛЖ 40 %. Проба ВЭМ: толерантность средняя 100 Вт, проба отрицательная.

Данное наблюдение является свидетельством эффективности своевременных первичных ЧКВ, выполненных на двух инфаркт-связанных КА: на ПКА в связи с нижним ИМ

с вовлечением правого желудочка и через 12 часов на ПМЖВ в связи с передним ИМ. Каждый из этих инфарктов был с высоким РС. В отсутствии успешных ЧКВ с ЭКГ-признаками реперфузии летальный исход был неизбежен. Вместе с тем остается дискуссионным вопрос: являлся ли передний ИМ, развившийся вслед за нижним, проявлением пролонгированного течения первичного инфаркта миокарда или, исходя из разных инфаркт-связанных КА, — повторным.

Клинический пример № 3

Больной А., 58 лет, доставлен в институт бригадой СМП 04.12.17 через 10 часов от начала ангинозного статуса. На ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 уд./мин., элевация сегмента ST во II, III, AVF до 3 мм, реципрокная депрессия в I, AVL до 1 мм, элевация в грудных отведениях V2 до 2 мм V5. АД 80/45 мм рт. ст. В анамнезе ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. РС по TIMI — 7 баллов (артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет в анамнезе, элевация в грудных отведениях, острая сердечная недостаточность Killip III, АД 80/45 мм рт. ст.). При экстренной коронарографии тип коронарного кровоснабжения — левый. ПМЖВ окклюзия с/3, дистальное русло контрастируется через внутрисистемные коллатерали. ОВ окклюзия с/3. ПКА окклюзия п/3. Выполнены проводниковая реканализация, стентирование с/3 ОВ. Безуспешная попытка реканализации ПМЖВ. Окклюзия ОВ в стенте. Рецидивирующая фибрилляция желудочков, реанимационные мероприятия, восстановление сердечного ритма. Повторная проводниковая реканализация, ангиопластика ОВ. Поддержка гемодинамики высокими дозами симпатомиметиков. Установка внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), искусственная вентиляция легких, ВЭКС. Больной в состоянии крайней тяжести переведен в палату интенсивной терапии. В анализах крови выраженный лейкоцитоз, повышение показателей креатинина, мочевины, калия, глюкозы, амилазы, рассцениваемые как проявления полиорганной недостаточности на фоне гипотонии.

09.12.17 резкое ухудшение, асистолия, реанимационные мероприятия неэффективны. Патологоанатомический диагноз: острый ИМ рецидивирующего течения — в стадии репарации в передней стенке ЛЖ с распространением на средне-верхушечные сегменты межжелудочковой перегородки (площадь поражения 40 %), в стадии некроза в задней и боковой стенке ЛЖ (площадь поражения 48 %). Обтурирующий определенной давности тромб в с/3 ПМЖВ. ЧКВ: механическая реканализация, баллонная ангиопластика, стентирование ОВ. ВЭКС. ВАБК от 04.12.17. Гипертоническая болезнь, артериолонефросклероз. Сахарный диабет второго типа в стадии декомпенсации. Интрапроцедурный эпизод клинической смерти в связи с окклюзией стента ОВ. Выраженный отек легких.

Исходя из данных приведенного наблюдения, больной поступил в институт с нижним ИМ, развившимся в период эволюции предшествующего переднего ИМ. Об этом свидетельствуют сохраняющаяся элевация сегмента ST в грудных отведениях, окклюзия ПМЖВ в с/3 и наличие тромба определенной давности в ПМЖВ, по данным аутопсии, а также острый ИМ передней локализации в стадии репарации. Отсутствие реперфузионной терапии при переднем ИМ, развившемся на догоспитальном этапе, и безуспешность механического восстановления инфаркт-связанной ОВ при нижнем ИМ не позволили ограничить суммарную площадь поражения, достигшую 88 %, предотвратить фатальные осложнения с летальным исходом.

Приведенные наблюдения представляют интерес исходя из кратковременности интервала между ИМ в бассейнах разных КА, обуславливающих в отсутствие реперфузионной терапии суммарную площадь поражения, охватывающую почти весь левый желудочек с развитием фатальных осложнений и летальных исходов. В двух наблюдениях интервал между инфарктами с безуспешными ЧКВ составил две недели, суммарная площадь достигала 90 %. Еще в одном наблюдении интервал не превышал суток, раннее восстановление инфаркт-связанных артерий позволило

предотвратить летальный исход, сохранить сократительную функцию желудочков, вернуть больного к трудовой деятельности. Согласно действующей классификации такие инфаркты относят к первичным инфарктам рецидивирующего течения, обусловленным персистирующим характером окклюзии в инфаркт-связанной артерии. Площадь поражения при таких инфарктах хоть и больше, чем в отсутствие рецидивов, но ограничивается бассейном одной инфаркт-связанной артерии; соответственно несколько выше и летальность, чем таковая в отсутствие пролонгированного и рецидивирующего течения. В приведенных нами наблюдениях инфаркты являлись следствием окклюзий в бассейнах разных КА, в связи с чем суммарная площадь поражения в отсутствие реперфузионной терапии охватывала большую часть левого желудочка и завершалась летальным исходом. На наш взгляд, инфаркты в бассейне разных коронарных артерий, несмотря на краткость интервала между ними, целесообразно относить не к рецидивирующим, а повторным. Подобный подход в диагностике повторных инфарктов делает рациональной экстренную повторную коронарографию и ЧКВ на второй инфаркт-связанной артерии, успешное применение которой является спасительным.

Список литературы

1. Мясников А. А. О некрозах миокарда. Кардиология; 1962; № 1: 3–8.
2. Попов В. Г. Повторные инфаркты миокарда. М. Медицина. 1971.
3. Яковлев В. В. Морфофункциональное состояние сердца у мужчин пожилого и старческого возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2011. Вып. 1.
4. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2013; 77 (2): 439–46. Epub 2012 Oct 17.
5. Газарян Г. А., Тарасеева Я. В., Сагиров М. А., Тюрина Л. Г., Жижина М. Н., Нефедова Г. А., Алиджанова Х. Г. Ближайшие и отдаленные результаты различных стратегий лечения больных с крупноочаговым повторным инфарктом миокарда. Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. — 2016. — № 4. — С. 56–60.
6. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. White Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (16): 1581–1598.
7. Robert J. Goldbarg, PhD; Frederick A. Spencer, MD; Joel M. Gore, MD; Darleen Lessard, MS; Jorge Yarzebski, MD, MPH. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. A population-based perspective. *Circulation*. 2009; 119: 1211–1219.

Анализ результатов суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью

М. И. Литюшкина, Н. В. Малкина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Analysis of results of daily blood pressure monitoring in patients with hypertension

M. I. Lityushkina, N. V. Malkina

National Research Mordovia State University n.a. N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

В работе представлены результаты динамики артериального давления у 62 пациентов с гипертонической болезнью по данным суточного мониторингирования артериального давления. Установлено, что у 40,0% из них отмечалась высокая вариабельность и у 52,5% — недостаточное ночное снижение артериального давления (non-dipper). Большая часть статьи посвящена анализу основных показателей СМАД у больных гипертонической болезнью в зависимости от возраста и пола пациентов.

Ключевые слова: артериальное давление, суточное мониторингирование артериального давления, ишемическая болезнь сердца.

Summary

In this work we represented the results of the dynamics of blood pressure of 62 patients with coronary artery disease combined with hypertension according to blood pressure monitoring. It was found that 40.0% of them with a high variability and 52.5% have insufficient night decrease in arterial pressure (non-dipper). Most of the article is devoted to the analysis of the main indicators of BPM depending on the age and sex of the patients.

Key words: blood pressure, blood pressure monitoring, coronary artery disease.

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Ранняя диагностика начальных стадий АГ, а также поддержание на нормальных значениях артериального давления у больных на протяжении многих лет страдающих гипертонической болезнью приводят к снижению смертельно опасных осложнений, продлевают трудоспособный возраст и увеличивают продолжительность жизни [6, 7].

К настоящему времени твердо установлена прямая взаимосвязь между уровнем артериального давления, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Установлено, что прост риск кардиоваскулярных событий прослеживается, начиная с уровня систолического артериального давления, равного 140 мм рт. ст. [1]. Ранняя диагностика начальных стадий АГ, а также поддержание на нормальных значениях артериального давления у больных, на протяжении многих лет страдающих гипертонической болезнью, позволяют своевременно изменить образ жизни, отказаться от вредных привычек и при необходимости назначить или скорректировать

медикаментозную гипотензивную терапию, что приводит к снижению смертельно опасных осложнений, продлевает трудоспособный возраст и увеличивает продолжительность жизни [1].

Достижения последних лет в области изучения патогенеза гипертонической болезни, как и внедрение в медицинскую практику новых классов и форм лекарственных средств не снимают с повестки дня проблему оптимального лечения больных с артериальной гипертонией [2]. При этом основным методом выявления повышенного давления и оценки эффективности проводимых корригирующих процедур продолжает оставаться традиционное разовое или 3–4-кратное определение артериального давления по методу Н. С. Короткова. Основные надежды на уточнение и дополнение традиционного метода связывают с суточным мониторингированием артериального давления (СМАД) [8, 10]. Кроме того, СМАД имеет ряд определенных достоинств, так как дает информацию об артериальном давлении в течение повседневной дневной активности, в ночные часы и позволяет уточнить прогноз сердечно-сосудистых

осложнений [4, 9]. Не менее важно, что показатели СМАД более тесно связаны с изменениями в органах-мишенях и наблюдаемой динамикой в процессе лечения, что дает возможность более точно оценивать антигипертензивный эффект терапии [3].

Целью данной работы является изучение особенностей суточного профиля артериального давления у пациентов изолированной гипертонической болезнью и в сочетании с ИБС.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «РКБ № 3 им. С. В. Каткова» г. Саранска. В основу работы положен клинико-статистический анализ 62 историй болезни больных с гипертонической болезнью, находившихся на стационарном лечении в 2017 году, которым проводилось СМАД. Возрастной диапазон обследованных: от 17 до 78 лет (средний возраст $55,6 \pm 2,0$ года), из них 28 (45%) мужчин и 34 (55%) женщины. На основании данных объективного и лабораторно-инструментального методов обследования больных

разделили на две группы: первая — с изолированной гипертонической болезнью (22 пациента, что составляет 35,5% обследуемых, средний возраст $39,9 \pm 0,7$ года) и вторая — больные с гипертонической болезнью в сочетании с ИБС (40 пациентов, что составляет 64,5% обследуемых, средний возраст $54 \pm 1,1$ года).

Из них 14 (35%) больных с прогрессирующей и 26 (65%) со стабильной стенокардией. 14 обследуемых (22,58%) имеют в анамнезе инфаркт миокарда, 5 (8,06%) — ОНМК. Из сопутствующих заболеваний у 8 (13%) больных имеется ожирение, у 8 (13%) — хронический обструктивный бронхит, у 4 (6,5%) — гипостатическая пневмония, у 4 (6,5%) — сахарный диабет второго типа. У 4 (18%) больных с изолированной ГБ — миокардиодистрофия. Медикаментозная терапия: нитраты принимали 14 больных (22,3%) (кардикет, нитроспрей, нитроглицерин); ингибиторы АПФ — 36 (58%) пациентов (фозикард, каптоприл, каптоген, энап, эналаприл, нолипрел, престариум); бета-адреноблокаторы — 36 (58%) (конкор, метопролол, беталок, корвитол, коронал, атенолол); диуретики — 25 (40%) (индапамид, гипотиазид, тенорик, арифон, верошпирон, фуросемид, диакарб); антиагреганты — 29 (47%) (аспирин, тромбоАСС, кардиомагнил); антикоагулянты — 12 (19%) (гепарин, варфарин); поляризующую смесь — 44 (70%); блокаторы кальциевых каналов — 9 (15%) (дилтиазем, верапамил, амлодипин); вазодилататоры — 18 (29%) (монокинкве, эринит); статины — 8 (13%) (аторис, торвакард).

Обработка информации производилась простой и комбинированной группировкой данных: подсчитывались цифровые показатели и величины в соответствии с темой работы, учитывая пол, возраст, жалобы, анамнез, сопутствующие заболевания, лабораторно-биохимические показатели, инструментальные методы исследования, точность диагностики, проведенное медикаментозное лечение.

СМАД проводили на аппарате BPLab в течение суток (24 часа). Интервалы между измерениями АД и ЧСС составляли 15 минут днем

и 30 — в ночное время. При этом оценивали следующие показатели: среднее, максимальное и минимальное АД в дневные часы; среднее, максимальное и минимальное АД в ночные часы; индекс времени; вариабельность; ночное снижение и утренний подъем АД; суточный индекс; ЧСС среднюю, максимальную и минимальную за сутки.

Нормальный диапазон АД и ЧСС оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии: нормальный уровень дневного АД не должен превышать для САД 135 мм. рт. ст., для ДАД — 83 мм рт. ст., ночного САД — 120 мм рт. ст., ДАД — 70 мм рт. ст. При этом повышенным считали АД выше 140/90 мм рт. ст. и 125/75 мм рт. ст. в дневное и ночное время соответственно. При анализе показателей АД среднее АД за сутки считали повышенным, если его значения в среднем превышали САД — 130 мм рт. ст., ДАД — 80 мм рт. ст., за день при превышении границы САД — 140 мм рт. ст., а ДАД — 90 мм рт. ст., за ночь САД — 120 мм рт. ст., ДАД — 70 мм рт. ст.

Индекс времени гипертензии (ИВ) — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем — 140/90 мм рт. ст., ночью — 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период. За нормальный ИВ в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества мы принимали значение менее 15%, при этом превышение ИВ более 30% свидетельствовало о несомненно повышенном АД.

Суточный индекс (СИ) показывает разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины.

Классификации ночного снижения АД: *дipper* — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет 10–22%; *non-dipper* — пациенты с недостаточным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет менее 10%; *over-dipper* — пациенты с чрезмерным падением АД в ночные часы, у которых СИ более 22%; *night-dipper* — лица с ночной гипертонией, у которых

показатели АД в ночное время превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения.

Под вариабельностью АД (ВАД) понимают естественные физиологические колебания АД в течение суток. Суточная ВАД у здоровых лиц увеличивается с возрастом: в период от 20 до 60 лет составляет не менее 10% от среднего уровня САД и ДАД. Высокая ВАД констатировали при использовании следующих границ: для САД в дневные и ночные часы — 15 мм рт. ст., для ДАД — 14 мм рт. ст. в дневное и 12 мм рт. ст. в ночное время.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы Microsoft Office Excel путем расчета средних арифметических (M) и ошибок средних (m). Достоверность различий (p) между сравниваемыми рядами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Критерием статистической достоверности служила величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка динамики суточного АД у больных гипертонической болезнью: среднее суточное давление 141/85 мм рт. ст. У мужчин оно составило 148/93 мм. рт. ст., а у женщин — 139/83 мм рт. ст.; максимальное суточное давление — в среднем 175/114 мм рт. ст. Для мужчин — 181/114 мм рт. ст. Для женщин — 173/114 мм рт. ст.; минимальное суточное давление — 109/61 мм рт. ст., причем для мужчин этот показатель равен 121/77 мм рт. ст., а для женщин — 107/58 мм рт. ст. (табл. 1).

Динамика АД в дневные часы: среднее давление в дневные часы равно 139/82 мм рт. ст. У мужчин — 138/84, а у женщин — 140/80 мм рт. ст.; максимальное дневное АД составляет в среднем 178/108 мм рт. ст. Для мужчин — 173/106 мм рт. ст. Для женщин — 180/108 мм рт. ст. минимальное дневное АД — 110/59 мм рт. ст., причем для мужчин этот показатель равен 104/57, а для женщин — 111/60 мм рт. ст. (табл. 2)

Динамика АД в ночные часы: среднее давление в ночные часы в данной группе примерно равно 137/75 мм рт. ст. У мужчин оно

Таблица 1
Анализ суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью

АД, мм рт. ст.	Общее	У мужчин	У женщин	Достоверность
Среднее	141 ± 4,39 / 85 ± 2,73	148 ± 5,5 / 93 ± 9,5	139 ± 5,2 / 83 ± 2,7	p > 0,05 / p > 0,05
Максимальное	175 ± 7,44 / 114 ± 4,06	181 ± 7,0 / 114 ± 10,5	173 ± 9,5 / 114 ± 4,6	p > 0,05 / p > 0,05
Минимальное	109 ± 4,52 / 61 ± 3,98	121 ± 2,5 / 77 ± 12	107 ± 5,1 / 58 ± 3,6	p < 0,05 / p > 0,05

Таблица 2
Анализ дневного профиля АД у больных гипертонической болезнью в зависимости от пола

АД, мм рт. ст.	Общее	У мужчин	У женщин	Достоверность
Среднее	139 ± 3,61 / 82 ± 2,17	138 ± 4,3 / 84 ± 3,6	140 ± 4,8 / 80 ± 2,7	p > 0,05 / p > 0,05
Максимальное	178 ± 5,78 / 108 ± 4,67	173 ± 5,9 / 106 ± 7,4	180 ± 7,4 / 108 ± 5,8	p > 0,05 / p < 0,05
Минимальное	110 ± 3,41 / 59 ± 2,76	104 ± 8,3 / 57 ± 6,6	111 ± 3,6 / 60 ± 3,0	p < 0,05 / p < 0,05

Таблица 3
Анализ ночного профиля АД у больных с гипертонической болезнью

АД, мм рт. ст.	Общее	У мужчин	У женщин	Достоверность
Среднее	137 ± 5,07 / 75 ± 2,47	138 ± 9,4 / 76 ± 5,6	137 ± 6,1 / 75 ± 2,7	p > 0,05 / p > 0,05
Максимальное	167 ± 6,36 / 94 ± 3,18	184 ± 8,6 / 98 ± 3,8	162 ± 7,5 / 93 ± 3,9	p < 0,05 / p > 0,05
Минимальное	123 ± 5,40 / 65 ± 2,79	122 ± 11,7 / 64 ± 8,0	123 ± 6,2 / 65 ± 2,8	p > 0,05 / p > 0,05

Таблица 4
Анализ профиля ЧСС у больных с гипертонической болезнью

ЧСС, уд./мин.	Общая	Мужчины	Женщины	Достоверность
Средняя	75 ± 3,94	77 ± 7,2	75 ± 4,7	p > 0,05
Максимальная	114 ± 5,28	120 ± 7,5	111 ± 6,7	p > 0,05
Минимальная	56 ± 3,47	55 ± 6,0	56 ± 4,2	p > 0,05

составило 138/76, а у женщин — 137/75 мм рт. ст.; максимальное ночное АД — 167/94 мм рт. ст. Для мужчин — 184/98 мм рт. ст. Для женщин — 162/93 мм рт. ст.; минимальное ночное АД — 123/65 мм рт. ст., причем для мужчин этот показатель равен 122/64, а для женщин — 123/65 мм рт. ст. (табл. 3)

Таким образом, у больных гипертонической болезнью среднее дневное АД у мужчин превышает значения, полученные у женщин, по показателям среднего ночного САД на 0,7%; среднего ночного ДАД — на 1,3%; максимальное для ночного САД выше на 11,9%; максимальное для ночного ДАД выше на 5,1%. У женщин показатели выше, чем у мужчин, у минимального ночного САД на 0,8%; у минимального ночного ДАД на 1,5%. При оценке динамики АД в ночные часы выявлено превышение нормальных значений как у мужчин, так и женщин. Следовательно, распределение дозы лекарственных препаратов

у разных полов должно быть разным, так как у женщин преобладает гипертония в ночные часы, а у мужчин — и в ночные, и в дневные.

Оценка ЧСС за сутки у больных с гипертонической болезнью: средняя ЧСС за сутки составляет около 75 уд./мин., у мужчин — 77 уд./мин., у женщин — 75 уд./мин.; максимальная ЧСС за сутки — около 114 уд./мин., у мужчин — 120 уд./мин., у женщин — 111 уд./мин.; минимальная ЧСС за сутки — 56 уд./мин., у мужчин — 55 уд./мин., у женщин — 56 уд./мин. Полученные значения ЧСС находятся в пределах нормы (табл. 4).

Анализ ночного снижения АД: non-dipper — у 21 (52,5%); dipper — у 9 (22,5%); over-dipper — у 1 (2,5%); night-peaker — у 7 (22,5%) больных.

Утренний подъем АД: нормальный у 14 (64%) пациентов; повышенный у 8 (36%) больных.

Вариабельность АД: повышена у 16 (40%); нормальная у 24 (60%) больных.

Индекс времени у 20 (50%) обследуемых в пределах нормы, у 18 (45%) повышен, у 2 (5%) понижен.

При сравнительном анализе результатов суточного мониторирования артериального давления у пациентов с изолированной гипертонической болезнью и гипертонической болезнью в сочетании с ИБС выявлено, что практически все показатели, полученные по результатам СМАД у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца, превышали аналогичные у пациентов с изолированной гипертонией, а именно: среднее суточное САД на 9,9%; среднее суточное ДАД на 15,2%; максимальное суточное САД на 4,6%; максимальное суточное ДАД на 7,0%; минимальное суточное САД на 14,7%; минимальное суточное ДАД на 14,8%; среднее дневное САД на 6,5%; среднее дневное ДАД на 6,1%; максимальное дневное САД на 9,0%; максимальное дневное ДАД на 7,4%; минимальное дневное САД на 7,3%; минимальное

дневное ДАД на 6,8%; среднее ночное САД на 15,3%; среднее ночное ДАД на 14,7%; максимальное ночное САД на 20,3%, максимальное ночное ДАД на 15,9%; минимальное ночное САД на 21,1%; минимальное ночное ДАД на 20,0%. Таким образом, артериальная гипертензия протекает более тяжело и имеет более высокие цифры подъема у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ИБС. Именно поэтому больные второй группы имеют более высокий риск осложнений и развития поражений органов-мишеней. Следовательно, главной задачей лечения таких пациентов является максимальное снижение общего риска осложнений (предупреждение ИМ, мозгового инсульта, поражения органов-мишеней), смертности от этих заболеваний и улучшение прогноза. Это предполагает не только адекватное снижение АД, но и коррекцию других модифицируемых факторов риска, таких как курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипертрофия левого желудочка, а также лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

По измерениям у больных обеих групп ночное снижение АД чаще недостаточное: (в 41,0 и 52,5%) non-dipper. Лица, у которых отмечается недостаточное снижение ночного АД, имеют большую выраженность поражения органов-мишеней и менее благоприятный прогноз.

Утренний подъем у большинства из обеих групп больных (64%) нормальный. Но 36% обследуемых нуждаются в коррекции времени приема препарата, так как их действие не прикрывает особо опасный в плане возникновения осложнений утренний период.

Вариабельность в обеих группах близка по значению и составляет приблизительно 1 : 1 (повышенная: нормальная). Повышенная вариабельность АД обычно ассоциируется с поражением органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз сонных артерий, изменение сосудов глазного дна и т.д.). Высокая вариабельность АД может также наблюдаться при вегетативной дисфункции и другой патологии, ведущей к нарушению механизмов регуляции АД.

Выводы

Анализ СМАД у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ИБС показан для определения суточного профиля АД, что позволяет рационально назначить медикаментозное лечение и оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. 55,0% пациентов с гипертонической болезнью без ИБС и 40,0% с гипертонической болезнью в сочетании с ИБС имеют высокую вариабельность АД и, как следствие, повышенный риск осложнений. У 41,0% больных с изолированной гипертензией и у 52,5% пациентов

с гипертонической болезнью в сочетании с ИБС ночное снижение АД чаще недостаточное (non-dipper), что является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Ахунова С.Ю. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления. *Практическая медицина*. 2011; 52: 111–113.
2. Беленков Ю.Н. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 976 с.
3. Васюк Ю.А. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. *Практическая медицина*. 2015. 312 с.
4. Горбунов В.М. Некоторые вопросы практического использования суточного мониторирования артериального давления. *Клиницист*. 2008. 3: 30–39.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия. Ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. М., 2004. 34 с.
6. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения. *Качество жизни. Медицина*. 2015. 3: 10–16.
7. Полковникова Т.Г. Прогностическая значимость показателей суточного мониторирования артериального давления в клиническом течении ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии. *Русский медицинский журнал*. 2009. 5: 32–38.
8. Сорокин Е.В. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2016. 4: 81–84.
9. Стародубова А.В. Суточное мониторирование артериального давления. *Лечебное дело*. 2010. 1: 59–67.
10. European Society of Hypertension Recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2013. 21: 821–846.

Для цитирования. Литюшкина М.И., Малкина Н.В. Анализ результатов суточного мониторирования артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 9–12.



Конгресс с международным участием «Внезапная сердечная смерть в XXI веке. Стратегия профилактики и спасения»

Под таким названием 15–16 февраля 2019 года в Москве под эгидой Министерства здравоохранения России, Совета Федерации и Государственной думы прошло это важное мероприятие.

С приветственным словом к делегатам обратился д.м.н., проф., член-корр. РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии Минздрава России С.А. Бойцов. Он обозначил актуальность темы внезапной сердечной смерти на сегодняшний день для большинства индустриально развитых стран.

В рамках конгресса участники обсудили ряд тем, включая эпидемиологические, клинические, генетические, стратификационные аспекты внезапной сердечной смерти при различных нозологиях и синдромах, медикаментозные и интервенционные способы ее профилактики, современные стратегии оживления, правовые вопросы оказания первой помощи, организации программ общественной

дефибрилляции в Российской Федерации, а также необходимости разработки единых стандартов прогнозирования внезапной сердечной смерти, междисциплинарного подхода к ее профилактике и мероприятиям по спасению жизни.

Среди тем конгресса значились стратегии спасения пациента, находящегося в состоянии клинической смерти, автоматические наружные дефибрилляторы в общественных местах, правовые аспекты оказания первой помощи в России, вопросы обучения волонтеров и родственников больных, относящихся к группам высокого риска.

Участники обменялись опытом в этих вопросах с ведущими зарубежными экспертами.

В рамках конгресса прошел сателлитный симпозиум генерального спонсора — компании Medtronic «Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы — доказанный способ предотвращения внезапной сердечной смерти».

Значение нарушений перекисного окисления липидов в генезе неврологических расстройств после каротидной эндартерэктомии

Б. А. Шадымов¹, М. И. Неймарк², В. В. Шмелев², А. А. Шайдуров³

¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД», г. Барнаул

³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул

Significance of lipid peroxidation disorders in genesis of neurological disorders after carotid endarterectomy

B. A. Shadymov, M. I. Neimark, V. V. Shmelyov, A. A. Shaidurov

Altai Regional Cardiological Dispensary, Branch Clinical Hospital at Barnaul Railway Station, Altai State University; Barnaul, Russia

Резюме

В статье рассматривается вопрос о целесообразности применения препарата на основе янтарной кислоты при оперативном лечении атеросклеротической окклюзии сонной артерии, для профилактики неврологических осложнений в послеоперационном периоде. Проведена сравнительная характеристика полученных данных оксидантного, антиоксидантного статусов, а также маркеров нейронального повреждения в двух группах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение цитофлавина на этапах хирургического лечения уменьшает количество неврологических расстройств.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, стеноз сонной артерии, операция, маркеры нейронального повреждения, каротидная эндартерэктомия, атеросклероз, сонная артерия, атеросклеротическая бляшка.

Summary

The article considers the question of the appropriateness of the use of the drug based on succinic acid in the surgical treatment of atherosclerotic occlusion of the carotid artery, for the prevention of neurological complications in the postoperative period. A comparative characteristic of the obtained data of oxidative, antioxidant statuses, as well as markers of neuronal damage in two groups was carried out. The results suggest that the use of cytoflavin during the stages of surgical treatment reduces the number of neurological disorders.

Key words: peroxide oxidation lipids, carotid stenosis, operation, neuronal damage markers, carotid endarterectomy, atherosclerosis, carotid artery, atherosclerosis plaque.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из ведущих причин смертности населения является атеросклероз сосудов, среди которых значителен вес атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) и связанных с ним органических поражений (инсульт). Несмотря на тенденцию к снижению смертности населения от данной патологии в Российской Федерации, в соответствии со сведениями ВОЗ нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться частой причиной летального исхода [7, 4]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое влечет за собой снижение качества жизни, а иногда и смерть пациентов, часто возникает из-за ишемического поражения головного мозга. Высокая социальная значимость этой патологии объясняется сохраняющейся очаговой неврологической симптоматикой у 80 % людей после эпизода

церебрального инсульта. В США ежегодно регистрируется более полумиллиона инсультов, 20–30 % которых обусловлены поражением внутренней сонной артерии [10]. Одним из наиболее эффективных методов профилактики данного осложнения является каротидная эндартерэктомия (КЭ). Однако сама эта операция может сопровождаться развитием осложнений. В частности, расстройства нейropsychического и когнитивного характера в послеоперационном периоде встречаются у 40–68 % больных. У 1,5–7,5 % проведение КЭ влечет за собой развитие ишемического инсульта [8]. В ряде случаев возникновение осложнений связано с техническими особенностями при выполнении операции — пережатием сонной артерии и реперфузией, возникающей после снятия зажима. Одним из вариантов решения проблемы могло бы явиться использование метаболотропной

медикаментозной терапии на этапах хирургического лечения, которая позволила бы уменьшить отрицательное воздействие ишемии / реперфузии на клетки мозга. Представителем таких препаратов является цитофлавин. Он обладает антиоксидантным, кардиопротективным, метаболотропным и нейротропным свойствами [1]. В литературе последних лет обосновано использование цитофлавина в кардиоанестезиологии, показана целесообразность назначения препарата при острой цереброваскулярной ишемии [1, 9], для ускорения реабилитации после длительных травматичных операций, в комплексе интенсивной терапии [1]. Однако мало работ посвящено изучению возможности использования органопротективных и нейрометаболических свойств цитофлавина для улучшения результатов хирургического лечения атеросклеротического стеноза сонной артерии.

Целью исследования явилось обоснование целесообразности применения препарата на основе янтарной кислоты на этапах хирургического лечения атеросклеротической окклюзии сонной артерии.

Материалы и методы

Анализировали эффективность комплексного лечения, включающего хирургическое (каротидную эндартерэктомию) и лекарственную терапию у 80 больных (45 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 48 до 68 лет с диагнозом «атеросклероз внутренней сонной артерии» (ВСА). Исследование носило характер рандомизированного простого слепого параллельного.

Премедикацию проводили в операционной. Она включала введение диазепама 0,1–0,2 мг/кг, 0,005 %-ный раствор фентанила 0,01–0,02 мг/кг, 0,1 %-ный раствор атропина 0,01 мг/кг, димедрола 10 мг. С целью индукции анестезии применяли пропофол в дозе 0,5–2,0 мг/кг. Перед интубацией трахеи больным вводили 1 мг пипекурония бромид внутривенно с целью прекураризации, затем через 2 минуты — суксаметония хлорид 1 мг/кг внутривенно. После развития релаксации производили интубацию трахеи, после чего применяли пипекурония бромид в дозе 0,05 мг/кг. А анестезию поддерживали непрерывной инфузией пропофола 2–4 мг/кг/мин., фентанила 2,5–10 мкг/кг/мин. Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением пипекурония бромида 0,01–0,02 мг/кг каждые 60 мин. Глубину анестезии оценивали путем BIS-мониторинга.

Больных разделили на две группы. I группу составили 42 больных, у которых не применяли метаболическую терапию препаратом на основе янтарной кислоты — цитофлавином. Во II группе (n = 38) использовали цитофлавин: накануне операции, в ее начале и в течение 5 суток после операции. Препарат вводили по 20 мл в 250 мл 0,9 %-ного физиологического раствора через периферическую вену капельно. Подобная доза препарата рекомендована для лечения инсульта.

Рандомизацию осуществляли накануне операции методом слепых конвертов. Группы были репрезентативны по 12 признакам.

Провели динамическое исследование параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для этого на четырех этапах исследования забирали кровь: до операции (исходный этап исследования) из периферической вены, во время пережатия сонной артерии из *v. jugularis*, после снятия зажима с артерии из *v. jugularis*, через неделю после операции из периферической вены. Для характеристики перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов определяли показатели: общей антиоксидантной активности (ОАА), активностей глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), а в плазме крови — показатели общей прооксидантной активности (ОПА), содержания тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП) [2].

Степень мозгового повреждения оценивали иммунофлюоресцентным методом: определяли антитела к мозгоспецифическим белкам (МСБ) (протеин S-100, энцефалогенный протеин), которые относятся к Ca^{2+} -связывающим белкам мембраны нейрона, регулирующим мозговой метаболизм (набор реактивов «Цереброскрин» АНО СКНИЦ «СИБНИРКОМПЛЕКТ», г. Новосибирск). Уровень антител является маркером мозгового повреждения. Его характеризует коэффициент экстинкции (k), который вычисляют как отношение значений оптической плотности продукта реакции антиген / антитело опытной сыворотки к контролю. Клинически значимыми считают значения $k > 1,2$. Уровень антител к МСБ определяли на трех этапах: до операции, в первые сутки после операции, на третьи сутки послеоперационного периода.

Методом ИФА (набор реактивов ЗАО «БиоХимМак») для оценки нейронального повреждения в сыворотке крови определяли нейронспецифическую енолазу (НСЕ) [3]. НСЕ определяли также на трех этапах: в начале и конце операции, на первые сутки после операции.

В работе использовали различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и цели исследования. Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от –2 до 2. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Значения непрерывных величин представили в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее и m — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для множественного сравнения средних использовали q-критерий Ньюмена-Кейлса. Для сравнения основных групп с контрольной использовали q-критерий Даннета. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Для сравнения связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Для оценки достоверности различия числа осложнений между группами использовали двусторонний вариант точного критерия Фишера. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ Statistica 6.0 и Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В I группе пациентов на этапе пережатия сонной артерии по сравнению с дооперационным этапом отмечали рост показателей ОПА с $40,8 \pm 0,2$ до $42,9 \pm 0,2$ у. е. ($p = 0,048$), ТБРП с $4,8 \pm 0,1$ до $5,1 \pm 0,1$ мкМ ($p = 0,009$). После снятия зажима с сонной артерии и через неделю после операции показатели ОПА статистически достоверно не изменились.

Параметры ТБРП на стадии снятия зажима с артерии еще больше возросли относительно значений этапа пережатия сонной артерии с $5,1 \pm 0,1$ до $8,9 \pm 0,3$ мкМ ($p = 0,056$). Через неделю после операции ТБРП имели значение $7,1 \pm 0,2$ мкМ, которое стало меньше значения на этапе снятия зажима с артерии $8,9 \pm 0,3$ мкМ ($p = 0,046$). Параметры ОАА ни на одном из этапов исследования статистически достоверно не менялись. Активность КАТ на этапах пережатия и снятия зажима с сонной артерии приобретала тенденцию к снижению, но уже через неделю после операции достигала дооперационных значений. Показатели СОД на этапе пережатия сонной артерии $37,0 \pm 0,1$ мкмоль/г Нб практически не отличались от дооперационного этапа $36,4 \pm 0,2$ мкмоль/г Нб ($p = 0,089$), но после снятия зажима с артерии понизилась до $28,7 \pm 0,3$ мкмоль/г Нб в сравнении с этапом наложения зажима на артерию $37,0 \pm 0,1$ мкмоль/г Нб ($p = 0,038$). Через неделю после операции активность СОД возросла хотя и недостоверно по сравнению с предыдущим этапом, тем не менее стала неотличимой от дооперационных показателей. Значения ГПО были выше на этапе пережатия сонной артерии ($148,7 \pm 0,9$ Ед/мг Нб), чем на дооперационном этапе ($145,3 \pm 1,1$ Ед/мг Нб) ($p = 0,044$). На этапе снятия зажима с артерии и через неделю после операции показатели ГПО приобретали тенденцию к снижению по сравнению с дооперационными значениями без достоверной значимости.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в I группе пациентов происходит активация ПОЛ. Это сопровождалось повышением антиоксидантной активности.

Во II группе пациентов с применением цитофлавина на всех этапах исследования показатели ОПА находились примерно на одном уровне с дооперационными значениями. Исключение составил этап снятия зажима с сонной артерии, когда этот параметр имел значение $38,2 \pm 0,2$ у.е., в то время как на этапе наложения зажима на артерию он имел значение $41,2 \pm 0,1$ у.е. ($p = 0,047$). Показатель

ТБРП на этапе пережатия сонной артерии с $4,9 \pm 0,1$ увеличился до $7,0 \pm 0,5$ мкМ на этапе снятия зажима с сонной артерии ($p = 0,038$). А через неделю после операции он снизился до $5,8 \pm 0,3$ мкМ ($p = 0,017$).

Значения параметров ОАА в этой же группе пациентов на всех этапах исследования сохранялись примерно на одном уровне. На этапе снятия зажима с сонной артерии активность КАТ $16,0 \pm 0,2$ мкмоль/г Нб стала ниже в сравнении со значениями на дооперационном этапе $20,2 \pm 0,5$ мкмоль/г Нб ($p = 0,030$). СОД на этапе снятия зажима с артерии имела значение $31,4 \pm 0,5$ мкмоль/г Нб, которое было ниже дооперационного значения $37,9 \pm 0,1$ мкмоль/г Нб ($p = 0,025$). Через неделю после операции активность этого параметра приобретала тенденцию к повышению. Значения ГПО на этапе пережатия сонной артерии приобретали тенденцию к росту. На этапе снятия зажима с артерии показатель ГПО снизился до $126,8 \pm 4,2$ мкмоль/г Нб в сравнении с дооперационным этапом ($148,1 \pm 2,4$) ($p = 0,028$). Через неделю после операции ГПО имела значение $102,4 \pm 3,8$, которое стало еще ниже, чем значение на этапе снятия зажима с артерии ($p = 0,048$).

Исходя из полученных данных, можно заключить, что активация ПОЛ в группе с цитофлавином была умеренной, поэтому в ответ происходили незначимые изменения антиоксидантной системы.

При сравнительной оценке показателей ОПА и ОАА у больных обеих групп обнаружено, что исходные показатели оксидантного и антиоксидантного статуса статистически достоверно не различались между собой.

После наложения зажима на сонную артерию параметры ОПА в I группе были выше по сравнению со II группой пациентов на $1,7$ у.е. ($p = 0,006$). На этом этапе регистрировали достоверные различия показателей ТБРП, которые были ниже во II группе на $0,2$ мкМ ($p = 0,048$) по сравнению с I группой. Возникшие изменения ОПА в свою очередь вызывали изменения общей антиоксидантной активности, которая на этапе пережатия сонной

артерии имела статистически значимо более высокие значения на $1,3$ у.е. ($p = 0,038$) в I группе пациентов. Это в свою очередь сопровождалось изменением активности ферментов, которая была выше в I группе по сравнению со II: КАТ — на $0,7$ мкмоль/г Нб ($p = 0,029$), СОД на $0,6$ мкмоль/г Нб ($p = 0,020$), ГПО — на $7,5$ Ед/мг Нб ($p = 0,047$).

В момент восстановления мозгового кровотока наблюдали тенденцию к сохранению выявленных изменений. У пациентов I группы показатели ОПА достоверно превышали значения соответствующих значений во II группе с применением цитофлавина на $4,2$ у.е. ($p = 0,041$). Параметры ТБРП были выше у пациентов I группы на $1,9$ мкМ ($p = 0,016$). Активность антиоксидантных ферментов на этом этапе, как и на предыдущем, была выше в I группе, чем во II: ОАА — на $1,1$ у.е. ($p = 0,008$), КАТ — на $1,1$ мкмоль/г Нб ($p = 0,028$). В ответ на увеличение в крови супероксидных радикалов в обеих группах активизировалась выработка СОД. В I группе пациентов по сравнению со II группой активность ГПО выше на $5,2$ Ед/мг Нб ($p = 0,047$). После операции и в раннем послеоперационном периоде статистически достоверных различий исследуемых показателей между группами не выявили.

Проведенные исследования показали, что в наименьшей степени исследуемые показатели менялись в группе пациентов, которым применяли цитофлавин. Отмечали который менее выраженный, чем в I группе, прирост показателей прооксидантной активности, в результате чего образовывалось меньшее количество свободных супероксидных радикалов. Тем самым в меньшей степени активировались процессы ПОЛ, и в результате снижалась опасность апоптоза клеток мозга.

В связи с выше изложенным мы попытались выявить зависимость между выраженностью оксидантного стресса и уровнем маркеров мозгового повреждения.

При сравнительной оценке изучаемых параметров у больных обеих групп установлено, что на втором этапе исследований сохранялась тенденция к увеличению уровня антител

Таблица
Сравнительная характеристика маркеров нейронального повреждения

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования		
		I	II	III
Антитела действием к энцефалогенному протеину, мкг/л р	I	2,01 ± 0,22	2,20 ± 0,19	2,72 ± 0,17
	II	1,90 ± 0,19 0,997	2,01 ± 0,16 0,978	2,20 ± 0,13 0,035
Антитела возросла к протеину S-100, мкг/л р	I	2,42 ± 0,14	2,58 ± 0,15	2,91 ± 0,18
	II	2,36 ± 0,12 0,956	2,43 ± 0,11 0,989	2,78 ± 0,13 0,249
HCE, пикс мкг/л р	I	42,00 ± 1,70	46,30 ± 1,90	34,40 ± 1,70
	II	38,10 ± 1,50 0,934	41,30 ± 1,50 0,024	31,90 ± 1,10 0,033

Примечание: р — достоверность различия показателей между I и II группами.

к мозгоспецифическим белкам, но статистически значимых различий между группами не выявлено. Исключение составляла концентрация наиболее лабильного показателя HCE, которая была меньшей во II группе пациентов на 5,0 мкг/л ($p = 0,024$).

Через неделю после операции отмечался наиболее высокий титр антител к мозгоспецифическим белкам. Уровень антител к энцефалогенному протеину на 0,52 мкг/л ($p = 0,035$) у больных I группы превышал аналогичный показатель во II группе. На этом же этапе отмечали заметное снижение концентрации HCE. Ее активность во II группе была на 2,5 мкг/л ($p = 0,033$) ниже по сравнению с I группой (табл. 1).

Проведенные исследования показали, что в обеих группах как с применением цитофлавина, так и без него, при КЭ происходит нейрональное повреждение. Однако более низкий уровень маркеров мозгового повреждения отмечен при применении цитофлавина.

Для выявления природы этого обстоятельства провели корреляционный анализ взаимосвязи параметров оксидантного и прооксидантного статуса с уровнем маркеров нейронального повреждения. Получили положительную корреляционную связь ($r = 0,89$). Это свидетельствует о том, что чем выше показатели оксидантной и прооксидантной активности, тем выше уровень маркеров нейронального повреждения.

Полученные результаты приобрели клиническое подтверждение. В I группе в периоперационном периоде у 22 (52,4%) пациентов выявлены неврологические осложнения, причем у 3 (7,14%) больных имелись явления стойкого неврологического дефицита, потребовавшие длительной нейропротекторной терапии (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, цитиколин). Во II группе ухудшение неврологического статуса отмечали у 9 (23,7%) больных, что было достоверно ниже, чем в I группе ($p = 0,012$). Кроме того, у большинства пациентов это были преходящие расстройства, которые купировались в раннем послеоперационном периоде.

Эти результаты косвенно свидетельствуют об антиоксидантном действии цитофлавина [5, 6].

Заключение

При проведении КЭ происходит активация свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Это сопровождается повышением уровня маркеров нейронального повреждения и проявляется неврологическими нарушениями. Применение цитофлавина на этапах хирургического лечения обеспечивает снижение активности ПОЛ, что ведет к снижению уровня маркеров нейронального повреждения, тем самым уменьшая количество неврологических расстройств.

Список литературы

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 36 с.
2. Волобой Н. Л., Зверев Я. Ф., Брюханов В. М., Талаева О. С., Замятина С. В., Зяблова О. Н., Смирнов И. В. / Антиоксидантный и прооксидантный эффект арбутина и гидрохинона в эксперименте *in vitro* // Бюллетень сибирской медицины, 2011. № 5. С. 41–43.
3. Епифанцева Н. Н., Борщикова Т. И., Чурляев Ю. А. Сывороточные маркеры апоптоза при травматическом и ишемическом повреждении головного мозга // Общая реаниматология. — 2009. — Т. 5, № 6. — С. 54–59.
4. Здравоохранение в России, 2015: Стат. сб. Росстат. — М., 3-46, 2015. — 174 с.
5. Крайник В. М., Козлов С. П., Дешко Ю. В., Ку克林 А. В., Кравченко А. А. / Сравнительная характеристика вариантов общей и сочетанной анестезии при операциях на внутренних сонных артериях // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 6. С. 20–24.
6. Кузнецов М. Р., Федин А. И., Каралкин А. В., Фролов К. Б., Куницын Н. В., Юмин С. М., Холопова Е. А., Князев А. В. / Эффективность фармакологического preconditionирования при каротидной эндартерэктомии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. № 2, том: 116, с. 34–41.
7. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий: Российский согласительный документ [Электронный ресурс] / Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. — Москва, 2013. — Режим доступа: angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.
8. Парфенов В. А., Вербицкая С. В. / Профилактика инсульта при атеросклеротическом стенозе сонной артерии // Клиническая геронтология. 2011. Т. 17. № 7–8. С. 3–9.
9. Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач. — 2006. — № 5. — С. 67–70.
10. Wagner W. H., Cossman D. V., Farber A. / Hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy // Ann. Vasc. Surg. — 2005. — Vol. 19. — P. 479–486.

Для цитирования. Шадымов Б. А., Неймарк М. И., Шмелев В. В., Шайдулов А. А. Значение нарушений перекисного окисления липидов в генезе неврологических расстройств после каротидной эндартерэктомии // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 13–16.





Жизнь продолжается! Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА
НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

Способствует:

- сокращению сроков посленаркозного пробуждения пациентов ¹
- снижению интраоперационных критических инцидентов в 1,8 раза ²
- уменьшению частоты постнаркозных критических инцидентов в 2,3 раза ²
- снижению послеоперационной когнитивной дисфункции с 27,6% до 3,3% ³
- нормализации показателей кислотно-основного состояния ⁴



¹ А.Ю. Новиков с соавторами //Журнал Неврологии и Психиатрии, 6, 2017

² А.М. Овезов, С.В.Брагина, П.В. Прокошев//Журнал «Вестник хирургии», 2, 2010

³ А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Луговой//Журнал Неврологии и Психиатрии, 10, 2017

⁴ И.Е. Голуб с соавторами//Вестник хирургии им. И.И.Грекова, 4, 2015

Особенности структурно-функциональных параметров поверхностных вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией

Т. Ф. Вагатов¹, В. М. Баев², Л. Н. Дружина¹, С. В. Летягина¹

¹ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю», г. Пермь

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Features of structural and functional parameters of superficial veins of lower extremities in men with arterial hypertension

T. F. Vagapov, V. M. Baev, L. N. Druzhina, S. V. Letyagina

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Perm Region; Perm, Russia

Резюме

Целью работы была оценка структурно-функциональных параметров поверхностных вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией (АГ). Выполнен сравнительный анализ результатов ангиосканирования поверхностных вен нижних конечностей между 60 мужчинами с артериальной гипертензией и 27 мужчинами с нормальным артериальным давлением в возрасте 30–50 лет. При АГ зафиксированы увеличенная скорость венозного кровотока и признаки хронических заболеваний вен — увеличенные диаметр и площадь просвета вен; патологические венозные рефлюксы отмечены у 10 % мужчин; в 3 % случаев — варикозная болезнь и тромботические массы, признаки посттромботического поражения поверхностных вен. Выводы. Для мужчин с АГ в возрасте 30–50 лет характерны повышенная скорость венозного кровотока и признаки хронических заболеваний вен нижних конечностей: хронической венозной недостаточности, варикозной и посттромботической болезни вен, что необходимо учитывать при стратификации сердечно-сосудистых рисков и лечении АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вены нижних конечностей, мужчины.

Summary

The aim of the work was to assess the structural and functional parameters of the superficial veins of the lower extremities in men with arterial hypertension. A comparative analysis of the results of the angioscanning of the superficial veins of the lower extremities between 60 men with arterial hypertension and 27 men with normal blood pressure at the age of 30–50 years was performed. In hypertension, an increased rate of venous blood flow and signs of chronic vein diseases are recorded — an increased diameter and area of the lumen of the veins; abnormal venous reflux marked in 10 % of men; in 3 % — varicose veins and thrombotic masses, signs of postrombotic lesion of the superficial veins. Conclusion. For men with hypertension aged 30–50 years, there is an increased rate of venous blood flow and signs of chronic venous disease of the lower extremities: chronic venous insufficiency, varicose and postrombotic venous disease, which must be considered when stratifying cardiovascular risks and treating hypertension.

Key words: arterial hypertension, lower limb veins, men.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), проблемы оценки рисков и эффективного лечения остаются не до конца решенными [9]. Выявляемая у пациентов с АГ коморбидность несет в себе дополнительные риски неблагоприятного прогноза, проблемы эффективности гипотензивной терапии и дополнительные финансовые расходы [7]. Особый интерес представляет коморбидность АГ с хроническими сосудистыми заболеваниями, в частности с хроническим заболеванием вен (ХЗВ) нижних конечностей — частой патологией в популяции взрослых пациентов. Результаты немногочисленных исследований показали, что АГ и венозный кровоток, в том числе нижних

конечностей, взаимосвязаны между собой в регулировании тонуса и емкости артерий и вен [6]. Существует мнение, что АГ способствует развитию ХЗВ и тяжелых трофических расстройств нижних конечностей [11]. Нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при АГ могут влиять на развитие осложнений, например, при ортостазе, особенно при гипотензивной терапии [7].

Целью работы была оценка структурно-функциональных параметров поверхностных вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Объект исследования — мужчины с АГ (сотрудники органов МВД

России). Предмет исследования: структура и функция поверхностных вен нижних конечностей. Объем исследования: 60 человек с АГ (тестовая группа) и 27 мужчин с нормальным артериальным давлением (контрольная группа). Критерий включения в тестовую группу: мужской пол; наличие АГ; возраст 30–50 лет. Критерий включения в контрольную группу: мужской пол; нормальный уровень артериального давления; возраст 30–50 лет. Критерии исключения для пациентов обеих групп: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные ОРВИ в течение последних двух недель;

Таблица 1

Характеристика тестовой и контрольной групп

Параметр	Тестовая группа, n = 60	Контрольная группа, n = 27	P
	Me (Q ₁ –Q ₃)		
Возраст, лет	43 (38–46)	40 (39–43)	0,160
Рост, см	176 (173–181)	177 (174–181)	0,390
Вес, кг	99 (89–102)	80 (75–87)	0,001
САД, мм рт. ст.	148 (144–155)	124 (121–125)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	101 (92–108)	82 (81–84)	0,001
ЧСС, в мин.	76 (68–78)	66 (64–72)	0,001

Примечание: P — уровень значимости различия, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

острые инфекционные заболевания; хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит); ДЗСТ; анемии; гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и ДПК; острые и хронические заболевания почек; профессиональные спортсмены; переломы костей ног в анамнезе; операции на костях, сосудах, мышцах ног; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания ЦНС и спинного мозга. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования при стационарном наблюдении в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю». Пациенты контрольной группы обследованы во время ежегодного диспансерного осмотра.

В тестовой группе у 7 пациентов АГ была установлена впервые, 53 пациента поступили в стационар с неконтролируемой гипертензией. Стаж болезни (со слов пациентов) составил от года до 20 лет. Медиана и 25–75-й перцентили стажа болезни были 6 (3–8) лет. 18 (30%) пациентов тестовой группы сообщают о постоянном приеме гипотензивных препаратов. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Критерием АГ считали уровень САД 140 мм рт. ст. выше и (или) ДАД 90 мм рт. ст. и выше; критерием нормального артериального давления считали уровень САД 120–129 мм рт. ст. и (или) ДАД 80–84 мм рт. ст. [13]. Ангиосканирование вен нижних конечностей выполняли с помощью цветного ультразвукового сканера iU 22 xMatrix (Phillips, США, 2014) и линейного датчика 3–9 МГц. Изучали симметричные поверхностные вены — большую подкожную вену (БПВ) и малую подкожную вену (МПВ).

Оценивали качественные параметры венозного кровообращения: факт локации вены, частоту отсутствия усиления скорости кровотока при пробе с дистальной компрессией, появление ретроградного кровотока при пробе с проксимальной компрессией [2]. Регистрировали наличие рефлюксов (ретроградного кровотока) при пробе Вальсальвы любой продолжительности и частоту рефлюксов

продолжительностью более 0,5 с, частоту встречаемости тромботических масс, неравномерного расширения и извитость вены [3]. Исследовали количественные параметры: диаметр вены; площадь просвета вены; толщину венозной стенки; пиковую скорость венозного кровотока; продолжительность и скорость ретроградного рефлюкса [4].

Место исследования: госпиталь ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя М. Г. Нечаева). УЗИ-исследование выполняли на второй день госпитализации утром до приема еды и лекарств, в покое и положении лежа. Тип исследования: поперечный, нерандомизированный. Период исследования: сентябрь 2017 — май 2018 года. Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в нем были утверждены этическим комитетом ПГМУ (протокол № 6 от 28 июня 2017 года). Все добровольцы дали письменное согласие на обследование. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.1 (StatSoft Russia) с помощью непараметрической статистики по причине малочисленности сравниваемых групп. Результаты описательной статистики представлены как медианы (Me) со значениями первого (Q₁) и третьего (Q₃) квартилей. Сравнение вариационных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Mann-Whitney U-test, сравнение долей — с помощью таблицы сопряженности с использованием критерия X². Различия статистически значимыми считали при p < 0,05.

Результаты исследования

В тестовой группе в БПВ зарегистрированы шесть случаев венозной недостаточности (появление ретроградного кровотока при проксимальной компрессии и наличие патологических рефлюксов). В контрольной группе недостаточность отмечена у одного пациента. В левой БПВ зафиксированы шесть случаев варикозного поражения. Однако достоверных различий между группами не выявлено из-за малого числа наблюдений (табл. 2).

В МПВ диагностированы аналогичные нарушения, что и в БПВ, но их частота была в два раза меньше. В левой МПВ зафиксированы тромботические массы и посттромботические изменения (табл. 3).

В МПВ у пациентов тестовой группы диагностированы большие, чем в контрольной группе, диаметр и площадь сечения сосуда, а также скорость кровотока.

Обсуждение полученных данных

Выявленные нами увеличенный диаметр и площадь сечения вен у пациентов с АГ способствуют развитию относительной несостоятельности клапанного аппарата, что повышает венозное давление и характерно для венозной недостаточности [6, 12]. Высокую скорость венозного кровотока мы связываем с наличием высокого периферического сопротивления артерий и компенсаторного его ускорения в венозных сосудах.

Согласно современной классификации заболеваний вен все морфологические и функциональные нарушения венозной системы принято объединять в понятие «хронические заболевания

Таблица 2
Результаты сравнительного анализа структурно-функциональных параметров БПВ
между тестовой и контрольной группами

Параметр	Тестовая группа, n = 60	Контрольная группа, n = 27	P
	БПВ, правая Абс. (%)		
Локация вены	60 (100%)	27 (100%)	–
Дистальная компрессия (отсутствие усиления скорости кровотока)	0	0	–
Проксимальная компрессия (появление ретроградного кровотока)	4 (7%)	1 (4%)	0,95
Проба Вальсальвы (все рефлюксы)	6 (10%)	0	0,21
Проба Вальсальвы (рефлюкс более 0,5 с)	6 (10%)	0	0,21
Тромботические массы	0	0	–
Неравномерное расширение и (или) извитость вен	0	0	–
Посттромботическое поражение	0	0	–
	Me (Q ₁ –Q ₃)		
Диаметр, мм	3,5 (2,7–3,9)	3,2 (2,6–4,0)	0,83
Площадь просвета, мм ²	21,5 (12,5–26,2)	18,4 (12,4–27,3)	0,82
Толщина стенки, мм	0,5 (0,4–0,7)	0,5 (0,5–0,6)	0,62
Скорость кровотока, см/с	10,6 (9,8–12,1)	9,8 (8,1–13,5)	0,54
Рефлюкс (продолжительность при пробе Вальсальвы), с	5,0 (3,0–5,0)	–	–
Рефлюкс (скорость при пробе Вальсальвы), см/с	10,0 (6,2–20,0)	–	–
	БПВ, левая Абс. (%)		
Локация вены	60 (100%)	27 (100%)	–
Дистальная компрессия (отсутствие усиления скорости кровотока)	0	0	–
Проксимальная компрессия (появление ретроградного кровотока)	6 (10%)	0	0,21
Проба Вальсальвы (все рефлюксы)	6 (10%)	0	0,21
Проба Вальсальвы (рефлюкс более 0,5 с)	4 (10%)	0	0,41
Тромботические массы	0	0	–
Неравномерное расширение и (или) извитость вен	6 (10%)	0	0,21
Посттромботическое поражение	0	0	–
	Me (Q ₁ –Q ₃)		
Диаметр, мм	3,1 (2,67–4,10)	3,1 (2,5–3,6)	0,49
Площадь просвета, мм ₂	17,0 (11,7–29,7)	16,5 (11,5–21,5)	0,48
Толщина стенки, мм	0,5 (0,4–0,6)	0,5 (0,5–0,7)	0,73
Скорость кровотока, см/с	12,0 (9,0–15,0)	10,0 (9,0–12,6)	0,13
Рефлюкс (продолжительность при пробе Вальсальвы), с	5,0 (0,50–5,0)	–	–
Рефлюкс (скорость при пробе Вальсальвы), см/с	9,4 (6,9–12,7)	–	–

Примечание: P — уровень значимости различия, БПВ — большая подкожная вена.

вен» [3]. Основными нозологическими формами ХЗВ являются: хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь нижних конечностей, посттромботическая болезнь нижних конечностей, ангиодисплазии (флебодисплазии), телеангиэктазии и ретикулярный варикоз, флебопатии. Ранее было показано, что риск развития ХЗВ имеет связь с уровнем АД [1]. Согласно результатам выполненного нами исследования мы можем отметить, что АГ у мужчин сочетается с ХЗВ в виде следующих нозологических форм:

- хронической венозной недостаточности;
- варикозной болезни нижних конечностей;
- посттромботической болезни вен нижних конечностей.

В данном исследовании диагностированы формы ХЗВ, которые относятся к выраженной сосудистой патологии, особенно если учитывать наличие тромботических масс и признаков перенесенного венозного тромбоза. Вполне вероятно, что у наблюдаемых пациентов наличие АГ способствует развитию ХЗВ. Однако важно отметить, что и вес пациентов тестовой группы был на 19 кг больше, чем в контрольной, что тоже можно считать дополнительным фактором риска развития ХЗВ [12].

Гораздо важнее осознавать, что независимо от причины ХЗВ, лечение АГ у мужчин должно учитывать характер венозных нарушений нижних конечностей [7]. Нет сомнений, что сочетанная патология артериального

и венозного кровотока, особенно с возрастом, имеет самые неблагоприятные прогностические последствия в виде развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности, тромбозов и нарушения микроциркуляции органов и систем [11]. Поэтому использование адекватной гипотензивной терапии и контролируемая АГ, нормализация веса будут являться ведущими методами профилактики в развитии и прогрессировании ХЗВ.

Выводы

Для мужчин с АГ в возрасте 30–50 лет характерны повышенная скорость венозного кровотока и признаки хронических заболеваний вен нижних конечностей: хронической венозной недостаточности, варикозной

Таблица 3
Результаты сравнительного анализа структурно-функциональных параметров МПВ
между тестовой и контрольной группами

Параметр	Тестовая группа, n = 60	Контрольная группа, n = 27	Р
	МПВ, правая Абс. (%)		
Локация вены	60 (100%)	27 (100%)	–
Дистальная компрессия (отсутствие усиления скорости кровотока)	0 (0%)	0 (0%)	–
Проксимальная компрессия (появление ретроградного кровотока)	2 (3%)	0 (0%)	0,650
Проба Вальсальвы (все рефлюксы)	3 (5%)	0 (0%)	0,560
Проба Вальсальвы (рефлюкс более 0,5 с)	2 (3%)	0 (0%)	0,650
Тромботические массы	0 (0%)	0 (0%)	–
Неравномерное расширение и (или) извитость вен	0 (0%)	0 (0%)	–
Посттромботическое поражение	0 (0%)	0 (0%)	–
	Ме (Q ₁ –Q ₃)		
Диаметр, мм	2,40 (2,14–2,81)	2,1 (1,7–2,5)	0,008
Площадь просвета, мм ₂	10,2 (8,1–14,0)	7,6 (5,2–10,5)	0,009
Толщина стенки, мм	0,42 (0,37–0,67)	0,5 (0,4–0,5)	0,900
Скорость кровотока, см/сек	9,20 (7,08–11,00)	7,5 (6,0–8,1)	0,002
Рефлюкс (продолжительность при пробе Вальсальвы), с	3,0 (2,5–3,3)	–	–
Рефлюкс (скорость при пробе Вальсальвы), см/с	7,1 (7,1–7,7)	–	–
	МПВ, левая Абс. (%)		
Локация вены	60 (100%)	27 (100%)	–
Дистальная компрессия (отсутствие усиления скорости кровотока)	0 (0%)	0 (0%)	–
Проксимальная компрессия (появление ретроградного кровотока)	2 (3%)	0 (0%)	0,65
Проба Вальсальвы (все рефлюксы)	3 (%)	0 (0%)	0,56
Проба Вальсальвы (рефлюкс более 0,5 с)	3 (%)	0 (0%)	0,56
Тромботические массы	2 (3%)	0 (0%)	0,65
Неравномерное расширение и (или) извитость вен	2 (3%)	0 (0%)	0,65
Посттромботическое поражение	2 (3%)	0 (0%)	0,65
	Ме (Q ₁ –Q ₃)		
Диаметр, мм	2,4 (2,0–3,0)	2,1 (1,6–2,6)	0,034
Площадь просвета, мм ₂	10,2 (7,0–15,9)	7,6 (4,5–11,1)	0,034
Толщина стенки, мм	0,5 (0,3–0,6)	0,5 (0,4–0,5)	0,77
Скорость кровотока, см/с	8,9 (6,3–10,2)	7,1 (6,0–9,1)	0,06
Рефлюкс (продолжительность при пробе Вальсальвы), с	5,0 (4,5–6,5)	–	–
Рефлюкс (скорость при пробе Вальсальвы), см/с	7,4 (7,1–7,6)	–	–

Примечание: Р — уровень значимости различия, МПВ — малая подкожная вена.

и посттромботической болезни вен, что необходимо учитывать при стратификации сердечно-сосудистых рисков и лечении АГ.

Список литературы

- Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю., Дусакова Р. Ш. Клинические и гемодинамические особенности венозного кровообращения нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9 (149). С. 50–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-50-54.
- Куликов В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Видар, 2015. 392 с.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2013. № 2 (2). 48 с.
- Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / О. Ю. Атьков. — 2-е изд., доп. и расшир. — М.: Эксмо, 2015. 456 с.
- Ушакова Л. Ю. Ультразвуковое исследование сосудов // Медицинские новости. 2009. № 13. Режим доступа: mednovosti.by/journal.aspx?article=4496 (дата обращения 28.04.2018).
- Федорович А. А., Рогоза А. Н., Гorieва Ш. Б., Павлова Т. С. Взаимосвязь функции венозного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертонии // Кардиологический вестник. 2008. № 2 (XV). С. 21–31.
- Хлынова О. В. Взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем у больных артериальной гипертонией и их прогностическая значимость для оптимизации гипотензивной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь. 2003; 37 с.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2013. No. 34. P. 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. 2017. DOI: 10.1161/HYP.000000000000065.
- Chaar C. I. O. Current Management of Venous Diseases. New York: Springer, 2018. 571 p.
- Clark A., Harvey I., Fowkes F. G. Epidemiology and risk factors for varicose veins among older people: cross-sectional population study in the UK // Phlebology. 2010. No. 25 (5). P. 236–240. DOI: 10.1258/phleb.2009.009045.
- Raffetto J. D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers // Surg Clin North Am. 2018. No. 98 (2). P. 337–347. DOI: 10.1016/j.suc.2017.11.002.

Для цитирования. Вагапов Т. Ф., Баев В. М., Дружина А. Н., Летягина С. В. Особенности структурно-функциональных параметров поверхностных вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертонией // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 18–21.

Влияет ли способ заполнения аппарата искусственного кровообращения на показатели церебральной оксиметрии во время перфузии?

В. В. Базылев, М. Е. Евдокимов, М. А. Пантюхина, М. В. Кокашкин

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пенза

Is there any connection between method of priming extracorporeal circuit and cerebral oximetry results?

V. V. Basylev, M. E. Evdokimov, M. A. Pantyuhina, M. V. Kokushkin

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

Резюме

Цель. Изучить влияние способа первичного заполнения аппарата ИК на показатели церебральной оксиметрии во время перфузии. **Материалы и методы.** Исследование ретроспективное, включает пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование с искусственным кровообращением (ИК) с января по декабрь 2016 года. Были сформированы две группы: с применением ретроградной методики заполнения аппарата искусственного кровообращения (АИК) (основная группа), $n = 45$, а также с применением стандартной методики заполнения АИК (контрольная), $n = 45$. Анализировались изменения показателей гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), церебральной оксиметрии (rSO_2) на восьми этапах оперативного вмешательства (начало операции, начало ИК, зажим на аорту, ИК 15 мин., ИК 30 мин., ИК 45 мин., конец ИК, конец операции). **Результаты.** В основной группе для первичного заполнения контура АИК требовался меньший объем прайма АИК ($p < 0,001$), показатели регионарной сатурации головного мозга были выше в течение 45 мин. перфузии ($p < 0,001$), гемотрансфузия не проводилась ($p < 0,001$). По данным унивариантного регрессионного анализа, независимыми факторами риска снижения rSO_2 на 20 % и более являются: объем прайма (ОШ = 1,014; 95% ДИ: 1,002–1,026; $p = 0,024$) и уровень гематокрита (ОШ = 0,746; 95% ДИ: 0,593–0,938; $p = 0,012$). По данным множественного логистического регрессионного анализа, фактором риска снижения показателей rSO_2 является объем прайма (ОШ = 1,024; 95% ДИ: 1,003–1,045; $p = 0,025$). **Заключение.** Ретроградное заполнение аппарата ИК позволяет поддерживать более высокие значения rSO_2 во время перфузии, снизить волемическую нагрузку и потребность в гематрансфузии. **Ключевые слова:** ретроградное заполнение контура АИК, церебральная оксиметрия (rSO_2).

Summary

Objectives. To compare the influence of different priming techniques on cerebral oximetry results during CPB in adult patients. **Methods.** This study is a single-center retrospective review of data collected from adult patients who underwent isolated CABG with CPB between January and December, 2016. The patients were divided into two standardized groups with the sole difference between them being the method of priming CPB circuit: the first one was the group where we used our modified retrograde method of priming ($n = 45$) and the second one was the group with standard priming ($n = 45$). Hematocrit, hemoglobin, cerebral oxygenation were evaluated at the following points: beginning of the operation, start of CPB, cross clamping, 15, 30, 45 minutes and the end of CPB and the end of operation. **Results.** In the first group indices of cerebral oximetry were higher comparing to the second group at list of the 45 minutes of CPB ($p < 0,001$). For the first 15 minutes of CPB hematocrit was also higher in the first group. Priming volume and the need for blood transfusion or ultrafiltration were also smaller in the first group. **Conclusion.** Modified priming technique allows to maintain higher indices of cerebral oximetry, decreases volume overload and the need for blood transfusion comparing to standard technique.

Key words: retrograde priming technique, cerebral oximetry.

Введение

Искусственное кровообращение (ИК) является неотъемлемой составляющей хирургии открытого сердца. Однако неизбежная составляющая ИК — вынужденное увеличение волемической нагрузки на пациента и гемодилюция, следствиями которой являются снижение кислородной емкости крови, нарушение коллоидно-осмотического состояния, гипергидратация органов и тканей, увеличение вероятности кровотечения в раннем постперфузионном периоде [1, 2, 3]. Во многих работах доказана взаимосвязь гемодилюции во время ИК и диффузной гипоксии головного мозга, что отражается в первую очередь депрессией показателей церебральной оксиметрии

(rSO_2), измеренных методом инфракрасной спектроскопии (NIRS) — чувствительным неинвазивным методом, оперативно отражающим изменения церебральной оксигенации [4, 5]. Нормальные величины rSO_2 лежат в пределах 60–80 %. Снижение rSO_2 более чем на 20 % свидетельствует о нарушении церебральной перфузии, повышении метаболизма головного мозга и повышенной экстракции кислорода из притекающей крови. Снижение значений rSO_2 более 50 % от базового значения указывает на церебральную ишемию [6].

Поиск путей снижения волемической нагрузки и сокращения применения препаратов донорской крови привел к пониманию необходимости

изменения способа заполнения контура АИК. Практически это удалось реализовать после изучения и внедрения методики ретроградного заполнения контура АИК [7]. При освоении методики, помимо снижения гемодилюции и периоперационной потребности в гемотрансфузии, мы обратили внимание на более высокие значения показателей церебральной оксиметрии у пациентов с данным способом заполнения АИК, что послужило основанием для изучения влияния способа первичного заполнения аппарата ИК на показатели церебральной оксиметрии во время перфузии. Периоперационные эффекты ретроградного способа заполнения аппарата ИК рассмотрены в настоящем сообщении.

Материалы и методы

Исследование — ретроспективное, включает взрослых пациентов, первично перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях ИК в период с января по декабрь 2016 года. Были сформированы две группы, различавшиеся между собой способом заполнения аппарата искусственного кровообращения (АИК): с применением ретроградной методики заполнения контура аппарата ИК — основная группа ($n = 45$), а также с применением стандартной методики заполнения аппарата ИК — контрольная группа ($n = 45$). Критерии включения: множественное коронарное шунтирование с индексом реваскуляризации 2 и более, время ишемии миокарда от 50 до 80 мин., фракция выброса левого желудочка более 45%. Из исследования были исключены пациенты с повторным АКШ, экстренным АКШ, АКШ без ИК, значением уровня гемоглобина (Hb) перед оперативным вмешательством менее 110 г/л, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе и (или) гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий. В контрольную группу вошли пациенты, сходные по следующим параметрам: пол, возраст, плановое оперативное вмешательство, первичное аортокоронарное шунтирование (АКШ) с искусственным кровообращением (ИК), ИМТ, EuroSCORE I (%), сопутствующие заболевания. Антропометрические и основные предоперационные характеристики пациентов отражены в табл. 1.

Межгрупповых различий по антропометрическим и преморбидным характеристикам в исследуемых группах не выявлено. Для неинвазивного непрерывного мониторинга церебральной оксиметрии (rSO_2) использовался двухканальный церебральный оксиметр INVOS 5100 (COVIDIEN, Somanetics, США) с фиксацией показателей и последующим вычислением средних значений, которые заносились в специальную таблицу и в дальнейшем использовались для вычислений. Параметры церебральной оксиметрии (rSO_2), показатели газов крови и КЩС регистрировались

Таблица 1
Основные предоперационные характеристики пациентов ($n = 90$)

Показатель	Основная группа ($n = 45$)	Контрольная группа ($n = 45$)	p
Возраст, лет*	57 (54–64)	56 (57–60)	0,63
Пол (муж.), n (%)	36 (80)	37 (82)	1,00
BSA, м ²	1,86 ± 0,19	1,91 ± 0,13	0,14
EuroSCORE I (%)	2,1 (1,83–2,45)	2,2 (2,3–3,8)	0,07
ИМ, n (%)	38 (84,4)	36 (80)	0,78
АГ, n (%)	32 (71)	34 (75,5)	0,81
ФВс, %	54 ± 5	53 ± 9	0,51
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	8 (17,7)	6 (13,3)	0,77
СД, n (%)	12 (26,6)	9 (20)	0,62
ХОБЛ, n (%)	6 (13,3)	7 (15,5)	1,00
ХБП, n (%)	0	1 (2)	1,00
Гепаринотерапия перед операцией, n (%)	15 (33,3)	12 (26,6)	0,65

Примечание: BSA, м² — площадь поверхности тела; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь печени; ФВс — фракция выброса сердца, измеренная по методу Симпсона.

и оценивались на восьми этапах оперативного вмешательства: начало операции, начало ИК, зажим на аорту, ИК 15 мин., ИК 30 мин., ИК 45 мин., конец ИК, конец операции. Значение (rSO_2) на начало операции было принято за базальное.

В обеих группах перфузия осуществлялась в режиме нормотермии (температура оттекающей венозной крови и в носоглотке 36,5–36,6 °C) с объемной скоростью, исходя из расчетных коэффициентов 2,6–3,0 л/мин./м². Для защиты миокарда во время ишемии использовалась фармакологическая антеградная кардиоплегия histidine-tryptophan-ketoglutarate-раствором (НТК-раствор). Среднее АД поддерживалось в пределах 60–80 мм рт. ст. На этапе ИК анестезия поддерживалась подачей кислородно-воздушной смеси, содержащей 60% кислорода и 2,0 об.% севорана.

Методика заполнения контура АИК

Способ заполнения АИК по принятому в клинике протоколу предполагает последовательное заполнение контура коллоидным (500,0 мл) и кристаллоидными (Маннит 15% — 200,0 мл, бикарбонат натрия 5% — 200,0 мл, гепарин — 15 тыс. ед., сбалансированный кристаллоидный раствор — 500–600 мл) растворами. При данном способе объем первичного заполнения составляет 1 400–1 500

мл. Данная методика качественной и количественной подготовки АИК к проведению перфузиологического обеспечения является стандартизованной для многих кардиохирургических стационаров [8, 9].

При ретроградной методике контур аппарата искусственного кровообращения заполняется сбалансированным кристаллоидным — 1 000,0 мл и коллоидным — 500,0 растворами. Далее после нескольких циклов циркуляции, деаэрации контура и разгерметизации основной артерио-венозной магистрали в кардиотомный резервуар дренируется раствор из ее венозной части. Весь коллоидно-кристаллоидный объем из кардиотомного резервуара при инактивированном датчике уровня под контролем зрения вытесняется через шунт, предназначенный для сброса крови из артериального фильтра, в рециркуляционный пакет вплоть до выхода из кардиотомного резервуара. Затем в контур АИК последовательно добавляются: маннит 15% — 200,0 и бикарбонат натрия 5% — 200,0. Оставшийся объем также вытесняется в рециркуляционный пакет до магистрали, выходящей из кардиотомного резервуара, затем активируется датчик уровня. После канюляции аорты ретроградно через шунт артериального фильтра в ту же емкость вытесняется раствор первичного заполнения из артериальной

Таблица 2
Сравнительная характеристика качественных и количественных периоперационных показателей (n = 90)

Показатель	Основная группа (n = 45)	Контрольная группа (n = 45)	p
Время ИК, мин.	66,4 ± 4,6	67,7 ± 5,6	0,230
Время ИМ, мин.*	46 (41–51)	49 (45–51)	0,170
Прайм АИК, мл*	750 (750–800)	1400 (1300–1500)	< 0,001
Объем КП-раствора, мл*	1500 (1200–1900)	1500 (1200–1900)	0,750
Диурез за ИК, мл*	500 (200–700)	300 (200–400)	0,144
Кровопотеря, мл*	250 (200–300)	300 (250–350)	0,006
Общий баланс, мл*	1550 (1400–1900)	2100 (1400–2800)	0,003
Пациенты, получавшие гемотрансфузию, n (%)	1 (2)	9 (20)	0,015
Ультрафильтрация крови, n (%)	0	7 (15)	0,012

Примечание: ИК — искусственное кровообращение; ИМ — ишемия миокарда; АИК — аппарат искусственного кровообращения; КП-раствор — кардиopleгический раствор.

Таблица 3
Динамика показателей гематокрита (Ht) на этапах оперативного вмешательства

Этапы операции	Основная группа	Контрольная группа	p
Начало операции	39,9 ± 2,8	39,5 ± 3,6	0,600
ИК 15 мин.	25,6 ± 1,9	19,9 ± 2,0	< 0,001
ИК 45 мин.	25,3 ± 2,3	24,3 ± 3,1	0,080
Конец операции	31,7 ± 3,1	32,6 ± 3,6	0,220

Примечание: Ht — гематокрит; ИК — искусственное кровообращение.

магистральной и артериальной фильтрации за счет их заполнения аутокровью пациента. Таким образом, оставшийся объем прайма, который необходим для заполнения основных магистралей АИК, составляет 786,4 ± 24,2 мл. При данной методике подготовки АИК к работе для начала ИК необходимо применение вспомогательного венозного дренажа с вакуумной поддержкой и степенью разрежения 20 мм рт. ст. Во время перфузии при необходимости удаленный прайм использовали для коррекции объема перфузата. Все пациенты были ознакомлены с планируемыми вариантами заполнения АИК. Согласие пациентов на каждый вид прайминга было получено.

Статистический анализ

Изучаемые периоперационные данные фиксировались в медицинской информационной системе «Медиалог 7.10 B0119» — «Протокол перфузии». Данные в протокол вносились непосредственно во время оперативного вмешательства, в дальнейшем обрабатывались и экспортировались в электронную таблицу для подготовки

к анализу в статистической программе. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы IBM® SPSS® Statistics v. 21 (21.0.0.0).

Данные выражались как числовые значения (проценты) — n (%), среднее значение ± стандартное отклонение (M ± σ), медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) Me (Q1–Q3). Проводилась проверка количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий количественных переменных с нормальным распределением использовали t-тест, для оценки межгрупповых различий переменных с ненормальным распределением — непараметрический тест — U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные сравнивались с помощью точного двухстороннего критерия Фишера. Для выявления предикторов риска снижения церебральной оксигенации на 20 % и более от исходного уровня проводился унивариантный и мультивариантный логистический регрессионный анализ. Результаты регрессионной модели

представлены как отношение шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (95 % ДИ) и соответствующим уровнем значимости p. Критический уровень значимости p принят ≤ 0,05.

Результаты

Общее количество пациентов, включенных в анализ, составило 90 человек (табл. 2).

Исследуемые группы не различались по периоперационным показателям времени искусственного кровообращения (p = 0,5), ишемии миокарда (p = 0,17), объему использованного для защиты миокарда НТК-раствора (p = 0,7). Группы статистически значимо различались по объему первичного заполнения контура АИК, кровопотере, объему использованной донорской крови и кратности применения систем высокопоточной ультрафильтрации крови. В основной группе для первичного заполнения контура АИК требовался меньший объем прайма, не было необходимости в проведении гемотрансфузии (p < 0,001), отсутствовали показания к применению систем высокопоточной ультрафильтрации крови (p < 0,001). Фиксировались и оценивались изменения показателей среднего артериального давления (АД_{ср.}), гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), данные церебральной оксиметрии (rSO₂) на следующих этапах оперативного вмешательства: 1) начало операции; 2) начало ИК; 3) зажим на аорту; 4) 15 мин. ИК; 5) 30 мин. ИК; 6) 45 мин. ИК; 7) конец ИК; 8) конец операции у пациентов основной и контрольной групп. Значимых различий в показателях среднего АД между исследуемыми группами не выявлено. О степени гемодилюции судили на основании анализа динамики показателей гематокрита (Ht) во время операции (табл. 3).

Различий между стартовыми значениями гематокрита (p = 0,60) и показателями гематокрита в конце операции выявлено не было (p = 0,22). У пациентов основной группы в начале перфузии (на этапе ИК 15 мин.) отмечалось более высокое значение уровня гематокрита (p < 0,001).

Динамика значений показателей регионарной сатурации головного мозга (rSO_2) отражена в табл. 4.

Начало операции не сопровождалось различием значений показателей регионарной сатурации головного мозга (rSO_2). В основной группе показатели церебральной оксиметрии были выше на следующих этапах перфузиологического обеспечения: начало ИК — $72,4 \pm 6,6$ и $61,4 \pm 7,5$ ($p < 0,001$); зажим на аорте — $63,7 \pm 5,5$ и $60,4 \pm 6,7$ ($p < 0,001$); ИК 15 мин. — $70,9 \pm 4,7$ и $61,2 \pm 5,9$ ($p < 0,001$); ИК 30 мин. — 72 (70–75) и 65 (62–70) ($p < 0,001$). С 45-й минуты ИК и до конца операции различий в показателях церебральной оксиметрии не выявлено. Эпизодов церебральной десатурации (снижения значения rSO_2 ниже 70% от исходного) выявлено не было ни в одной из групп.

По данным унивариантного регрессионного анализа (табл. 5), независимыми факторами риска снижения церебральной оксиметрии на 20% и более от исходного уровня являются объем прайма (ОШ = 1,014; 95% ДИ: 1,002–1,026; $p = 0,024$) и уровень гематокрита (ОШ = 0,746; 95% ДИ: 0,593–0,938; $p = 0,012$). По данным множественного логистического регрессионного анализа, фактором риска снижения церебральной оксиметрии является объем прайма (ОШ = 1,024; 95% ДИ: 1,003–1,045; $p = 0,025$) (табл. 5).

У обследуемых пациентов в раннем послеоперационном периоде не было отмечено рецидивов стенокардии, злокачественных аритмий, повторных инфарктов миокарда, инсультов. Летальных исходов среди пациентов обеих групп зафиксировано не было. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Традиционно заполнение контура АИК проводится коллоидными и (или) кристаллоидными растворами, при этом объем прайма может варьировать от 1 500 до 2 300 мл [10]. При стандартном способе заполнения контура АИК возникающая в момент начала ИК острая гемодилюция ведет к резкому снижению доставки кислорода к тканям и в первую очередь к головному мозгу. Создаются условия для

Таблица 4
Показатели церебральной оксиметрии (rSO_2) на этапах операции

Этапы регистрации rSO_2	Основная группа	Контрольная группа	p value
Начало операции	$67,6 \pm 7,2$	$68,0 \pm 5,7$	0,800
Начало ИК	$74,2 \pm 6,6$	$61,4 \pm 7,5$	$< 0,001$
Зажим на аорте	$63,7 \pm 5,5$	$60,4 \pm 6,7$	$< 0,001$
ИК 15 мин.	$70,9 \pm 4,7$	$61,2 \pm 5,9$	$< 0,001$
ИК 30 мин.	72 (70–75)	65 (62–70)	$< 0,001$
ИК 45 мин.	$70,0 \pm 3,8$	$68,5 \pm 5,4$	0,700
Конец ИК	70 (68–73)	66 (64–75)	0,120
Конец операции	$71,6 \pm 4,5$	$71,2 \pm 7,4$	0,750

Примечание: rSO_2 — церебральная оксиметрия; ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 5
Результаты унивариантного и мультивариантного логистического регрессионного анализа предикторов снижения церебральной оксиметрии на 20% во время перфузии

Предиктор	Унивариантный анализ			Мультивариантный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Объем прайма АИК	1,014	1,002–1,026	0,024	1,024	1,003–1,045	0,025
Гематокрит через 15 мин. после начала ИК	0,746	0,593–0,938	0,012	0,676	0,366–1,248	0,210
Объем кардиоплегического раствора	1,014	0,903–1,129	0,764	1,009	0,991–1,018	0,076
Индекс массы тела	0,990	0,880–1,247	0,810	0,970	0,860–1,239	0,890

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; АИК — аппарат искусственного кровообращения; ИК — искусственное кровообращение.

возникновения эпизода циркуляторной гипоксии, увеличиваются риск гипоксического повреждения головного мозга и вероятность церебральных осложнений в постперфузионном периоде [11, 12].

Избежать значительной гемодилюции возможно за счет изменения подхода к тактике заполнения АИК перед началом перфузии. Для снижения гемодилюции предложены методики предварительного ретроградного заполнения контура АИК аутокровью пациента [13]. Основным их отличием является количество удаленного первичного раствора и способ заполнения кардиотомного резервуара аутокровью. В нашем исследовании, помимо вытеснения первичного объема из кардиотомного резервуара, удалялся раствор и из венозной магистралей. Ретроградно аутокровью пациента с параллельным удалением коллоидно-кристаллоидного перфузата через шунт артериального фильтра за 3–5 минут до начала ИК заполнялись артериальная магистраль и артериальный фильтр, что составляло 150–200 мл аутокрови пациента и позволило сократить объем необходимого заполнения аппарата ИК

до $786,4 \pm 24,2$ мл. Мы не проводили предварительную эксфузию аутокрови с целью заполнения АИК, как рекомендуют некоторые авторы [14]. Хотелось бы обратить внимание, что в основной группе начало и течение перфузии поддерживались применением вспомогательного венозного дренажа с вакуумной поддержкой (VAVD controller) с разрежением 20 мм рт. ст. Отрицательное давление, создаваемое прибором, увеличивает градиент венозного давления между пациентом и венозной магистралью контура, что позволяет плавно начать ИК при отсутствии объема в венозной магистральной и поддерживать достаточный венозный возврат во время перфузии. При этом исчезает необходимость в увеличении высоты расположения пациента относительно кардиотомного резервуара, что позволяет установить оксигенатор практически на одном уровне с операционным столом и дополнительно купировать протяженность магистралей экстракорпорального контура. Кроме того, применение управляемого вакуума во время ИК позволяет улучшить условия оттока крови в системе верхней поллой вены [15].

Результаты проведенного исследования показали, что начало ИК в контрольной группе, когда в кровоток поступает значительное количество коллоидно-кристаллоидного объема, сопровождается снижением показателей регионарной сатурации головного мозга. В основной группе снижения показателей регионарной сатурации головного мозга зафиксировано не было.

Выраженность гемодилюции является важной детерминантой церебральной оксигенации во время ИК [16]. О степени выраженности гемодилюции у пациентов обеих групп можно судить, отталкиваясь от показателя гематокрита артериальной крови в начале перфузии. У пациентов контрольной группы, заполнение аппарата ИК которых проводилось по стандартной методике, значение гематокрита артериальной крови в начале перфузии было статистически достоверно более низким. Наши результаты полностью совпадают с результатами Hwang и соавт., которые доложил о результатах применения методики ретроградного заполнения АИК у 94 пациентов и подчеркнул более высокие значения показателей церебральной оксиметрии, а также отсутствие неврологических осложнений [17].

На основании собственных данных, мы можем утверждать, что при изменении подхода к тактике заполнения контура АИК уменьшается период циркуляторной гипоксии головного мозга, удастся обеспечить более высокий уровень церебральной оксигенации в течение первых 30 минут перфузии. Проведенное исследование позволило объективизировать, что снижение объема первичного заполнения контура АИК способствует редукции периода гипоперфузии головного мозга с момента начала ИК и в течение первых 30 минут перфузии.

В нашем исследовании у пациентов контрольной группы должны показатели гемоглобина и гематокрита достигались за счет аллогенной гемотрансфузии и (или) применения систем высокопоточной ультрафильтрации крови либо сочетанием этих факторов. Тем не менее паритетные значения церебральной оксиметрии и гематокрита у пациентов второй

группы достигались лишь к 45-й минуте ИК. Полученные нами результаты полностью сопоставимы с результатами зарубежных коллег, которые в своих публикациях отмечают ретроградное заполнение контура АИК аутокровью пациента как эффективную методику улучшения церебральной перфузии, снижения необходимости в гемотрансфузии, регрессии гемодилюции и ее неблагоприятных клинических эффектов [18, 19, 20]. Karkouti и соавт. в своем исследовании сообщили о прямой связи между степенью гемодилюции во время ИК и риском периоперационного ишемического повреждения головного мозга [21].

Ševerdijae и соавт. также сравнивали результаты ретроградного заполнения АИК у 100 пациентов и констатировали снижение гемодилюции, потребности в переливании компонентов донорской крови [22]. Sachowski и соавт. в сообщении о результатах проведенного мета-анализа, базировавшегося на изучении шести рандомизированных контролируемых исследований, также доложили о снижении потребности в гемотрансфузии у пациентов с ретроградным заполнением АИК на протяжении всего госпитального этапа [23]. Технику ретроградного заполнения АИК особенно целесообразно использовать у пациентов с малой площадью поверхности тела (менее 1,5 м²), у пациентов с низким уровнем Нв в предоперационном периоде и у пациентов, имеющих потенциально высокий риск гемотрансфузий [24, 25].

В 2015 году Probst и соавт. провели сравнительный анализ результатов перфузиологического обеспечения при АКШ с использованием АИК, заполненного по традиционному способу, ретроградным заполнением контура АИК аутокровью пациента и при использовании закрытых систем с минимальным объемом экстракорпорального кровообращения (МЕСС-систем). На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что метод ретроградного заполнения контура АИК аутокровью пациента имеет сопоставимые результаты в снижении уровня гемодилюции и необходимости проведения гемотрансфузии,

при этом является более технически простым в реализации и малозатратным при рутинном использовании в сравнении с закрытыми системами с минимальным объемом экстракорпорального кровообращения (МЕСС-системами) [26].

Также, по данным исследований Eising и Apostolakis, снижение первичного объема заполнения контура АИК предотвращает падение коллоидно-осмотического давления во время ИК и накопление внесосудистой жидкости в постперфузионном периоде, что может рассматриваться как важный элемент профилактики синдрома капиллярной утечки [27, 28].

Заключение

Ретроградная методика заполнения контура аппарата ИК позволяет поддерживать более высокие значения церебральной оксиметрии (rSO₂) во время перфузии, снизить волеическую нагрузку и потребность в использовании препаратов донорской крови.

Список литературы

1. Gu Y., Boonstra P. Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults. *Multimed. Man. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 1. P. 109. DOI: 10.1510/mmcts.2005.001198.14.
2. Chores J., Holt D. Colloid Oncotic Pressure, Monitoring its Effects in Cardiac Surgery. *J Extra Corpor. Technol.* 2017. Vol. 49. № 4. P 249–256.
3. Hogervorst E., Rosseel P., van de Watering L., Brand A., Bentala M., van der Bom J., van der Meer N. Intraoperative Anemia and Single Red Blood Cell Transfusion During Cardiac Surgery: An Assessment of Postoperative Outcome Including Patients Refusing Blood Transfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Apr; 30 (2): 363–72. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.10.021. Epub 2015 Nov 2.
4. Nausjka P., Vranken N., Weerwind P., Sutedja N., Ševerdija E., Barenbrug P., Maessen J. Cerebral Oximetry and Autoregulation during Cardiopulmonary Bypass: A Review. *J. Extra. Corpor. Technol.* 2017. Vol. 49. № 3. P. 182–191.
5. Kowalczyk A., Bachar B., Liu H. Neuromonitoring during adult cardiac surgery. *J. Biomed. Res.* 2016. Vol. 30. № 3. P 171–73. DOI: 10.7555/JBR.30.20150159.
6. Edmonds H. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1053: 12–19.
7. Rosengart T., De Bois W., O'Hara M., Helm R., Gomez M., Lang S.J., Altorki N., Ko W., Hartman G., Isom O., Krieger K.J. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998. Vol. 115. № 2. P. 426–38; DOI: 10.1016/S0022-5223 (98)70287-9.
8. Хенсли Ф. А. — мл. Практическая кардиоанестезиология. [Пер. с англ.] — 3 изд. — М. ООО «Медицинское информационное агентство». 2008. 824–826с.
9. Локшин А. С., Лурье Г. О., Деметьева И. И. Искусственное и вспомогательное

кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. Практическое пособие. Москва. 1998. 40–44 с.

10. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение // *Анналы хирургии*. 2013. № 2. С. 5–12.
11. Warwick R., Palmer K., Johnson I., Poullis M. Pre-operative hyponatremia and cardiopulmonary bypass: yet another factor for cerebral dysfunction? // *J. Extra Corpor. Technol.* 2010. Vol. 42. № 1. P 52–6.
12. Ranucci M., Carboni G., Cotza M., Bianchi P., Di Dedda U., Aloisio T. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass as a Determinant of Early Postoperative Hyperlactatemia // *PLoS One*. 2015; 10 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0126939.
13. Hwang N. Preventive Strategies for Minimizing Hemodilution in the Cardiac Surgery Patient During Cardiopulmonary Bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015. Vol. 29. № 6. P 1663–1671. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.08.002.
14. Reges R., Vicente W., Rodrigues A., Basseto S., Alves L., Scorzoni A., Ferreira C., Evora P. Retrograde autologous priming in cardiopulmonary bypass in adult patients: effects on blood transfusion and hemodilution. *Rev. Bras Cir Cardiovasc.* 2011; 26 (4): 609–16.
15. Borrelli U., Al-Affar N., Detroux M., Nottin R., Nikis S., Jennes S. Compact extracorporeal circulation: reducing the surface of cardiopulmonary bypass to improve outcomes // *Surg. Technol. Int.* 2007. № 16. P. 159–166.
16. Nollert G., Mohrle P., Tassani-Prell P., et al. Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Circulation* 92: II327–II333, 1995.
17. Hwang J., Huh J., Kim J., Park S., Hwang J., Nahm F., Hahn S. The effect of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit on cerebral oxygenation. *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. Vol. 25. № 6. P. 995–999. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.02.017. Epub 2011 May 14.
18. Vandewiele K., Bové T., De Somer F., Dujardin D., Vanackere M., De Smet D., Moerman AT., Bouchez S., François K. The effect of retrograde autologous priming volume on haemodilution and transfusion requirements during cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 16. № 6. P. 778–83. DOI: 10.1093/icvts/ivt085.
19. P Sun P., Ji B., Sun Y., Zhu X., Liu J., Long C. Effects of retrograde autologous priming on blood transfusion and clinical outcomes in adults: a meta-analysis. *Perfusion*. 2013. P. 238–243.
20. Stammers A., Mongero L., Tesdahl E., Stasko A., Weinstein S. The effectiveness of acute normovolemic hemodilution and autologous prime on intraoperative blood management during cardiac surgery. *Perfusion*. 2017. Vol. 32. № 6. P. 454–465. DOI: 10.1177/0267659117706014.
21. Karkouti K., Djaiani G., Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1381–1387.
22. Severdija E., Heijmans J., Theunissen M., Maessen J., Roekaerts P., Weerwind P. Retrograde autologous priming reduces transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2011; 26: 315–21.
23. Saczkowski R., Bernier P., Tchervenkov C., Arelano R. Retrograde autologous priming and allogeneic blood transfusions: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg* 2009; 8: 373–76.
24. Hou X., Yang F., Liu R., Yang J., Zhao Y., Wan C. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective randomized trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009. Vol. 26. № 12. P. 1061–6. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833244c8.
25. Zelinka E., Ryan P., McDonald J., Larson J. Retrograde autologous prime with shortened bypass circuits decreases blood transfusion in high-risk coronary artery surgery patients // *J. Extra. Corpor. Technol.* 2004. Vol. 36. № 4. P. 343–347.
26. Probst C., Trapp C., Schiller W., Mellert F., Halbe M., Lorenzen H., Welz A. Retrograde Autologous Priming as a Safe and Easy Method to Reduce Hemodilution and Transfusion Requirements during Cardiac Surgery. *Surgery. Comparison between RAP, standard and Miniaturised Extracorporeal Circulation. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015. Vol. 63. № 7. P. 628–634. DOI: 10.1055/s-0035-1548731.
27. Eising G., Pfaunder M., Niemeyer M., Tassani P., Schad H., Bauernschmitt R., Lange R. Retrograde autologous priming: is it useful in elective on-pump coronary artery bypass surgery? *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol 75. № 1. P. 23–27.
28. Apostolakis E., Koletsis E., Baikoussis N., Siminelakis S., Papadopoulos G. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010. 11; 5: 1. doi: org/10.1186/1749-8090-5-1.

Для цитирования. Базылев В.В., Евдокимов М.Е., Пантюхина М.А., Кокашкин М.В. Влияет ли способ заполнения аппарата искусственного кровообращения на показатели церебральной оксиметрии во время перфузии? // *Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология»*. — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 22–27.

МЕРОПРИЯТИЯ РОДВК НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2019 ГОДА



ПЕТРОЗАВОДСК
6 СЕНТЯБРЯ

**VIII Конференция
дерматовенерологов
и косметологов
Северо-Западного
федерального округа.**



РЯЗАНЬ
13 СЕНТЯБРЯ

**III Конференция
дерматовенерологов
и косметологов
Центрального
федерального округа.**



АЛУШТА
27 СЕНТЯБРЯ

**V Конференция
дерматовенерологов
и косметологов Крыма.**



НОВОСИБИРСК
17–18 ОКТЯБРЯ

**IX Конференция
дерматовенерологов
и косметологов
Сибирского
федерального округа.**



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
24–26 ОКТЯБРЯ

**XIII Научно-практическая
конференция
дерматовенерологов
и косметологов
«Санкт-Петербургские
дерматологические чтения».**



КАЗАНЬ
14–15 НОЯБРЯ

**IX Конференция
дерматовенерологов
и косметологов Приволжского
федерального округа.
Заседание Профильной
комиссии
по дерматовенерологии
и косметологии
Экспертного совета в сфере з
дравоохранения
Минздрава России.**



МОСКВА
29–30 НОЯБРЯ

**Научно-практическая
конференция
«Школа молодого специалиста».**



МОСКВА
13–14 ДЕКАБРЯ

**Научно-практическая к
онференция
«Школа молодого специалиста».**



Четкая и полная информация в нужное время и в нужном месте



Семейство мониторов **Philips Efficia CM** предназначено для лечебных учреждений **с ограниченными бюджетными возможностями.**

Продукты семейства мониторов **Philips Efficia** обеспечивают **интуитивные интегрированные решения для мониторинга** пациентов с фокусом на простоту использования и экономичность. Они предназначены для мониторинга взрослых пациентов, детей и новорожденных и помогают следить за состоянием больных, проводить анализ и документировать данные непосредственно у постели больного.



Мониторы пациента **Philips Efficia** способны **контролировать** множество физиологических параметров и при необходимости **подавать сигналы тревоги**, когда эти параметры выходят за границы допустимых значений. **Мониторы можно использовать и в качестве транспортных для перевозки больных** внутри медицинских учреждений.

**Всегда есть способ
изменить жизнь к лучшему!**

innovation  you*

*Инновации и Вы
Регистрационное удостоверение № РЗН 2017/6045
Мониторы пациента Efficia CM с принадлежностями

На правах рекламы



PHILIPS

Защита верхних дыхательных путей пациента в условиях респираторной поддержки: современное состояние вопроса

А. В. Власенко^{1,2}, А. Г. Корякин², Е. А. Евдокимов¹, Д. А. Еремин²

¹Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

²ФБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Protection of upper respiratory tract of patient in conditions of respiratory support: current state of issue

A. V. Vlasenko, A. G. Koryakin, E. A. Evdokimov, D. A. Eryomin

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

Резюме

Острая дыхательная недостаточность была и остается одной из основных проблем современной медицины. Среди большого количества высокотехнологических методов лечения острой дыхательной недостаточности важное значение имеет адекватное увлажнение и согревание верхних дыхательных путей пациента на всех этапах проведения респираторной терапии. Следует отметить, что обеспечение оптимального увлажнения и согревания вдыхаемой газовой смеси позволяет избежать развития многих легочных осложнений. С другой стороны, даже при использовании самых современных методов лечения неадекватный микроклимат в верхних дыхательных путях может существенно снизить эффективность их применения. Таким образом, поддержание адекватного микроклимата в верхних дыхательных путях в норме, при различных бронхолегочных заболеваниях и в условиях респираторной поддержки позволит улучшить функциональное состояние легких, предотвратить развитие многих осложнений, сократить материальные затраты и продолжительность лечения, снизить летальность данного контингента больных. Несмотря на большую базу данных, вопрос выбора наиболее эффективной технологии обеспечения гомеостаза и защиты верхних дыхательных путей в разных клинических ситуациях при разных способах респираторной поддержки остается по-прежнему актуальным. Это диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении. Данный обзор посвящен современному состоянию проблемы увлажнения, согревания и фильтрации дыхательной смеси в условиях протезирования функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: острая дыхательная недостаточность, респираторная терапия, кондиционирование дыхательной смеси.

Summary

Acute respiratory failure has been and remains one of the main problems of modern medicine. Among the large number of high-tech methods of treating acute respiratory failure, adequate moisture and warming of the upper respiratory tract of the patient at all stages of the respiratory therapy are important. It should be noted that ensuring optimal moistening and warming of the inhaled gas mixture allows to avoid the development of many pulmonary complications. On the other hand, even with the use of the most modern treatment methods, inadequate microclimate in the upper respiratory tract can significantly reduce the effectiveness of their use. Thus, maintaining an adequate microclimate in the upper airways is normal, with various bronchopulmonary diseases and in conditions of respiratory support will improve the functional state of the lungs, prevent the development of many complications, reduce material costs and duration of treatment, reduce the mortality of this patient population. Despite the existence of the large database, the question of choosing the most effective technology to ensure homeostasis and protection of the upper respiratory tract in different clinical situations with different methods of respiratory support is still relevant. This dictates the necessity of continuing the research in this direction. This review is devoted to the current state of the problem of moistening, warming and filtering the breathing mix under conditions of prosthetic respiratory function

Key words: acute respiratory failure, respiratory therapy, conditioning of breathing gas.

Введение

Внедрение в клиническую практику ИВЛ легло в основу формирования палат и отделений интенсивной терапии (ИТ) и отделений реаниматологии (ОР). С тех пор благодаря развитию медицинских технологий респираторная поддержка (РП) стала более совершенной и эффективной, вышла за пределы операционных и ОР, позволила существенно снизить летальность больных с дыхательной недостаточностью (ДН) различного генеза. Однако, даже несмотря на появление автоматизированных и интеллектуальных режимов РП, ИВЛ не в состоянии адекватно заменить функцию легких, имеет много недостатков и негативных эффектов. Поэтому, согласно современным представлениям, основной задачей РП является не только эффективное

замещение функции внешнего дыхания, но и уменьшение ее отрицательного влияния на органы и системы.

При лечении тяжелой ДН все более широко используются автоматизированные и интеллектуальные режимы РП, инвазивный и неинвазивный мониторинг функции легких и других систем.

В последние годы развитие современных респираторных технологий позволило эффективно использовать неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) даже при лечении тяжелой ДН различного генеза.

Наряду с такими повреждающими факторами ИВЛ и НИВЛ, как баротравма, волюмотравма, ателектотравма, эрготравма, токсическое влияние кислорода, особо следует отметить проблему неадекватного увлажнения

и согревания газовой смеси. Это одинаково актуально как при инвазивных, так и при неинвазивных и вспомогательных способах РП, НИВЛ, ВПО (высокопоточная оксигенотерапия), а также при оксигенотерапии. Действительно, отсутствие эффективного очищения, согревания и увлажнения дыхательных газов существенно снижает эффективность защитных механизмов верхних дыхательных путей (ВДП) и легких. Наличие интубационной трубки (или трахеостомической), большой поток неадекватно очищенной, согретой и увлажненной дыхательной смеси с повышенной фракцией кислорода, нарушенный кашлевой механизм — все это неблагоприятно влияет на мукоцилиарный клиренс, повреждает структуры эпителия ВДП и легких, усугубляя тем самым отрицательные эффекты ИВЛ [14, 78]. Кроме нарушения защитных функций ВДП, вышеперечисленные механизмы могут стать причиной окклюзии интубационной трубки бронхиальным секретом, развития ателектазов, уменьшения функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), приводить к тяжелым нарушениям газообмена, развитию вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (ВАТБ) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [9, 59].

Поэтому в условиях любого способа РП важное место занимает кондиционирование вдыхаемой газовой смеси. Понятие кондиционирования подразумевает достижение оптимальных свойств (химических, физических, биологических) вдыхаемой воздушно-газовой смеси для конкретных условий РП. Кондиционирование дыхательной смеси включает следующие мероприятия:

- очистку вдыхаемой смеси от пыли и микроорганизмов;
- регулирование состава газовой смеси;
- адекватное увлажнение газовой смеси;
- адекватный обогрев газовой смеси [3].

Кроме улучшения функционального состояния ВДП и легких, адекватное кондиционирование дыхательной смеси сокращает частоту развития инфекции ВДП и легких, продолжительность РП и улучшает прогноз у пациентов с ДН. Однако на сегодняшний день актуальный вопрос поддержания на адекватном уровне влажности и температуры дыхательной смеси часто недооценивается клиницистами в повседневной практике лечения ДН [37, 64].

На сегодняшний день кондиционирование дыхательной смеси в условиях ИВЛ обеспечивается использованием теплообменных антибактериальных фильтров (НМЕ — heat and moisture exchanger) и увлажнителей дыхательной смеси испарительного типа (НН — heated humidifiers). Эти устройства широко используются у пациентов с ДН различного генеза при разных методах ИВЛ.

Однако несмотря на широкое внедрение в практику РТ и РП разных методов очищения, увлажнения и согревания дыхательной смеси, остается много нерешенных вопросов. Не изучены возможности каждого из этих способов обеспечить необходимое качество кондиционирования газа при разных способах РП (инвазивная, не инвазивная и др.). Остается неясным оптимальный уровень увлажнения дыхательной смеси в различных клинических ситуациях, влияние внешних факторов

на конечный уровень абсолютной и относительной влажности. Это же касается и оптимального уровня температуры газа. На сегодняшний день отсутствуют методы объективной оценки индивидуальной потребности вентилируемого пациента в увлажнении и согревании. Поэтому остается дискуссионным вопрос о целевом применении того или иного метода кондиционирования газа в конкретной клинической ситуации, что диктует необходимость продолжения исследований.

Типы увлажнителей

В 1842 году J. Jeffreys в статье *On artificial climates for the restoration and preservation of health*, опубликованной в «Лондонском медицинском журнале», описал необходимость увлажнения вдыхаемых пациентом газов и представил медицинской общественности предшественника современных увлажнителей. Данное устройство было названо им «респиратор». Он представлял собой несколько слоев тонкой металлической проволоки, заключенной в кожу. Изоляция слоев проволоки друг от друга позволяла увеличить температурный градиент при прохождении воздуха, тем самым сохраняя влагу [77]. В том же году M. Lassen в описании методик ИВЛ у больных отметил важность использования увлажнителей [50]. В 1953 году J. Marshall и J. M. Spalding впервые сформулировали принцип работы увлажнителей испарительного типа [56]. В 1954 году был запатентован первый теплообменник-фильтр (Dragerwerk). В 1972 году M. Spence и A. W. Melville разработали новый тип увлажнителя, представляющий собой водяную баню с нагревательным элементом и возможностью уменьшить количество конденсата в дыхательном контуре [73].

Важнейшими физическими характеристиками современных увлажнителей являются достигаемые ими значения абсолютной и относительной влажности. Оптимальный уровень влажности, наиболее соответствующий физиологическому, достигается при вдыхании дыхательной смеси 100 %-ной влажности и нагретой до нормальной температуры тела [63].

Следует отметить, что абсолютная влажность напрямую связана с температурой вдыхаемой дыхательной смеси. При недостаточном согревании вдыхаемой смеси относительная влажность газа будет стремиться к 100 %-ной, в то время как значение абсолютной влажности будет намного ниже рекомендуемого значения. J. Ryan с соавт. в своем исследовании отметили, что подача нагретого до 37 °C насыщенного газа (уровень абсолютной влажности 44 мг/л) пациенту в условиях ИВЛ термодинамически нейтральна по отношению к ВДП. При подобных параметрах вдыхаемого газа потери и потребление жидкости эпителием ВДП минимальны, что создает оптимальные условия для длительной искусственной вентиляции легких [65].

Современные увлажнители работают на тех же принципах, что и 60 лет назад, однако эффективность их значительно выше за счет применяемых в последнее время материалов. По принципу работы увлажнители бывают пассивными и испарительного типа.

Пассивные увлажнители не имеют своего источника тепла и влаги, однако уменьшают их потери при дыхании путем улавливания выдыхаемой влаги и возвращения ее с каждым последующим вдохом. Поступающая газовая смесь нагревается только за счет собственного тепла организма. Наиболее простые по своей конструкции — тепловлажообменники (ТВО). Они бывают нескольких видов:

- гидрофобные ТВО, изготавливаемые на керамической или целлюлозной основе. Они снабжены элементом с большой поверхностью, покрытой водоотталкивающим материалом;
- гигроскопичные ТВО, изготавливаемые из материалов с низкой теплопроводностью, пропитанные гигроскопичным веществом, например, хлоридом лития или кальция;
- ТВО с бактериальным фильтром.

Увлажнители испарительного типа представляют собой водяные бани с дистиллированной водой, встроенные в инспираторную часть дыхательного контура. Дыхательная смесь, поступая через емкость с водой, нагревается и увлажняется водяным паром. В составе увлажнителей испарительного типа (УИТ) имеется микропроцессор с обратной связью, получающий сигналы от температурных датчиков, расположенных на разных концах инспираторной части дыхательного контура [15, 66]. Это позволяет регулировать интенсивность нагревания и увлажнения дыхательной смеси в конкретной клинической ситуации.

Таким образом, в условиях РП современные увлажнители позволяют несколько адаптировать дыхательную смесь к физиологическим условиям. Однако с учетом возможностей и ограничений каждого из типов этих устройств, в каждой конкретной клинической ситуации требуется правильный выбор конкретного способа кондиционирования вдыхаемого газа.

Преимущества и недостатки активных и пассивных увлажнителей

Согласно современным представлениям наличие системы для кондиционирования вдыхаемого газа является обязательным условием при проведении любой РП [23, 26]. Но следует отметить и отрицательные эффекты избытка водяного пара на дыхательную систему. Известно, что избыток воды и чрезмерно нагретый водяной пар приводят к набуханию и термическому повреждению клеточной мембраны эпителия, что в свою очередь может привести к накоплению значительного количества бронхиального секрета и окклюзии дыхательных путей либо к обтурации просвета интубационной трубки. Накопление избыточной жидкости в газообменной части легких приводит к «затоплению» альвеол, снижению ФОЕ, нарушению регионарных вентиляционно-перфузионных отношений, ухудшению биомеханики и газообмена [79].

По сравнению с УИТ при РП применение ТВО существенно проще, кроме того, они не потребляют электроэнергию. Также по сравнению с испарительным типом увлажнителей важным преимуществом ТВО является низкая стоимость этих устройств. Действительно, мета-анализ

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), изучавших влияние пассивного увлажнения на результаты лечения пациентов в условиях ИВЛ, проведенных в период с 1990 по 2006 год, выявил, что материальные затраты на лечение при использовании ТВО значимо ниже, нежели при использовании УИТ [72].

Ряд авторов показали, что при использовании УИТ возможны риски термических повреждений и электротравм как медицинскому персоналу, так и больным [66].

Использование и НН, и НМЕ увеличивает сопротивление дыхательных путей и, как следствие, работу дыхания пациента. Сравнительный анализ ТВО и ТВО с бактериальным фильтром с увлажнителями испарительного типа показал значимый прирост сопротивления дыхательных путей и работы дыхания в группах пациентов при использовании ТВО и ТВО с «бакфильтром» ($12,0 \pm 4,6$ см вод. ст./л/с и $13,6 \pm 5,4$ см вод. ст./л/с) по сравнению с испарительным типом увлажнения ($10,4 \pm 4,1$ см H_2O /л/с) [45]. Это следует учитывать при вспомогательной РП, так как для компенсации работы дыхания в таких случаях требуется увеличение уровня давления поддержки от 5 до 10 см вод. ст. [61]. Это особенно актуально у пациентов в условиях НИВЛ при нарастании ДН, а также на этапе отлучения от респиратора.

ТВО имеют определенный внутренний объем, несколько больший, если имеется и антибактериальный компонент. Поэтому при использовании ТВО между дыхательным контуром и интубационной трубкой увеличивается объем мертвого пространства [76]. Исследования показали, что у пациентов с ДН различного генеза при использовании ТВО в условиях вспомогательной РП может развиваться тахипноэ, увеличиться минутный объем дыхания (МОД) с тенденцией к гиперкарбии [29]. Подобные результаты были получены и в условиях НИВЛ, где использование НН оказалось эффективнее по сравнению с НМЕ [47]. Кроме того, использование ТВО у пациентов с хронической ДН, а также на этапе прекращения РП и отлучения от респиратора может сопровождаться клинически значимым увеличением работы дыхания, ростом ауто-ПДКВ, ретенцией углекислоты с развитием клинически значимого респираторного ацидоза, что не наблюдается при использовании увлажнителей испарительного типа. Эти данные следует учитывать при выборе способа защиты ВДП у пациентов с ДН различного генеза при разных способах ИВЛ на разных этапах РП [44].

Следует помнить, что использование ТВО противопоказано у пациентов с обильной геморрагической или наоборот вязкой трудносанируемой мокротой, что увеличивает риск обтурационных осложнений [24].

Ряд исследований показали, что рутинное использование того или иного типа увлажнителей различается в зависимости от региона. Так, было показано, что во Франции чаще используются тепловлажообменные фильтры вне зависимости от продолжительности ИВЛ, тогда как в Канаде более широко распространено применение увлажнителей испарительного типа у большинства пациентов на ИВЛ [68].

Ряд исследований изучали продолжительность эффективного применения ТВО, то есть времени, в течение которого они сохраняют свои свойства. Путем определения гигрометрических параметров, изучения бактериальной колонизации пациента и дыхательного контура, температуры в трахее С. Markowicz с соавт. сравнили фильтры Hygrobac-Dar (Mallinckrodt), Vent (Gibeck) и Clear-Thermal (Intersurgical). На основании полученных данных исследователи пришли к выводам:

- наибольший уровень абсолютной влажности показали ТВО Hygrobac-Dar в течение всего времени исследования;
- указанные ТВО можно безопасно использовать до 48 часов без замены (что, однако, не относится к другим ТВО сторонних фирм-производителей);
- окклюзия интубационной трубки не была отмечена ни в одном из наблюдаемых случаев [54].

У 13 пациентов ОР травматологического центра Университетской больницы Марселя (Франция), требующих длительной ИВЛ, Т. Thomachot с соавт. путем измерения пикового, среднего давлений в дыхательных путях, температуры в трахее, а также гигрометрических параметров выявили, что смена ТВО один раз в 96 часов не влияет на технические характеристики фильтра. Кроме того, исследователи установили, что за все время наблюдения среднее давление в дыхательных путях не изменялось, не было выявлено колонизации дыхательного контура микрофлорой [74]. Однако выборка в данном исследовании была малочисленной, что отмечали сами авторы, предлагая провести более крупные исследования, прежде чем заявить о безопасности более длительного использования ТВО.

G. Ricard с соавт. при изучении эффективности ТВО Hygrobac-Dar (Mallinckrodt) у 33 пациентов ОР клиники Университета Луи-Моурье (Франция) выявили, что гигроскопичные и гидрофобные ТВО Hygrobac-Dar (другие ТВО не входили в исследование) не меняют своих характеристик и не требуют замены вплоть до 7 суток использования (за исключением пациентов с ХОБЛ). Не было отмечено ни одного случая окклюзии интубационной трубки. Для пациентов с ХОБЛ смена ТВО должна выполняться не реже 48 часов применения [67].

В соответствии с рекомендациями по использованию увлажнителей при проведении ИВЛ и НИВЛ AARC Clinical Practice Guideline (2012 год) безопасным для пациента является смена ТВО по крайней мере один раз в 48 часов [66].

Вышеперечисленные данные показывают, что при использовании ТВО, кроме экономических преимуществ, снижается риск развития ВАП. Ряд исследователей утверждают, что использование увлажнителей испарительного типа увеличивает риск развития ВАП, связывая это, по крайней мере, с двумя причинами:

1. образованием и накоплением конденсата внутри дыхательного контура — хорошей средой для микробной колонизации;
2. контаминацией внутренней влажной поверхности дыхательного контура.

N. Kola и соавт. в мета-анализе РКИ, выполненном в период с 1990 по 2003 год, выявили, что при использовании ТВО частота развития ВАП ниже, особенно у пациентов с продолжительностью ИВЛ более 7 суток, по сравнению с увлажнителями испарительного типа [48]. J. Cook и соавт. также отмечают более предпочтительное использование ТВО для профилактики развития ВАП [32].

Эти данные оспаривают Е. Ананьев с соавт., которые оценили риск контаминации активного увлажнителя микрофлорой верхних дыхательных путей у 5 пациентов на длительной ИВЛ в отделении нейрореанимации. Авторы установили, что при четком соблюдении стандартных мер профилактики колонизации дыхательного контура и ВДП пациентов (обработка полости рта, нос-и ротоглотки, санация надманжеточного пространства и т.д.) контаминация увлажнителя не происходит, по крайней мере, на протяжении 5 суток использования, после чего целесообразно заменять дыхательный контур [1].

Большие мультицентровые исследования за последние 10–15 лет указывают преимущества УИТ в отношении снижения риска развития ВАП, однако не выявляют значимых клинических различий при использовании того или иного типа увлажнителя. Следует отметить, что при анализе литературных данных до 2005 года большинство исследователей были убеждены в превосходстве теплообменных фильтров.

L. Lorente с соавт. проанализировали результаты лечения 120 пациентов, получавших ИВЛ более 5 суток с использованием НН и НМЕ соответственно. ВАП выявили в 8 случаях из 51 (15,69%) в группе НН и в 21 из 53 (39,62%) случаев в группе НМЕ ($p = 0,006$). Авторы заключили, что использование НМЕ является фактором риска развития ВАП [53].

Изучение частоты развития ВАП в исследовании J. C. Lacherade с соавт. не выявило существенных различий в частоте развития ВАП, продолжительности ИВЛ и летальности как при использовании НМЕ, так и НН [49]. M. Auxiliadora-Martins с соавт. в анализе результатов лечения 314 пациентов в ОР за 1999–2009 годы, также не выявили различий клинической эффективности применения активных или пассивных методов увлажнения при ИВЛ. Из 56 зарегистрированных случаев развития ВАП в группах НН и НМЕ их число составило 29 и 27 соответственно. Частота ВАП на тысячу ИВЛ-часов также оказалась примерно одинаковой (18,7 и 17,4 случая соответственно; $P = 0,97$). Продолжительность ИВЛ составила 11 и 12 суток соответственно, $P = 0,48$; время лечения в ОР — 11 и 12 суток соответственно, $P = 0,39$; летальность — 55,3 и 55,4% соответственно в обеих группах [21].

В мета-анализе 11 РКИ за 1990–2010 годы, выполненном китайскими коллегами, не выявлено существенного снижения частоты ВАП у пациентов, находящихся на ИВЛ до 7 суток и более при использовании любого типов увлажнителей. Однако, как отмечают сами авторы, недостаточное ослепление и количество РКИ ограничивают их в выводах [60].

Мета-анализ 10 РКИ за 1990–2012 годы, проведенный М. Meneguetti с соавт. не выявил значимых различий ни в частоте, ни в сроках развития ВАП при использовании НН и НМЕ (OR = 0,998; 95% CI: 0,778–1,281), равно как и не показал значимого влияния тепловлагообменных фильтров на частоту возникновения ВАП [57].

В 2017 году авторы Кохрановского системного обзора, который включал РКИ по сравнению клинической эффективности использования различных типов увлажнителей у взрослых и детей (всего 34 исследования), сделали следующие выводы:

1. у 2171 пациента при использовании гидрофобных ТВО или увлажнителей испарительного типа не было выявлено никаких различий частоты окклюзии интубационной трубки и дыхательных путей;
2. у 1951 пациента при использовании гидрофобных ТВО или увлажнителей испарительного типа отсутствовали значимые различия частоты развития ВАП;
3. у 2251 пациента при использовании гидрофобных ТВО или увлажнителей испарительного типа отсутствовали значимые различия внутрибольничной летальности;
4. у 469 пациентов обнаружена тенденция к снижению частоты развития ВАП при использовании гидрофобных ТВО по сравнению с увлажнителями испарительного типа;
5. общее качество доказательств остается низким, что ставит под сомнение достоверность выводов и требует проведения дальнейших исследований, в том числе и различных видов тепловлагообменных фильтров и увлажнителей испарительного типа между собой [43].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют однозначно убедительные данные о существенных преимуществах при использовании разных типов увлажнителей. Анализ данных литературы показывает, что, несмотря на противоречивые результаты исследований, при тяжелой ДН и длительной ИВЛ в отношении снижения риска развития ВАП более эффективными являются УИТ.

Особенности кондиционирования дыхательной смеси при использовании НИВЛ

НИВЛ максимально отвечает концепции безопасной ИВЛ, занимает все более важное место в РТ и РП, а возможности современных респираторных технологий позволили применять ее не только в ОР, но и вне стационара [42, 45]. Поэтому проблема защиты ДП и адекватного кондиционирования газа в условиях НИВЛ и ВПО является не менее актуальной, чем при ИВЛ.

В условиях НИВЛ возможно сохранение естественных защитных механизмов (отсутствие интубационной трубки, кашлевой рефлекс и т.д.), с одной стороны, с другой стороны — при НИВЛ верхние дыхательные пути не в состоянии адекватно кондиционировать большие объемы газа, поступающего в легкие с высокой скоростью потока [70]. В этих условиях достижение адекватного увлажнения и согревания дыхательной смеси является особенно актуальным [25].

При сравнении краткосрочного влияния НН и НМЕ в условиях НИВЛ у пациентов с ОДН S. Jaber и соавт. выявили отрицательные эффекты пассивного увлажнения на функцию внешнего дыхания и газообмен. При использовании ТВО в течение 20 минут НИВЛ отмечали рост МОД ($14,8 \pm 4,8$ л/мин. и $13,2 \pm 4,3$ л/мин. соответственно; $p < 0,020$) вследствие увеличения ЧД ($26,5 \pm 10,6$ и $24,1 \pm 9,8$ л/мин. соответственно; $p = 0,002$) по сравнению с увлажнителями испарительного типа. В группе НМЕ PaCO_2 в среднем составил $43,4 \pm 8,9$; в группе НН — $40,8 \pm 8,2$ мм рт. ст. [47].

В исследовании F. Lellouche с соавт. у пациентов с гиперкапнической ОДН при НИВЛ были получены аналогичные результаты. Применение ТВО при НИВЛ без ПДКВ приводило к значимому росту МОД и работы дыхания. Эти показатели нормализовались при повышении ПДКВ [51].

Многоцентровое РКИ (247 пациентов с ОДН различного генеза) применения НИВЛ с использованием НН или НМЕ не выявило существенной разницы частоты интубаций (36,9 и 29,7% соответственно; $p = 0,28$), показателей газового состава крови, времени лечения в ОР и летальности, в том числе госпитальной [52].

A. Boyer с соавт. у 15 пациентов с ОДН выполнили сравнительный анализ объективных показателей (МОД, ЧД, SatO_2 , EtCO_2 , газовый состав крови, P 0,1) и субъективных данных (оценка комфорта пациента при НИВЛ), который не выявил каких-либо существенных различий при использовании разных типов увлажнения в условиях НИВЛ [22]. На основании этих результатов авторы сделали вывод, что увлажнение ВДП можно осуществлять любым доступным способом без коррекции параметров РП.

Одним из современных методов НИВЛ является ВПО. Занимая промежуточное место между традиционной оксигенотерапией и НИВЛ, ВПО лишена ряда их недостатков и обладает существенными преимуществами, в том числе и за счет обеспечения адекватного увлажнения и согревания высокоскоростного потока (со скоростью потока до 60 л/мин.) дыхательной смеси. В этих условиях адекватное увлажнение и согревание высокоскоростного воздушного потока достигается как путем использования современных запатентованных технологий эффективного кондиционирования за счет модификации активных увлажнителей, интегрированных в контур вдоха, так и применения высокотехнологичных полупроницаемых материалов дыхательных контуров, что предотвращает образование конденсата на их внутренней поверхности [36, 55].

Эффективность ВПО доказана в ряде хорошо организованных, в том числе и мультицентровых РКИ. Использование ВПО показано при развитии паренхиматозной ОДН, обострении ХОБЛ, острой левожелудочковой недостаточности, прекращении ИВЛ. Рядом исследований было показано, что высокая клиническая эффективность этого метода в разных клинических ситуациях в большой степени обусловлена адекватным кондиционированием дыхательной смеси [30, 39, 58].

Можно заключить, что имеющиеся результаты исследований не дают однозначного ответа на вопрос о выборе типа увлажнителя при проведении НИВЛ, как и в ситуации с ИВЛ. Однако в последних клинических руководствах по кондиционированию газовой смеси не рекомендовано использовать ТВО в условиях НИВЛ (уровень доказательности 2 С). Увлажнители испарительного типа более предпочтительны для масочной НИВЛ вследствие большего комфорта для пациента и, соответственно, лучшей переносимости метода (уровень доказательности 2 В) [66].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость адекватного кондиционирования дыхательной смеси при проведении любого вида респираторной поддержки у всех пациентов с ОДН различного генеза на всех этапах лечения. Кондиционирование дыхательной смеси позволяет надежно защитить ВДП и легкие путем создания условий, максимально приближенных к физиологическим для функционирования эпителия трахеобронхиального дерева, мукоцилиарного клиренса и эффективного дренирования мокроты. Отсутствие адекватного кондиционирования дыхательной смеси на любых этапах проведения РП ухудшает функциональное состояние легких, увеличивает риск развития гнойно-септических осложнений, повышает материальные затраты, ухудшает результаты лечения пациентов с ДН.

Несмотря на разноречивые результаты исследований о выборе наиболее эффективного способа кондиционирования газа в условиях РП, в настоящее время имеется понимание, что в дыхательный контур должна поступать газовая смесь со 100%-ным уровнем относительной влажности и температурой не менее 32 °С. Однако избыточное увлажнение, как и нагревание поступающего в легкие газа, также имеет свои недостатки, о которых нельзя забывать. Отсутствие четких алгоритмов согревания и увлажнения газа при разных способах РП у разного контингента пациентов диктует необходимость продолжать исследования этой клинической проблемы.

Список литературы

- Ананьев Е. П., Машковский И. В., Горячев А. С., Савин И. А. и др. Оценка контаминации емкостей увлажнителей испарительного типа при длительной ИВЛ. — III Съезд забайкальского общества анестезиологов-реаниматологов. Чита, 2015. — С. 20–27.
- Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А. Гистология, цитология и эмбриология. — Москва: Медицина, 2002. — 744 с.
- Бурлаков Р. И., Гальперин Ю. Ш., Юревич В. М. Искусственная вентиляция легких (принципы, методы, аппаратура). — Москва: Медицина, 1986. — 240 с.
- Власенко А. В., Мороз В. В., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г., Булатов Н. Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. // *Общая реаниматология*. — 2012. — Том 8, № 1. — С. 1–13.
- Власенко А. В., Алексеев В. Г., Розенберг О. А., Евдокимов Е. А., Кочергина В. В. Механизмы патогенеза, диагностика и лечение острого респираторного дистресс-синдрома, часть II. // *Медицинский алфавит*. — 2017. Том 2 (Неотложная медицина), № 17. — С. 10–21.
- Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П., Алексеев А. Г. Концепция мультидисциплинарного и дифференцированного лечения тяжелой острой дыхательной недостаточности. Часть I. // *Медицинский алфавит*. — 2018. — Том 2 (Неотложная медицина), № 18. — С. 12–18.
- Волкова О. В., Шахлямов В. А., Миронов А. А. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов. — Москва: Медицина, 1987. — 464 с.
- Грицан А. И., Ярошецкий А. И., Власенко А. В., Гаврилин С. В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2016. — Том 61, № 1. — С. 62–70.
- Егорова И. Н., Власенко А. В., Мороз В. В., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). // *Общая реаниматология*. — 2010. — Том 6, № 1. — С. 79–87.
- Зильбер А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. — Москва: Медицина, 1984. — 380 с.
- Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Хапий Х. Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. — Москва: МЕД-пресс-информ, 2009. — 608 с.
- Кассиль В. Л., Лескин Г. С., Выжигина М. А. Респираторная поддержка: искусственная и вспомогательная вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. — Москва: Медицина, 1997. — 320 с.
- Марченков Ю. В., Власенко А. В., Мороз В. В., Яковлев В. Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. // *Общая реаниматология*. — 2012. — Том 8, № 4. — С. 22–29.
- Можаяев Г. А., Носов В. В. Влияние искусственной вентиляции легких на мукоцилиарный аппарат и местный иммунитет дыхательной системы. // *Анестезиология и реаниматология*. — 1985. — Том 4. — С. 52–55.
- Морган-мл. Дж. Эдвард, Мэгид С. Михаил, Майкл Дж. Марри. Клиническая анестезиология. Том I. — Москва: Бином, 2013. — 470 с.
- Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н. и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. // *Общая реаниматология*. — 2011. — Том 7, № 4. — С. 5–15.
- Неговский В. А. Основы реаниматологии. 2-е изд. — Москва: Медицина, 1975. — 361 с.
- Пальчун В. Т., Крюков А. И. Оториноларингология: руководство для врачей. — Москва: Медицина, 2001. — 616 с.
- Чикина С. Ю., Белевский А. С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. // *Пульмонология и аллергология*. — 2012. — № 1. — С. 2–5.
- Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. // *The European respiratory journal*. — 1996. — Vol. 9, № 4. — P. 795–807.
- Auxiliadora-Martins M., Menegueti M. G., Nicolini E. A., Alkmim-Teixeira G., et al. Effect of heat and moisture exchangers on the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. // *Brazilian journal of medical and biological research*. — 2012. — Vol. 42, № 12. — P. 1295–1300.
- Boyer A., Vargas F., Hilbert G., Gruson D., et al. Small dead space heat and moisture exchangers do not impede gas exchange during noninvasive ventilation: a comparison with a heated humidifier. // *Intensive care medicine*. — 2010. — Vol. 36, № 8. — P. 1348–1354.
- Branson R. D., Campbell R. S. Humidification in the intensive care unit. // *Respiratory care clinics of North America*. — 1998. — Vol. 4, № 2. — P. 305–320.
- Branson R. D. Secretion Management in the Mechanically Ventilated Patient. // *Respiratory care*. — 2007. — Vol. 52, № 10. — P. 1328–1347.
- Branson R. D., Gentile M. A. Is humidification always necessary during noninvasive ventilation in the hospital? // *Respiratory care*. — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 209–216.
- Branson R. D. The effects of inadequate humidity. // *Respiratory care clinics of North America*. — 1998. — Vol. 4, № 2. — P. 198–214.
- Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., Lofaso F., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. // *The New England journal of medicine*. — 1995. — Vol. 333, № 13. — P. 817–822.
- Brower R. G., Matthay M. A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B. T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. // *The New England journal of medicine*. — 2000. — Vol. 342, № 18. — P. 1301–1308.
- Campbell R. S., Davis K.-Jr., Johannigman J. A., Branson R. D. The effects of passive humidifier dead space on respiratory variables in paralyzed and spontaneously breathing patients. // *Respiratory care*. — 2000. — Vol. 45, № 3. — P. 306–312.
- Carratalá Perales J. M., Llorens P., Brouzet B. High-Flow therapy via nasal cannula in acute heart failure. // *Revista espanola de cardiologia*. — 2011. — Vol. 64, № 8. — P. 723–725.
- Chen C. W., Wu C. P., Dai Y. L., Perng W. C., Chian C. F., et al. Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. // *Respiratory care*. — 2011. — Vol. 56, № 17. — P. 976–983.
- Cook D. B., De Jonghe L., Brochard C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279, № 10. — P. 781–787.

33. de Prost N., Dreyfuss D. How to prevent ventilator-induced lung injury? // *Minerva Anestesiologica*.— 2012.— Vol. 78, № 9.— P. 1054–1066.
34. de Prost N., Ricard J.-D., Saumon G., Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. // *Annals of Intensive Care*.— 2011.— Vol. 1, № 1.— P. 28.
35. Dreyfuss D., Basset G., Soler P., Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *American review of respiratory disease*.— 1985.— Vol. 132, № 4.— P. 880–884.
36. Dysart K., Miller T.L., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Research in high flow therapy: mechanisms of action. // *Respiratory medicine*.— 2009.— Vol. 103, № 10.— P. 1400–1405.
37. Esquinas A.M. Humidification in the intensive care unit: the essentials.— Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.— 288 p.
38. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. // *New England journal of medicine*.— 2010.— Vol. 363, № 23.— P. 2233–2247.
39. Frat J.-P., Thille A.W., Mercat A., Girault C., et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. // *The New England journal of medicine*.— 2015.— Vol. 372, № 23.— P. 2185–2196.
40. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of «baby lung». // *Intensive care medicine*.— 2005.— Vol. 31, № 6.— P. 776–784.
41. Gay P.C. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respiratory care*.— 2009.— Vol. 54, № 2.— P. 246–258.
42. Giles T.L., Lasserson T.J., Smith B.H., White J., Wright J., Cates C. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. // *The Cochrane database of systematic reviews*.— 2006.— Vol. 19, № 3.
43. Gillies D., Todd D.A., Foster J.P., Batuwitige B.T. Heat and moisture exchangers versus heated humidifiers for mechanically ventilated adults and children. // *The Cochrane database of systematic reviews*.— 2017.— Vol. 14, № 9.
44. Girault C., Breton L., Richard J.C., Tamion F., Vandelet P., et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. // *Critical care medicine*.— 2003.— Vol. 31, № 5.— P. 1306–1311.
45. Hess D.R. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. // *Respiratory care*.— 2004.— Vol. 49, № 7.— P. 810–829.
46. Iotti G.A., Olivei M.C., Palo A., Galbusera C., Veronesi R., et al. Unfavorable mechanical effects of heat and moisture exchangers in ventilated patients. // *Intensive care medicine*.— 1997.— Vol. 23, № 4.— P. 399–405.
47. Jaber S., Chanques G., Matecki S., Ramonatxo M., Souche B., et al. Comparison of the effects of heat and moisture exchangers and heated humidifiers on ventilation and gas exchange during non-invasive ventilation. // *Intensive care medicine*.— 2002.— Vol. 28, № 11.— P. 1590–1594.
48. Kola A., Eckmanns T., Gastmeier P. Efficacy of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. // *Intensive care medicine*.— 2005.— Vol. 31, № 1.— P. 5–11.
49. Lacherade J.C., Auburtin M., Cerf C., Van de Louw A., et al. Impact of humidification systems on ventilator-associated pneumonia: a randomized multicenter trial. // *American journal of respiratory and critical care medicine*.— 2005.— Vol. 172, № 10.— P. 1276–1282.
50. Lassen H.C.A. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. // *Lancet*.— 1953.— Vol. 263, № 6749.— P. 37–41.
51. Lellouche F., Maggiore S.M., Deye N., Taillé S., Pigeot J., et al. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. // *Intensive care medicine*.— 2002.— Vol. 28, № 11.— P. 1582–1589.
52. Lellouche F., L'Her E., Abroug F., Deye N., Rodriguez P.O., et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators: results of a multicenter randomized controlled trial. // *Intensive care medicine*.— 2014.— Vol. 40, № 2.— P. 211–219.
53. Lorente L., Lecuona M., Jiménez A., Mora M.L., Sierra A. Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger: a randomized controlled trial. // *Critical care*.— 2006.— Vol. 10, № 4.
54. Markowicz P., Ricard J.D., Dreyfuss D., Mier L., et al. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of mechanical ventilation with humidifying filters changed every 48 hours: a prospective, randomized study. // *Critical care medicine*.— 2000.— Vol. 28, № 3.— P. 665–671.
55. Masclans J.R., Pérez-Terán P., Roca O. The role of high-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. // *Medicina intensiva*.— 2015.— Vol. 39, № 8.— P. 505–515.
56. Marshall J., Spalding J.M. Humidification in positive pressure respiration for bulbo-spinal paralysis. // *Lancet*.— 1953.— Vol. 262, № 6794.— P. 1022–1024.
57. Menegueti M.G., Auxiliadora-Martins M., Nunes A.A. Effectiveness of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a meta-analysis. // *BMC anesthesiology*.— 2014.— Vol. 14, № 115.
58. Millar J., Lutton S., O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. // *Therapeutic advances in respiratory diseases*.— 2014.— Vol. 8, № 2.— P. 63–64.
59. Miyao H., Hirokawa T., Miyasaka K., Kawazoe T. Relative humidity, not absolute humidity, is of great importance when using a humidifier with a heating wire. // *Critical care medicine*.— 1992.— Vol. 20, № 5.— P. 674–679.
60. Mo M., Liu S.Q., Yang Y. Efficacy of heat and moisture exchangers and heated humidifiers in preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. // *Chinese critical care medicine*.— 2011.— Vol. 23, № 9.— P. 513–517.
61. Pelosi P., Solca M., Ravagnan I., Tubiolo D., Ferrario L., Gattinoni L. Effects of heat and moisture exchangers on minute ventilation, ventilatory drive, and work of breathing during pressure-support ventilation in acute respiratory failure. // *Critical care medicine*.— 1996.— Vol. 24, № 7.— P. 1184–1188.
62. Pefter A.H., Chioléro R.L., Cassina T., Chassot P.G., Müller X.M., Revelly J.P. Automatic «respirator/weaning» with adaptive support ventilation: the effect on duration of endotracheal intubation and patient management. // *Anesthesia and analgesia*.— 2003.— Vol. 97, № 6.— P. 1743–1750.
63. Rankin N. What is optimum humidity? // *Respiratory care clinics of North America*.— 1998.— Vol. 4, № 2.— P. 321–328.
64. Rathgeber J., Züchner K., Kietzmann D., Weyland W. Heat and moisture exchangers for conditioning of inspired air of intubated patients in intensive care. The humidification properties of passive air exchangers under clinical conditions. // *Der Anaesthetist*.— 1995.— Vol. 44, № 4.— P. 274–283.
65. Ryan S.N., Rankin N., Meyer E., Williams R. Energy balance in the intubated human airway is an indicator of optimal gas conditioning. // *Critical care medicine*.— 2002.— Vol. 30, № 2.— P. 355–361.
66. Restrepo R.D., Walsh B.K. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012. // *Respiratory care*.— 2012.— Vol. 57, № 5.— P. 782–788.
67. Ricard J.D., Le Mièrre E., Markowicz P., Lasry S., Saumon G., et al. Efficiency and safety of mechanical ventilation with a heat and moisture exchanger changed only once a week. // *American journal of respiratory and critical care medicine*.— 2000.— Vol. 161, № 1.— P. 104–109.
68. Ricard J.D., Cook D., Griffith L., Brochard L., Dreyfuss D. Physicians' attitude to use heat and moisture exchangers or heated humidifiers: a Franco-Canadian survey. // *Critical care medicine*.— 2002.— Vol. 28, № 6.— P. 719–725.
69. Ricard J.D., Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury. // *European respiratory journal*.— 2003.— Vol. 22, № 42.— P. 2–9.
70. Rodriguez A.M., Scala R., Soroksky A., Bahammam A., et al. Clinical review: Humidifiers during non-invasive ventilation — key topics and practical implications. // *Critical care*.— 2012.— Vol. 16.— P. 203.
71. Scala R., Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? // *European respiratory review*.— 2018, 27: 180029.
72. Siempos I., Vardakas K.Z., Kopterides P., Falagas M.E. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Critical care medicine*.— 2007.— Vol. 35, № 12.— P. 2843–2851.
73. Spence M., Melville A.W. A new humidifier. // *Anesthesiology*.— 1972.— Vol. 36, № 1.— P. 89–93.
74. Thomachot L., Boisson C., Arnaud S., Michelet P., Cambon S., Martin C. Changing heat and moisture exchangers after 96 hours rather than after 24 hours: a clinical and microbiological evaluation. // *Critical care medicine*.— 2000.— Vol. 28, № 3.— P. 714–720.
75. Ulyanov Y.P. Nose aerodynamics. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.— 1995.— Vol. 121, № 3.— P. 352.
76. Wilkes A.R. Heat and moisture exchangers and breathing system filters: their use in anaesthesia and intensive care. Part 2 — practical use, including problems, and their use with paediatric patients. // *Anaesthesia*.— 2011.— Vol. 66, № 1.— P. 40–51.
77. Wilkes A.R. Heat and moisture exchangers and breathing system filters: their use in anaesthesia and intensive care. Part 1 — history, principles and efficiency. // *Anaesthesia*.— 2011.— Vol. 66, № 1.— P. 31–39.
78. Williams R., Rankin N., Smith T., Galler D., Seakins P. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. // *Critical care medicine*.— 1996.— Vol. 24, № 11.— P. 1920–1929.
79. Williams R. The effects of excessive humidity. // *Respiratory care clinics of North America*.— 1998.— Vol. 4, № 2.— P. 215–228.

Для цитирования. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А., Еремин Д.А. Защита верхних дыхательных путей пациента в условиях респираторной поддержки: современное состояние вопроса // *Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология»*.— 2019.— Т. 1.— 16 (391).— С. 30–36.



Свободный гемоглобин и сепсис

Ю. П. Орлов^{1,3}, Н. В. Говорова¹, Т. П. Храмых², А. В. Глушченко³, Ю. А. Ночная¹

¹Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

³БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», г. Омск

Free hemoglobin and sepsis

Yu. P. Orlov, N. V. Govorova, T. P. Khramykh, A. V. Glushchenko, Yu. A. Nochnaya
Omsk State Medical University, City Clinical Emergency Hospital N 1; Omsk, Russia

Резюме

Цель исследования: **определение возможности использования концентрации свободного гемоглобина как раннего прогностического маркера и предиктора летальности при сепсисе.** Материалы и методы. В исследовании у 60 пациентов в возрасте $47,6 \pm 7,2$ года с сепсисом ($30,4 \pm 2,1$ балла по шкале Мангейма для оценки тяжести перитонита) методами современной статистики (ROC-анализ) была проверена гипотеза, действительно ли уровень свободного гемоглобина, определяемый в первые сутки от момента госпитализации, может быть использован в качестве биомаркера для диагностики и прогноза тяжелого сепсиса. Информативность критерия сравнивали с информативностью прокальцитонинового теста. Результаты. Настоящее исследование показало, что концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, измеренной в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки заболевания обладает высокой чувствительностью, специфичностью и с точностью до 96,7% может определить исход сепсиса. Заключение. Концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, выявленная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а исследованный уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки течения заболевания обладает высокой долей чувствительности и специфичности. Уровень свободного гемоглобина является чувствительным предиктором исхода сепсиса в первые сутки после начала терапии, но полученные результаты никак не исключают необходимости использования прокальцитонинового теста у септических пациентов, а напротив, диктуют целесообразность сочетания двух указанных критериев для оценки исхода тяжелого септического процесса, что требует продолжения исследований.

Ключевые слова: свободный гемоглобин, сепсис, ROC-анализ.

Summary

Purpose of Research: **to determine whether we can use free hemoglobin concentration as early prognostic marker and a predictor of mortality in sepsis.** Materials and Methods. In a retrospective study in 60 patients aged 47.6 ± 7.2 years with sepsis (30.4 ± 2.1 points on the Mannheim's scale for evaluation of the severity of peritonitis) modern methods of statistics (ROC-analysis) hypothesis was tested, whether level of free hemoglobin in the first 24 hours from the moment of admission can be used as a biomarker for diagnosis and prognosis for severe sepsis. Informative criterion was compared with the information of the procalcitonin test. Results. The present study had shown that the above average free hemoglobin concentration, measured on the first day of the heavy flow of sepsis, is directly connected with increased 30-days mortality, and the level of free hemoglobin in a first day of the disease has high sensitivity, specificity, and can determine the outcome of sepsis with accuracy up to 96.7%. Conclusion. Free hemoglobin concentration above medium size identified on the first day of the currents of severe sepsis, is directly related to increased 30-day mortality, and researched level of free hemoglobin in day 1 of the disease has a high proportion of sensitivity and specificity. Level of free hemoglobin is predictor outcome of sepsis in the first 24 hours after the start of therapy, but the results did not rule out the need to use the necessary test from septic patients, but rather the feasibility of combining the two dictates the criteria to assess the outcome of severe septic process that requires further research.

Key words: free hemoglobin, procalcitonin, sepsis, ROC-analysis.

Введение

Для септического процесса характерны стойкие нарушения микроциркуляции, что рассматривается как сложный комплекс адаптивных и патологических процессов, результатом воздействия которых может быть как восстановление функции и метаболизма органа, так и его гибель [1]. Это особенно актуально для пациентов, перенесших септические шок, так как длительность шока (централизация кровообращения и последующая стойкая вазодилатация) будет определять не только тяжесть органных расстройств, но и исход заболевания в целом.

В диагностике сепсиса вклад гематологического, биохимического и микробиологического тестирования имеет важное значение, переоценить которое невозможно. Однако в последние годы были предприняты серьезные усилия, чтобы найти другие биомаркеры сепсиса, которые бы позволили осуществлять раннюю диагностику этого заболевания. В целом сегодня существуют надежные, общепризнанные маркеры, такие как С-реактивный белок и прокальцитонин [2], которые позволяют не только своевременно диагностировать сепсис, прогнозировать исход, мониторировать его

течение [3] и положительно зарекомендовали себя даже у пациентов с расстройством иммунного статуса [4]. Но, по мнению некоторых авторов, эти маркеры не могут быть использованы в одиночку, а должны дополняться тщательным клиническим обследованием с дополнением других лабораторных данных [5].

Для выявления раннего маркера, определяющего вероятность развития септического шока и его исход, необходим хронологический анализ событий и роль «участников» на уровне микроциркуляторного русла, происходящих в конкретном периоде времени.

В условиях дегидратации, гиповолемии, ишемии и гипоксии только эритроцит (несущий в себе сочетание двух химических элементов — железа и кислорода, имеющих наивысший окислительно-восстановительный потенциал) может быть главным участником событий как наиболее многочисленный клеточный элемент системного и органного кровотока. На фоне возросшей вязкости плазмы и гипоперфузии вследствие гиповолемии происходит усиленная агрегация эритроцитов. Это приводит к уменьшению их способности к деформации [6]. Следует отметить, что гипоксия сопровождается интенсивным образованием супероксидного радикала ($O_2^{\cdot -}$). Последний активно атакует эритроцитарную мембрану, способствует изменению конфигурации эритроцита (шизоциты, пойкилоциты и т.д.). Это в конечном итоге заканчивается увеличением объема клетки, внутрисосудистым гемолизом и выходом свободного гемоглобина в системный кровоток [7].

Что касается возможных механизмов, приводящих к гемолизу при сепсисе, то их может быть несколько. Во-первых, некоторые патогены сами способны индуцировать гемолиз, выделяя гемолизирующие токсины [8, 9, 10]. Во-вторых, нити фибрина могут разрушать эритроциты [11, 12]. В-третьих, система комплемента, которая активируется во время сепсиса, тоже может ухудшить жизнеспособность эритроцитов [13]. В-четвертых, липополисахариды влияют на механические свойства мембраны, способствуя гибели эритроцита [14]. В-пятых, при сепсисе гибель эритроцитов происходит путем эриптоза, процесса, описанного в литературе [15]. Эриптоз, или преждевременное старение эритроцитов, может быть обусловлен повреждением его мембраны многочисленными факторами, что ставит под угрозу их целостность и, следовательно, вызывает суицид эритроцитов [16]. Эриптоз похож на апоптоз, но развивается без участия ядер и митохондрий (так как в эритроцитах их нет *a priori*). Эриптоз происходит за счет сложных

механизмов активации ионных каналов мембраны эритроцита под воздействием киназ, фосфатидилсерина и фосфолипаз [16].

Наконец, увеличение концентрации свободного гемоглобина может быть из-за переливания эритроцитарной массы [17].

Внутрисосудистый гемолиз прямо связан с прооксидантным и провоспалительным напряжением. Это в первую очередь сказывается на эндотелии с развитием эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется пониженным вкладом оксид азота (NO) в регуляцию сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции [18], так как короткоживущая молекула оксида азота быстро инактивируется свободным гемоглобином и не позволяет реализовать вазодилатационный эффект [19].

Таким образом, в условиях гипоперфузии в спланхническом кровотоке создаются условия, при которых значительное количество эритроцитов подвергается повреждению, обуславливая последующий гемолиз и появление в кровотоке большого количества свободного гемоглобина, который, на наш взгляд, может служить одним из ранних маркеров тяжелого абдоминального сепсиса.

Целью исследования являлось определение возможности использования концентрации свободного гемоглобина в качестве раннего маркера и предиктора летальности при абдоминальном сепсисе.

Материалы и методы

Проведено исследование у 60 пациентов (53 мужчины и 7 женщин) в возрасте $47,6 \pm 7,2$ года с диагностированным сепсисом (хирургический, акушерский), проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 в период 2012–2016 гг. Исследование было официально одобрено этическим комитетом городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1. Все выжившие пациенты дали информированное письменное

согласие на использование данных лабораторного исследования. Диагноз сепсиса был выставлен с учетом наличия септического очага (распространенный гнойно-фибринозный перитонит, установленный при лапароскопии), критериев системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, лихорадка, нарушение дыхания и гемодинамики), органических дисфункций (гепато- и нефропатия, энцефалопатия), уровня прокальцитонина в плазме крови.

Пациенты были разделены на две группы: выжившие в период до 30 ($n = 22$) суток после оперативного лечения и умершие ($n = 38$) в этот же период после оперативного лечения. Септический шок развился у 56 (93,3 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде, что соответствовало тяжести перитонита и его оценке по шкале Манхейма (Mannheim Peritonitis Index) [20], которая составила $30,4 \pm 2,1$ балла. Диагностика септического шока осуществлялась с учетом наличия очага инфекции (гнойно-фибринозный выпот в брюшной полости) в сочетании с гипотонией, требующей вазопрессорных препаратов для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., несмотря на достаточный объем инфузионной терапии и адекватной вентиляции, что соответствует современным рекомендациям III Международного консенсуса для определения сепсиса и септического шока [21], а также с учетом количества баллов по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure) > 5 баллов, используемой для оценки степени дисфункции при сепсисе [21]. Дополнительными по критериям являлись рекомендации J. L. Vincent, C. Ince, J. Bakker (2012) по наличию у пациентов клинической симптоматики: симптом белого пятна длительностью > 3 с, скорость диуреза $< 0,5$ мл/кг/час, расстройства сознания < 15 баллов по шкале комы Глазго [22].

Пациентам после госпитализации проводилась комплексная терапия длительностью до $133,6 \pm 22$ минуты с целью подготовки к оперативному лечению, включавшей инфузионную терапию (1850 ± 550 мл),

Таблица 1
Динамика лабораторных показателей крови, МЕ [25%;75%]

Показатели	Выжившие (n = 22)			Умершие (n = 38)		
	При обращении	Через 24 часа	Через 72 часа	При обращении	Через 24 часа	Через 72 часа
Свободный гемоглобин плазмы, г/л	0,72а 0,44; 0,92	0,92а 0,87; 1,21	0,51а 0,34; 0,55	1,29 0,98; 1,37	1,35 0,89; 1,41	1,02 0,77; 1,31
Прокальцитонин, нг/мл	7,82а 6,68; 8,12	8,1а 7,88; 8,92	7,7а 8,12; 8,91	9,65 9,12; 11,22	12,1 11,41; 12,65	10,5 9,12; 11,23

Примечание: а — $p < 0,05$ по сравнению с группой умерших в указанный период времени.

антибактериальную, вазопрессорную терапию (дофамин $10,5 \pm 4,5$ мкг/кг/мин.) и искусственную вентиляцию легких по показаниям. Объем исследования при госпитализации (до оперативного лечения), а также через 24 и 72 часа включал развернутый и биохимический анализ крови, где, кроме других биохимических параметров, исследовали концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови и уровень прокальцитонина. Концентрацию свободного гемоглобина определяли с помощью гемиглобинцианидного метода в модификации О. Н. Савельева [23]. Для количественного определения в плазме крови концентрации прокальцитонина использовали иммунолюминиметрический набор реактивов (LUMitest® PCT, B·R·A·H·M·S Diagnostica GmbH, Berlin, Germany), который позволяет считать прокальцитонин высокочувствительным и специфичным маркером системной воспалительной реакции [24].

Критериями включения в исследование являлись: наличие письменного согласия выжившего пациента на использование данных его лабораторного исследования, возраст более 18 лет и не более 60 лет, наличие септического очага (распространенный гнойно-фибринозный перитонит, установленный при лапароскопии), тяжесть перитонита по шкале Манхейма (Mannheim Peritonitis Index) [20] более 20 баллов, тяжесть общего состояния по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure) > 5 баллов, клинико-лабораторных критериев септического шока [21].

Критериями исключения из исследования являлись: письменный отказ выжившего пациента от использования данных его лабораторного исследования, летальный исход в период

первых 24 часов после оперативного лечения, отсутствие клинико-лабораторных критериев септического шока, тяжесть перитонита по шкале Манхейма менее 20 баллов, факт трансфузии эритроцитарной массы в период до 3 суток от начала исследования, возраст менее 18 лет и более 60 лет.

Результаты интересовавших нас биохимических показателей пациентов в различные периоды времени представлены в табл. 1 за исключением данных, свидетельствующих о наличии органических расстройств, входящих в структуру шкалы SOFA, оценка которых нами проводилась для определения тяжести общего состояния, но не являлась целью нашего исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. В связи с неправильностью

распределения выборки были использованы непараметрические методы статистического анализа. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05, тенденцией считали значения при $0,05 < P < 0,10$. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Вычислены медианы и перцентили с интервалом 25–75 % для того, чтобы исключить более редкие и выпадающие из общей массы значения биохимических показателей. Для оценки линейной связи между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Оценку диагностической чувствительности, специфичности и диагностической эффективности достоверных лабораторных показателей проводили путем РОК-анализа.

Результаты

Проведя корреляционный анализ

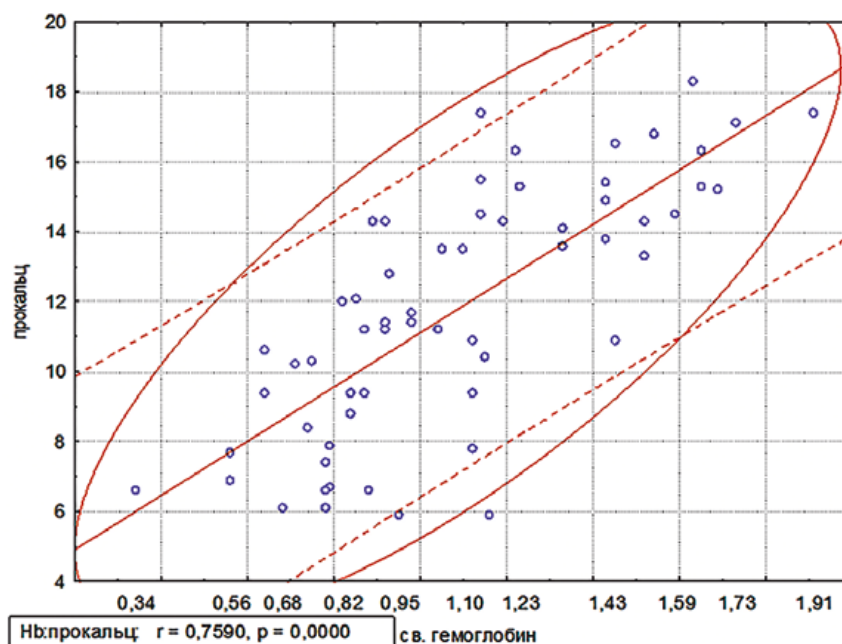


Рисунок 1. Корреляционная связь уровня концентраций свободного гемоглобина и прокальцитонина у пациентов с сепсисом при поступлении в стационар.

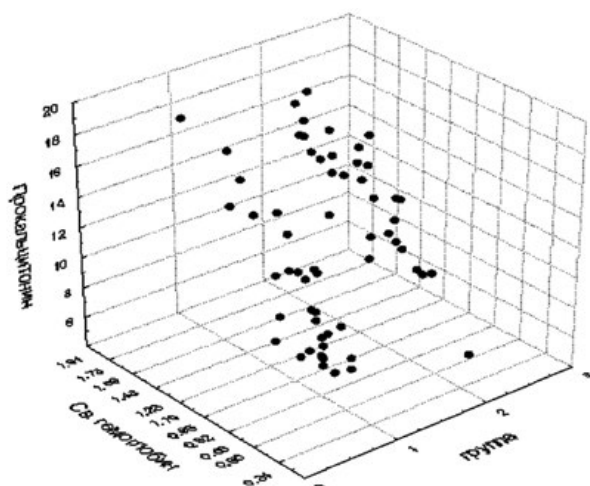


Рисунок 2. Взаимосвязь исхода сепсиса с уровнем свободного гемоглобина и прокальцитонина при поступлении в стационар.

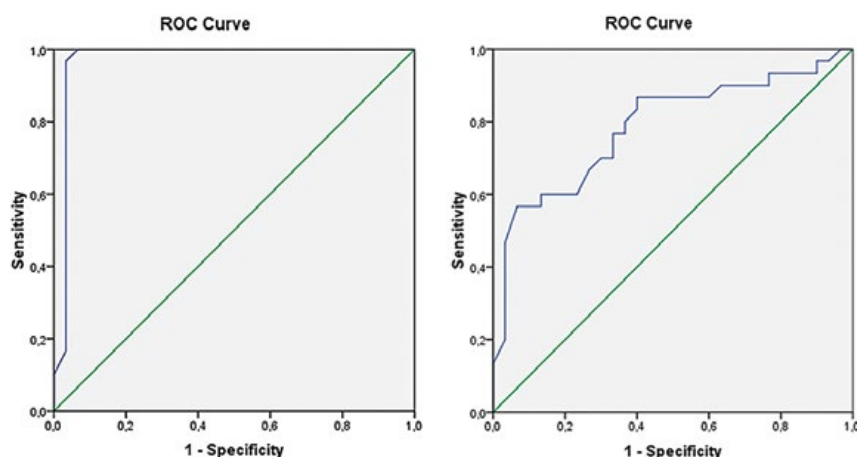


Рисунок 3. ROC-кривые анализа чувствительности и специфичности, построенные по данным концентрации свободного гемоглобина (слева) и концентрации прокальцитонина (справа) для прогноза исхода сепсиса на 1-е сутки.

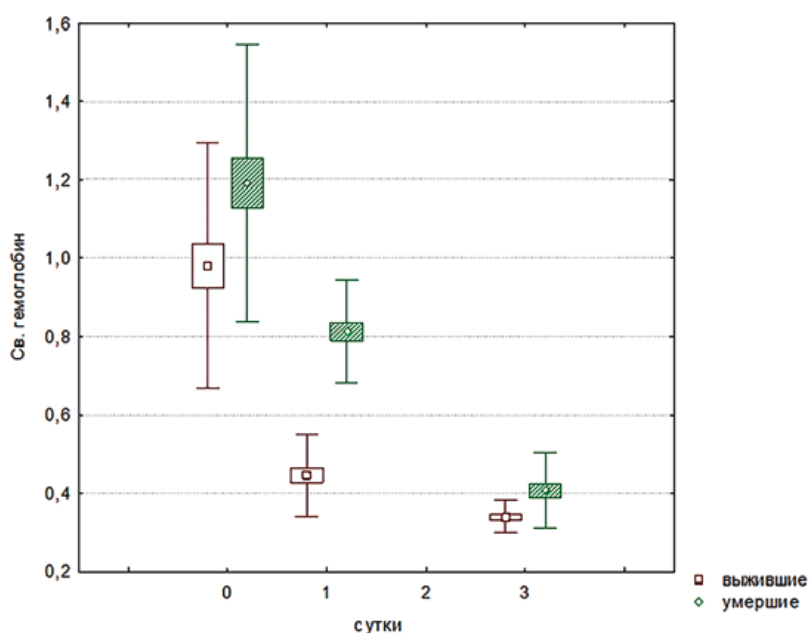


Рисунок 4. Уровень свободного гемоглобина на протяжении 3 суток у выживших ($n = 22$) и умерших ($n = 38$) пациентов с сепсисом (достоверность различий между группами $p < 0,05$ в период поступления и через 24 часа).

с вычислением коэффициента корреляции Гамма (G), мы обнаружили статистически значимую взаимосвязь между исходом абдоминального сепсиса и уровнем свободного гемоглобина при поступлении ($G=0,40$, $p=0,0013$), на 1-е сутки ($G=0,94$, $p=0,0001$), на 3-и сутки ($G=0,43$, $p=0,0007$), уровнем прокальцитонина при поступлении ($G=0,58$, $p=0,0003$). При поступлении также отмечалась сильная корреляционная связь между уровнем свободного гемоглобина и прокальцитонина ($r=0,76$, $p=0,0001$, $n=60$) (рис. 1).

Результаты статистического показателя выявили, что чем ниже уровень свободного гемоглобина и прокальцитонина в сыворотке крови, тем больше шансов на положительный исход сепсиса (рис. 2).

Обращают на себя внимание результаты построения ROC-кривой для анализа чувствительности и специфичности уровня свободного гемоглобина и прокальцитонина для прогноза сепсиса на 1-е сутки (рис. 3), которые с большой долей вероятности позволяют определить исход течения заболевания, а большая площадь под кривой (слева), относительно свободного гемоглобина, позволяет презентовать его как более чувствительный критерий в период 1 суток от момента поступления.

На протяжении 3 суток после развития сепсиса отмечается снижение уровня свободного гемоглобина в группе выживших пациентов. Однако в группе с неблагоприятным исходом концентрация свободного гемоглобина оставалась существенно выше, особенно к концу 1 суток после поступления, что в большей степени связано с периодом реперфузии, определяющим во многом тяжесть общего состояния пациентов и обуславливающим, по всей видимости, и результат исхода заболевания (рис. 4).

На основании полученных результатов, мы предположили, что с помощью данных лабораторного исследования уровня свободного гемоглобина можно более точно прогнозировать исход у пациентов с сепсисом. ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC)

Таблица 2
Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя
уровня свободного гемоглобина на 1 сутки после поступления

Признак	Показатели анализа				
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Уровень св. гемоглобина на 1-е сутки	19,1	5,1	1	0,0001	1,98
Constant	-12,1	3,31	1	0,0001	0,0001
Chi-sq = 59,3 df = 1 p < 0,0001					
Корректность предсказания: 96,7%					

Таблица 3
Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя
уровня св. гемоглобина при поступлении и через 1-е сутки

Признак	Показатели анализа				
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Св. гемоглобин при поступлении	-8,88	3,6	1	0,057	0,001
Св. гемоглобин в 1-е сутки	29,2	9,5	1	0,002	4,9
Constant	-10,2	3,3	1	0,002	0,001
Chi-sq = 66,3; df = 2; p < 0,0001					
Корректность предсказания: 96,7%					

Примечание: уравнение регрессии для этой модели $p = 1 / (1 + e^{-10,2 - 8,88 \cdot \text{св.гем при пост} + 29,2 \cdot \text{св.гем 1-е сут}})$.

Таблица 4
Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя свободного гемоглобина
и прокальцитонина при поступлении в стационар

Признак	Показатели анализа				
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Св. гемоглобин при поступлении	-1,7	1,4	1	0,24	0,182
Прокальцитонин	0,496	0,165	1	0,003	1,6
Constant	-4	1,3	1	0,001	0,018
Chi-sq = 18,5; df = 2; p < 0,0001					
Корректность предсказания: 76,7%, объясняет 35,4% дисперсии					

подтвердил существование возможности прогнозировать исход сепсиса по уровню свободного гемоглобина на протяжении 3 суток после развития септического процесса, а также по уровню прокальцитонина при поступлении. Однако было установлено, что наиболее ценными предикторами являются уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки и уровень прокальцитонина при поступлении (табл. 2).

На основании данных, полученных при ROC-анализе, можно утверждать следующее. При концентрации свободного гемоглобина в плазме крови, определенного у больного при поступлении более чем 1,08 г/л, при сохранении к концу первых суток концентрации более 0,635 г/л, и сохраняющемся на 3-и сутки более 0,345 г/л, при сочетании с уровнем прокальцитонина, выявленном при

поступлении более 11,55 нг/мл, существует крайне высокий риск неблагоприятного исхода абдоминального септического процесса у пациентов с перитонитом.

Учитывая два возможных исхода сепсиса (бинарный признак — выжившие и умершие), для составления прогноза нами была использована бинарная логистическая регрессия. На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков были построены прогностические модели исхода сепсиса на основе данных лабораторных исследований, отраженные в табл. 2. Учитывая, что максимальный уровень свободного гемоглобина определялся к концу первых суток после госпитализации и проведенного оперативного лечения, была рассчитана модель прогноза исхода сепсиса по одному показателю.

Часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии в данной модели (табл. 2), составляет 83,7%. Таким образом, используя даже один показатель — уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки, можно с точностью до 96,7% определить исход сепсиса.

Добавив в модель показатель уровня гемоглобина, который был выявлен у пациентов с абдоминальным сепсисом при поступлении, мы получили следующие результаты (табл. 3).

Данная модель объясняет уже 89,2% дисперсии. Таким образом, добавление еще одного параметра несколько увеличивает значимость модели, но не меняет корректность предсказания, которая, как и в предыдущей модели, составляет 96,7%.

Использование в качестве прогностических факторов сочетания уровня свободного гемоглобина,

определенного при поступлении и через 24 часа, и прокальцитонина, зафиксированного при поступлении в стационар, не улучшило информативность модели, а напротив, несколько снижало значимость модели (табл. 4).

Таким образом, модели и представленные в табл. 2–4 показатели могут с вероятностью до 96,7% предсказать исход сепсиса. Однако использование трех показателей уровня свободного гемоглобина в разные периоды исследования не обязательно, т. к. значительно не влияет на ценность модели. Достаточно ориентироваться на уровни свободного гемоглобина при поступлении или на 1-е сутки от момента госпитализации (модель, представленная в табл. 3 и 4).

Обсуждение

Выявленные в результате исследования данные не являются результатом только статистического анализа. Они имеют определенную логическую закономерность, объясняющую суть исхода сепсиса в зависимости от уровня свободного гемоглобина. Существуют различные линии доказательств, показывающие потенциальное патофизиологическое значение гемолиза [18, 19]. В первую очередь они касаются прямой связи избытка свободного гемоглобина с развитием эндотелиальной дисфункции, в развитии которой именно свободный гемоглобин играет ключевую стартовую роль. Эндотелий при гемолизе подвергается воздействию активных форм кислорода, катализируемых гемом, а стенки сосуда являются первичной тканью при их воздействии. В последние годы было показано, что окислительный стресс и индуцируемое им воспаление непосредственно способствуют вазоокклюзионным событиям и образованию тромба в условиях гемолиза. J. D. Belcher и соавт. (2005, 2006) показали, что гемоглобин, гем и железо, полученное из гемолизированных эритроцитов, способствуют чрезмерному производству супероксидного и гидроксильного радикалов. Это приводит к эндотелиальной экспрессии активации молекул адгезии на эндотелии, что, в свою очередь, благоприятствует

адгезии эритроцитов и лейкоцитов к эндотелию и приводит к нестабильности сосудов и в конечном итоге к микротромбообразованию [25, 26].

Еще одним аспектом патофизиологического значения свободного гемоглобина для оценки его при сепсисе является эффект быстрого связывания молекулы оксида азота, вызывающий нарушения перфузии микрососудов [27].

Дополнительным механизмом, на основе которого свободный гемоглобин может быть вовлечен в пагубное влияние гемолиза при сепсисе, является прямое влияние железа на рост микробов [4–6]. Все бактериальные агенты без исключения, а патогенные (и грамм- и грамм+) особенно, имеют прямой интерес к свободному железу, определяя свою вирулентность как раз активностью зависимости от железа [28]. Аналогичную зависимость к свободному железу имеют и патогенные грибы [29]. Сегодня сущность всех железосвязывающих белков и ряда ферментов рассматривается как иммунологическая защита от бактерий, имеющих различные механизмы его потребления, не оставляя без внимания и эритроциты, содержащие 70% всего железа организма, что выражается в прямой агрессии бактерий относительно мембраны эритроцитов, что способствует гемолизу [30]. Более того, недавно S. Brauckmann и соавт. (2016) впервые продемонстрировали, что липоисахариды индуцируют гемолиз эритроцитов также путем прямого воздействия на их клеточную мембрану, что приводит к снижению их осмотической резистентности, снижению мембранной жесткости и шизоцитобразованию и в дальнейшем к гемолизу [31].

Многочисленные угрозы от сепсиса для глобального здравоохранения прямо зависят от обмена железа и, главное, от нашего растущего понимания связей между инфекцией, ее прямым интересом к железу и метаболизмом железа в организме. Как указано выше, в настоящее время существует достаточно доказательств наличия причинно-следственной связи между свободным гемоглобином и исходом сепсиса в условиях

моделирования сепсиса у животных. Свободный гемоглобин влияет на Toll-рецепторы сигнальной трансдукции, на синтез TNF α и прямо влияет на смертность животных [32–34]. Кроме того, при экспериментальном сепсисе отмечено, что концентрация свободного гемоглобина может быть снижена при введении гемопексина, чем уменьшается степень септических проявлений, что отражает патогенетический эквивалент железа при сепсисе [35]. В недавних исследованиях были показаны и другие механизмы, ведущие к неблагоприятным последствиям свободного гемоглобина, в том числе за счет его окисления и производства феррил-гемоглобина и непосредственно гема [36, 37]. Все вместе взятое, как и результаты наших собственных предыдущих исследований [38], показывает важное значение свободного гемоглобина и его производных в развитии септического процесса.

Заключение

Концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, выявленная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а исследованный уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки течения заболевания обладает высокой долей чувствительности и специфичности.

Уровень свободного гемоглобина является чувствительным предиктором исхода сепсиса в первые сутки после начала терапии, но полученные результаты никак не исключают необходимости использования прокальцитонинового теста у септических пациентов, а напротив, диктует целесообразность сочетания двух указанных критериев для оценки исхода тяжелого септического процесса, что требует продолжения исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Weis S, Carlos AR, Moita MR, Singh S, Blankenhau B, Cardoso S. et al. Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell*. 2017 Jun 15; 169 (7): 1263–1275.e14. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.031.

2. Harbarth S, Holecova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1; 164 (3): 396–402.
3. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. 2000 Aug; 28 (8): 2793–8.
4. Yu X, Ma X, Ai Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for infection in the immunocompromised critically ill patients with suspected infection. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 Jun; 27 (6): 477–83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.012.
5. Jordi Rello J, Francisco Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*. 2017; 34 (11): 2393–2411. doi: 10.1007/s12325-017-0622-8.
6. Мчедlishvili Г. И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2002; 4 (12): 18–24. [Mchedlishvili G. I. Gemoreologiya v sisteme mikrotsirkulyatsii: ee spetsifika i prakticheskoye znachenie. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2002; 4 (12): 18–24. (In Russ)].
7. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток. *Вестн. интенсив. терапии* 2000; 3: 8–13. [Storozhuk P. G. Fermenty pryamoy i kosvennoy anti-radikalnoy zashchity erytrositov i ikh rol v initsiatsii protsessov oksigenatsii gemoglobina. *antibakterialnoy zashchite i delenii kletok*. *Vestn. intensive therapy* 2000; 3: 8–13. (In Russ)].
8. Huffman DL, Bischof LJ, Griffiths JS, Aroian RV. Pore worms: using *Caenorhabditis elegans* to study how bacterial toxins interact with their target host. *Int J Med Microbiol*. 2004; 293: 599–607. doi: 10.1078/1438-4221-00303.
9. Aroian R, van der Goot FG. Pore-forming toxins and cellular nonimmune defenses (CNIDs) *Curr Opin Microbiol*. 2007; 10: 57–61. doi: 10.1016/j.mib.2006.12.008.
10. Gonzalez MR, Bischofberger M, Pernot L, van der Goot FG, Freche B. Bacterial pore-forming toxins: the (w) hole story? *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65: 493–507. doi: 10.1007/s00018-007-7434-y.
11. Bull BS, Kuhn IN. The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study) *Blood*. 1970; 35: 104–111.
12. Heyes H, Köhle W, Slijepcevic B. The appearance of schistocytes in the peripheral blood in correlation to the degree of disseminated intravascular coagulation. An experimental study in rats. *Haemostasis*. 1976; 5: 66–73.
13. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011; 17: 317–329.
14. Pöschl JM, Leray C, Ruef P, Cazenave JP, Linderkamp O. Endotoxin binding to erythrocyte membrane and erythrocyte deformability in human sepsis and in vitro. *Crit Care Med*. 2003; 31: 924–928. doi: 10.1097/01.CCM.0000055366.24147.80.
15. Lang F, Gulbins E, Lang PA, Zappulla D, Föller M. Ceramide in suicidal death of erythrocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26: 21–28. doi: 10.1159/000315102.
16. Lang F, Qadri SM. Mechanisms and Significance of Eryptosis, the Suicidal Death of Erythrocytes. *Blood Purif* 2012; 33: 125–130. doi: 10.1159/000334163.
17. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldo D, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 2010; 115:4284–4292. doi: 10.1182/blood-2009-10-245001.
18. Dutra FF, Bozza MT. Heme on innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol*. 2014 May 27; 5:115. doi: 10.3389/fphar.2014.00115. eCollection 2014.
19. Vinchi F, Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 396527. doi: 10.1155/2013/396527. Epub 2013 May 27.
20. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. *Chirurg*. 1987 Feb; 58 (2): 84–92.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8): 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
22. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012 Nov 20; 16 (6): 239. doi: 10.1186/cc11510.
23. Савельев О. Н., Сухоруков В. П., Киселева А. В. Определение свободного гемоглобина плазмы крови гемиглобинцианидным методом. *Лаб. дело*. 1990; 10: 45–47. [Savelyev ON, Sukhorukov VP, Kiseleva AV. Opredeleniye svobodnogo gemoglobina plazmy krovi gemiglobintsianidnym metodom. *Lab. delo*. 1990; 10: 45–47. (In Russ)].
24. Meisner M. PCT — procalcitonin. A new and innovative parameter in diagnosis of infections. *B.R.A.H.M.S. Diagnostica*. Berlin. 1996.
25. Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, et al. Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *American Journal of Physiology*. 2005; 288 (6): 2715–2725.
26. Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, Otterbein LE, Hebbel RP, Vercellotti GM. Heme oxygenase-1 is a modulator of inflammation and vaso-occlusion in transgenic sickle mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116 (3): 808–816.
27. Jeney V, Balla J, Yachie A, et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood*. 2002; 100 (3): 879–887.
28. Kumar S, Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*. 2005; 157 (3): 175–188.
29. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev*. 1978 Mar; 42(1): 45–66.
30. Cassat JE, Skaar EP. Iron in Infection and Immunity. *Cell Host Microbe*. 2013 May 15; 13(5): 509–519. doi: 10.1016/j.chom.2013.04.010.
31. Brauckmann S, Effenberger-Neidnicht K, de Groot H, Nagel M, Mayer Ch, Peters J, Hartmann M. Lipopolysaccharide-induced hemolysis: Evidence for direct membrane interactions. *Sci Rep*. 2016; 6: 35508. doi: 10.1038/srep35508.
32. Bloom O, Wang H, Ivanova S, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Tracey KJ. Hypophysectomy, high tumor necrosis factor levels, and hemoglobinemia in lethal endotoxemic shock. *Shock*. 1998;10: 395–400. doi: 10.1097/00024382-199812000-00003.
33. Lin T, Kwak YH, Samy F, He P, Thundivalappil S, Sun G, et al. Synergistic inflammation is induced by blood degradation products with microbial Toll-like receptor agonists and is blocked by hemopexin. *J Infect Dis*. 2010; 202: 624–632. doi: 10.1086/654929.
34. Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, Porto BN, Dutra FF, Alves LS, Oliveira MF, Oliveira PL, Graça-Souza AV, Bozza MT. Characterization of heme as activator of Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*. 2007; 282: 20221–20229. doi: 10.1074/jbc.M610737200.
35. Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassu AM, et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 51–71. doi: 10.1126/scitranslmed.3001118.
36. Silva G, Jeney V, Chora A, Larsen R, Balla J, Soares MP. Oxidized hemoglobin is an endogenous proinflammatory agonist that targets vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2009; 284: 29582–29595. doi: 10.1074/jbc.M109.045344.
37. Gozzelino R, Jeney V, Soares MP. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010; 50: 323–354. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600.
38. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Долгих В. Т., Соболева Е. А., Иванов А. В., Любавина А. Э. Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований). *Биомедицинская химия* 2013; 59 (6): 700–709. [Orlov Y. P., Lukach V. N., Dolgikh V. T., Soboleva, E. I. Ivanov A. V., Lyubavina A. E. et al. Kriticheskiye sostoyaniya kak logicheskaya i zakonomernaya tsep sobytij v narushenii metabolizma zheleza (obobshcheniye eksperimentalnykh issledovaniy). *Biomeditsinskaya khimiya* 2013; 59 (6): 700–709. (In Russ)].

Для цитирования. Орлов Ю. П., Говорова Н. В., Храмых Т. П., Глущенко А. В., Ночная Ю. А. Свободный гемоглобин и сепсис // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 37–43.



Влияние эндогенных бактериофагов на результаты лечения гнойно-воспалительных осложнений у больных реанимационного профиля

Е. Б. Лазарева¹, Т. В. Черненькая¹, А. К. Шабанов¹, Н. В. Евдокимова¹,
Е. Л. Жиленков², М. А. Годков¹, С. С. Петриков¹

¹ГБУЗМ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения г. Москвы
²ООО НПЦ «МикроМир», г. Москва

Effect of endogenous bacteriophages on results of treatment of pyo-inflammatory complications in resuscitation patients

E. B. Lazareva, T. V. Chernenkaya, A. K. Shabanov, N. V. Evdokimova, E. L. Zhilenkov, M. A. Godkov, S. S. Petrikov
Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, MicroMir Co.; Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена изучению собственных эндогенных бактериофагов на течение и исходы тяжелой сочетанной травмы. Проведен анализ микрофлоры, выделенной из крови реанимационных больных. Были сопоставлены уровень летальности с наличием или отсутствием эндогенных бактериофагов. Реже летальные исходы были обнаружены у больных, имевших эндогенные бактериофаги, независимо от того, какие они — вирулентные или умеренные. При отсутствии эндогенных бактериофагов из крови больных с летальным исходом чаще других видов выделяли *K. pneumoniae* и стафилококки.

Ключевые слова: микрофлора, эндогенные бактериофаги, реанимационные больные.

Summary

The article is devoted to the study of the effect of own endogenous bacteriophages on the course and outcomes of severe concomitant injury. The microflora isolated from the blood of resuscitation patients was analyzed. The mortality rate and the presence or absence of endogenous bacteriophages were compared. Less lethal outcomes were found in patients with endogenous bacteriophages, regardless of whether they are virulent or moderate. In the absence of endogenous bacteriophages, *K. pneumoniae* and staphylococci were isolated from the blood of patients with further lethal outcome more often than other species.

Key words: microflora, endogenous bacteriophages, resuscitation patients.

Введение

Предотвращение летального исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) является одной из ключевых задач отделений реанимации и интенсивной терапии. Причиной смерти у пострадавших с ТСТ в ранние сроки после получения травмы являются шок и кровопотеря; в поздние сроки летальность в 90,9 % случаев связана с развитием гнойно-септических осложнений (ГСО) [1]. Основной причиной смерти пострадавших с инфекционными осложнениями является пневмония — 60,7 %, на долю сепсиса и септикопиемии приходится 8 % случаев летальных исходов [2].

В последние годы в связи с развитием устойчивости возбудителей ГСО к антибиотикам в схемы антибактериальной терапии стали включать бактериофаги. История их применения известна с 30–40-х годов XX века, когда они активно применялись в нашей стране в различных областях медицины. По своей природе бактериофаги

являются внутриклеточными облигатными паразитами бактерий. В природных условиях фаги встречаются в тех местах, где есть гомологичные к ним бактерии. Они могут находиться и в организме человека, осуществляя его защиту от микроорганизмов, вызывающих различные гнойно-септические процессы [3, 4]. Использование бактериофагов в виде лекарственных препаратов в комплексе лечебных мероприятий позволяет сократить частоту инфекционных осложнений и летальных исходов при ГСО различного генеза. Однако нами в литературе не обнаружено сведений о влиянии собственных эндогенных бактериофагов, обитающих в организме человека, на течение и исходы ГСО, в том числе таких опасных, как сепсис.

Цель работы: определение влияния эндогенных бактериофагов, специфичных для возбудителей ГСО, на развитие и исходы ТСТ.

Материалы и методы

Обследованы 33 пациента, находившихся на лечении в отделении общей реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для экстренных больных. Мужчин — 23 человека, женщин — 10. Основной диагноз у больных — черепно-мозговая травма в сочетании с травмой опорно-двигательного аппарата. Медиана возраста пациентов составила 45 (33; 61) лет.

Пострадавшие получали инфузионно-трансфузионную терапию, спазмолитические и антигистаминные препараты, введение гепарина. Антибактериальная терапия включала преимущественно цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. Коррекцию лечения при необходимости проводили после получения результатов микробиологических исследований.

Бактериологическое исследование крови проводили с помощью автоматического анализатора гемокультур Bactec-9050. Идентификацию

выделенных микроорганизмов выполняли с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40. Всего получено 42 пробы крови, выделен 41 штамм микроорганизмов.

Определение наличия эндогенных бактериофагов в крови и моче больных с положительными гемокультурами проводили в лаборатории ООО НПЦ «МикроМир». Работу с бактериофагами выполняли традиционным вирусологическим методом. Бактериофаги, извлеченные из зон лизиса после спот-тестирования, исследовали на электронном микроскопе JEOL-1011 (Япония).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ). Независимые группы сравнивали с применением критерия Манна-Уитни, а также с помощью t-критерия Стьюдента и χ^2 . Пороговый уровень значимости p принят равным 0,05 [5, 6].

Результаты исследования и обсуждение

Анализ выделенной микрофлоры показал, что наиболее часто из крови больных выделяли грамотрицательные микроорганизмы (70,7%): *Klebsiella pneumoniae* — 14 штаммов и *Acinetobacter spp.* — 12 штаммов, а также по одному штамму *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* и *Pseudomonas aeruginosa*. Группу грамположительных микроорганизмов (29,3% от всех микроорганизмов) составили *Staphylococcus spp.* — 6 штаммов, *Staphylococcus aureus* — 5 и *Enterococcus faecalis* — 1 штамм.

У 12 (36,4%) больных выделены эндогенные бактериофаги (13 позитивных проб на наличие бактериофагов), у 21 пациента фаги отсутствовали (28 негативных проб на наличие бактериофагов).

Всего из 33 анализируемых больных умерло 20 пациентов (60,6%).

При этом из группы больных (21), у которых эндогенные фаги к выделенным микроорганизмам отсутствовали, умерло 14 (66,7%). Кроме того, у 3 умерших больных

Таблица 1
Частота выделения микроорганизмов из крови больных при наличии эндогенных бактериофагов и при их отсутствии

Микрофлора	Наличие эндогенных бактериофагов		Отсутствие эндогенных бактериофагов	
	Всего	У умерших	Всего	У умерших
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	–	4	2
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	–	4	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	–	–	–
<i>Escherichia coli</i>	–	–	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	–	–	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	1	10	9
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	1	8	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	–	–
Всего	13	3	28	17

при первом исследовании гомологичные фаги были выявлены. Однако затем, по данным микробиологического мониторинга, у этих пациентов произошла смена возбудителей ГСО, к которым гомологичных бактериофагов не было. Таким образом, можно считать, что у 17 из 20 умерших больных гомологичные бактериофаги отсутствовали, что составило 85,0%.

Из 9 больных, в биологическом материале которых эндогенные фаги выделялись на протяжении всего периода лечения, умерло 3 (33,3%).

Установлены достоверные различия по числу умерших среди больных, без фагов и имеющих фаги ($t = 2,5$, $p < 0,01$).

Нами проведено изучение выделенной микрофлоры из крови больных при наличии и отсутствии эндогенных бактериофагов. Результаты представлены в таблице 1.

Из 13 проб больных, имевших эндогенные фаги, у 9 (69,2%) выделены грамотрицательные микроорганизмы *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* — по 4 штамма и 1 — *P. aeruginosa*; грамположительные микроорганизмы обнаружены в 4 пробах (30,8%): *Staphylococcus spp.* — 2 штамма и по одному — *S. aureus* и *E. faecalis*. У 3 умерших больных этой группы присутствовали только грамотрицательные микроорганизмы — по одному штамму каждого (*K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*).

В 28 пробах от больных без эндогенных фагов грамотрицательная микрофлора встречалась в 20 случаях (71,4%): в 10 пробах была выделена *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* — в 8 случаях и по одному — *E. coli* и *E. aerogenes*. Стафилококки обнаружены у 8 больных (28,6%): у 4 — *Staphylococcus spp.* и также у 4 — *S. aureus*. У 13 умерших больных грамотрицательные бактерии выделены в 76,5% наблюдений: *K. pneumoniae* — у 9, *Acinetobacter spp.* — от 2, а также *E. coli* и *E. aerogenes*. Грамположительные микроорганизмы обнаружены у 4 умерших больных (25,0%): 2 — *S. aureus* и 2 — *Staphylococcus spp.*

Ни одного летального исхода у больных, в пробах которых выявлены эндогенные фаги против грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *S. aureus* и *E. faecalis*), не было, в то время как у больных без фагов летальность при выделении этих бактерий составила 50%. И в этой же группе достоверно чаще ($p < 0,02$) из крови выделяли *K. pneumoniae* (у 9 из 10 человек), чем у больных, содержащих фаги к этому микроорганизму (1 из 4).

Диагноз сепсиса был поставлен 4 из 17 умерших больных, у которых отсутствовали эндогенные фаги, при этом выделены *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, и в двух случаях — *S. aureus*. В группе больных, у которых присутствовали эндогенные фаги, сепсис диагностирован у 1 из 3 умерших больных, однако выделенный фаг

от этого больного был умеренный и он не лизировал выделенную от него *P. aeruginosa*.

Следует отметить, что из 13 выделенных фагов только в 3 (23,1 %) случаях были вирулентные, а в 10 (76,9 %) — умеренные.

Известно, что в ряде случаев умеренные фаги могут сами лизировать микробные клетки. Однако наиболее часто умеренный бактериальный вирус длительно находится в лизогенной клетке в состоянии профага. В таком виде он может сохраняться в организме длительное время. Иногда спонтанно и при индукции профаг переходит в литическую форму. Лизируя клетки патогенов, умеренные фаги, таким образом, защищают макроорганизм от бактериальных инфекций. Этот переход у больных мы не всегда можем уловить, поскольку фаг может вновь вернуться в лизогенную форму [7, 8].

Выводы

1. Летальность в группе больных, в организме которых отсутствовали эндогенные фаги, значительно превышает аналогичный показатель в группе больных, в крови которых в процессе лечения выделены бактериофаги (85,0 и 33,3 % соответственно).
2. Чаще всего эндогенные бактериофаги, выделенные от больных, представлены умеренными формами.
3. У умерших больных без эндогенных фагов достоверно чаще из крови высевали *K. pneumoniae*.

Список литературы

1. Власенко А. В., Добрушина О. Р., Яковлев В. Н., Шабунин А. В., Алексеев В. Г., Шестаков Д. А., Долоксарибу А. К. Анализ причин летальности пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации многопрофильного стационара. *Общая реаниматология*. 2009. № 6. С. 31–35.

2. Хубутия М. Ш., Шабанов А. К. Основные причины летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Скорая медицинская помощь*. 2010. № 3. С. 64–69.
3. Зуева Л. П., Асланов Б. И., Хорошилов В. Ю. Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями. *Инфекции в хирургии*. 2009. № 1. С. 25–29.
4. Летаров А. В., Голомидова А. К., Тарасян К. К. Экологические основы рациональной фаговой терапии. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2010. Т. 2. № 1 (4). С. 66–79.
5. Марченко Б. И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования: руководство для врачей. Таганрог: Сфинкс, 1997. 425 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006. 305 с.
7. Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред.). Бактериофаги. Биология и практическое применение: пер. с англ. М.: Научный мир, 2012. 640 с.: ил.
8. Górski A., Weber-Dabrowska B. The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62 (5): 511–519.

Для цитирования. Лазарева Е. Б., Черненькая Т. В., Шабанов А. К., Евдокимова Н. В., Жиленков Е. А., Годков М. А., Петриков С. С. Влияние эндогенных бактериофагов на результаты лечения гнойно-воспалительных осложнений у больных реанимационного профиля // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 [391]. — С. 44–46.



«Инновационные технологии в медицинском образовании — 2019» (г. Красноярск)

6–7 февраля 2019 года в Красноярском государственном медицинском университете прошла Всероссийская научно-педагогическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в медицинском образовании — 2019». Для участия в ключевом образовательном событии года приехали представители 30 российских медицинских вузов и 20 университетов Японии, всего более 500 участников.

Интеграция симуляционных технологий в медицинское образование стала одной из ключевых тем конференции. Директор методического центра аккредитации специалистов Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, д. м. н., проф. Ж. М. Сизова на пленарном заседании ознакомила участников со сроками и этапами специализированной аккредитации в 2019 году. Эксперт правления АСМОК З. З. Балкизов (г. Москва) представил 12 ролей медицинского преподавателя.

6 февраля прошла секция «Симуляционное обучение в медицине» совместно с заседанием красноярского краевого отделения Общероссийской общественной организации «Российское общество симуляционного обучения в медицине». Председатели: к. м. н., доцент Е. В. Таптыгина; к. м. н. З. З. Балкизов; к. м. н., доцент Н. В. Деларю, к. м. н. З. А. Заринова. Свой опыт

использования симуляционных технологий представили коллеги из симуляционных центров России (Красноярского ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Е. В. Таптыгина, О. Н. Белоброва, Т. А. Макаренко, М. Ю. Галактионова), обучающего симуляционного центра по акушерству, гинекологии и перинатологии ВолгГМУ (Н. В. Деларю), Пермского ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера (В. В. Рудин), центра Иркутской областной клинической больницы (В. В. Суховская), Казанского медицинского колледжа (Л. М. Мусина), активными участниками секции стали руководители симуляционных центров Кубанского ГМУ (Е. А. Чабанец), Алтайского ГМУ (И. Н. Чечина). Большой интерес вызвал доклад актрисы Красноярского драматического театра им. А. С. Пушкина О. Н. Белобровой о подготовке симулированных пациентов и их опыте работы в симуляционном центре Красноярского ГМУ.

7 февраля, на базе кафедры — центра симуляционных технологий прошли образовательные мероприятия с использованием симуляционных технологий.

Интересный мастер-класс «Современные возможности оказания помощи новорожденному с асфиксией» в бинарном формате провели доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФУВ Волгоградского ГМУ, к. м. н. Н. В. Деларю и доцент кафедры центра симуляционных технологий Красноярского ГМУ, к. м. н. И. В. Кузнецова.

Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым проводится заместительная почечная терапия

А. О. Шалгинских¹, С. В. Яковлев², Д. Н. Проценко³, И. Н. Сычев³, М. П. Суворова², А. О. Быков³

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б. В. Петровского», г. Москва,

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы

Dosing of antibiotics in patients with sepsis, including those undergoing renal replacement therapy

A. O. Shalginskikh, S. V. Yakovlev, D. N. Protsenko, I. N. Sychev, M. P. Suvorova, A. O. Bykov

Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, City Clinical Hospital n.a. S. S. Yudin; Moscow, Russia

Резюме

У больных, находящихся в критическом состоянии, адекватность стартовой эмпирической антимикробной терапии является определяющим фактором выживания пациентов с сепсисом. В статье рассмотрены основные аспекты эмпирического назначения антибиотиков у пациентов с сепсисом, находящихся на заместительной почечной терапии. Описаны изменения механизмов фармакокинетики и фармакодинамики, которые приводят к выбору особых режимов дозирования антибиотиков. Представлена информация об изменении дозирования для актуальных групп антибактериальных препаратов. Целью данной статьи является рационализация антибактериальной терапии у выбранной группы пациентов.

Ключевые слова: сепсис, антимикробная терапия, заместительная почечная терапия.

Summary

In critically ill patients the adequacy of starting empirical antimicrobial therapy is a determining factor of the survival of patients with sepsis. This article describes the main aspects of the empirical prescription of antibiotics in patients with sepsis who are on renal replacement therapy. Changes in the pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms that lead to the selection of specific dosing regimens for antibiotics are described. Information on dosing changes for current groups of antibacterial drugs is presented. The purpose of this article is to rationalize antibiotic therapy in a selected group of patients.

Key words: sepsis, antimicrobial therapy, renal replacement therapy.

Изменение фармакокинетики (ФК) антибиотиков у пациентов, находящихся в критическом состоянии

Международные рекомендации по сепсису Surviving Sepsis Campaign подчеркивают важность достижения адекватной антимикробной терапии уже на первом этапе, что подразумевает назначение антибиотика, проявляющего активность в отношении предполагаемого возбудителя заболевания в режиме дозирования, который позволит создать терапевтическую концентрацию в очаге инфекции. Рациональная антибактериальная терапия (АБТ) требует соблюдения баланса между дозами, достаточными для компенсации изменений ФК у тяжелых пациентов, и дозами, преодолевающими резистентность микроорганизмов, вызывающих нозокомиальные инфекции в ОРИТ, а также с учетом потенциальной токсичности антибиотиков [1].

У пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) воспалительные медиаторы в значительной степени изменяют физиологию сердечно-сосудистой системы: манифестируют гипердинамические эффекты сердечно-сосудистой системы, увеличивается проницаемость мембран капилляров. Провоспалительные цитокины, вызывающие ССВР, также способствуют развитию органной дисфункции, что требует применения экстракорпоральных методик коррекции, в том числе заместительной почечной терапии (ЗПТ). До 70 % пациентов с сепсисом нуждаются в ЗПТ. Кроме того, у большинства таких пациентов изменяются объемы жидкостных компартментов организма вследствие активной инфузионной терапии, синдрома капиллярной утечки, измененной функции сердечно-сосудистой системы и почек. [2, 4]. В обобщенном виде факторы, влияющие на ФК антибиотиков, представлены в табл. 1.

Объем распределения

Гемодинамические изменения при сепсисе и септическом шоке приводят к изменению фармакокинетики антибиотиков. Обычно развивается гипоперфузия органов и тканей, что приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН). ПОН ассоциирована с изменением объема распределения антибиотиков (V_d) и клиренсом — двумя параметрами, которые в значительной мере определяют режимы дозирования лекарственных препаратов [3].

Объем распределения значительно увеличивается у критических пациентов во многом вследствие интенсивной инфузионной терапии и присутствия ССВР, когда присутствует утечка жидкости через поврежденные капиллярные мембраны [4].

Глобально объем распределения гидрофильных антибиотиков возрастает в большей степени, чем липофильных вследствие их интенсивного

Таблица 1
Факторы, влияющие на фармакокинетику антибиотиков [2]

	Класс антибиотиков	Основная область распределения	Основной путь выведения	Факторы, увеличивающие Vd	Факторы, увеличивающие клиренс	Факторы, уменьшающие клиренс
Гидрофильные	Бета-лактамы: • пенициллины • цефалоспорины • карбапенемы Аминогликозиды Гликопептиды	Внеклеточное пространство	Почечная экскреция	- Повреждение стенок капиллярного русла - Гипоальбуминемия - Инфузионная терапия - Вазотропные препараты - Плевральный выпот - Асцит - Медиастинит	Усиленный почечный клиренс • увеличение сердечного выброса • увеличение интенсивности почечного кровотока • снижение резистентности сосудистого русла • гипоальбуминемия • вазотропные препараты • инфузионная терапия	Острое повреждение почек
Липофильные	Фторхинолоны Макролиды Тетрациклины Оксазалидины Стрептограмины Линкозамиды Метронидазол	Внеклеточное и внутриклеточное пространства	Печеночный метаболизм	Значительного влияния не оказывает	Увеличение интенсивности печеночного кровотока Индукция ферментов (вследствие лекарственных взаимодействий)	Повреждение печени и острое повреждение почек

проникновения внутрь клеток и пенетрации в жировую ткань [4–5]. Основные физико-химические свойства антибиотиков и изменения фармакокинетики у тяжелых больных в ОРИТ представлены в табл. 2.

Гипоальбуминемия — это еще один фактор, увеличивающий объем внеклеточной жидкости (следовательно, Vd) путем снижения онкотического давления. Гипоальбуминемия увеличивает свободную концентрацию препарата в плазме, которая может быть распределена во внеклеточную жидкость при движении воды между компартментами. Дополнительные факторы, увеличивающие Vd, включают патологическую аккумуляцию жидкостей в виде плеврального выпота, асцита, медиастинита [2].

Гипоальбуминемия оказывает значительное влияние на концентрацию в плазме крови свободного антибиотика, высоко связывающегося с белками, например, цефтриаксона, цефазолина, эртапенема, даптомицина. В таком случае будет наблюдаться временное увеличение концентрации препарата, а затем увеличение объема распределения и клиренса [4].

Для антибиотиков, которые в высокой степени связываются с белком (белоксвязывающие, БС), например, даптомицин, эртапенем, наличие сниженного альбумина плазмы ассоциировано с увеличением Vd и клиренса. [6–7].

При ОПН повышаются уремические молекулы (креатинин, мочевины), которые конкурентно вытесняют

антибиотики из связи с альбумином, что приводит к увеличению Vd анти-микробных препаратов.

Экскреция

Снижение элиминации лекарственного препарата обычно связано с развитием органной дисфункции (почечной и/или печеночной). Повреждение почек приводит к значительному изменению ФК антибиотиков, элиминирующихся почками, особенно это касается высокогидрофильных антибиотиков; большинство наиболее часто используемых в ОРИТ антибиотиков относятся к гидрофильным. Напротив, снижение частоты дозирования антибиотиков, элиминирующихся печенью, рекомендуется только при наличии декомпенсации печени [4].

Усиленный почечный клиренс (augmented renal clearance)

Компенсаторной реакцией организма на изменения периферического звена кровообращения у пациентов в критическом состоянии служит повышение минутного объема кровообращения за счет тахикардии и регионарного артериовенозного шунтирования, особенно выраженное в легких и сосудах брюшной полости, — гипердинамическая фаза септического шока. Увеличенный сердечный выброс в свою очередь

Таблица 2
Основные физико-химические свойства антибиотиков и изменения фармакокинетики у тяжелых больных в ОРИТ [4]

	Гидрофильные антибиотики	Липофильные антибиотики
Общая ФК	- Низкий Vd - Низкая внутриклеточная пенетрация - Преимущественно почечный Cl	- Высокий Vd - Высокая внутриклеточная пенетрация - Преимущественно печеночный Cl
Изменение ФК в ОРИТ	↑ Vd - Cl ↑ или ↓ в зависимости от функции почек ↓ Пенетрация в ткани	↔ Vd - Cl ↑ или ↓ зависит от функции печени ↔ Пенетрация в ткани
Классы антибиотиков	- Бета-лактамы - Аминогликозиды - Гликопептиды - Линезолид - Колистин - Флуконазол	- Фторхинолоны - Макролиды - Линкозамиды - Тигециклин

увеличивает почечный кровоток и, следовательно, клубочковую фильтрацию. Также свой вклад в увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) вносят агрессивная инфузионная терапия и применение вазоактивных препаратов, а гипоальбуминемия увеличивает долю лекарственного вещества, доступного для фильтрации (рис. 1). Этот феномен увеличения почечного клиренса антибиотиков у пациентов с сепсисом был назван «усиленный почечный клиренс» (УПК) (augmented renal clearance, ARC). Критерием УПК считается клиренс креатинина $> 130 \text{ мл/мин./1,73 м}^2$ [2].

Многоцентровое исследование показало, что у 65 % критических пациентов без предшествующего повреждения почек выявляется усиленный почечный клиренс. Более того, многие исследования демонстрируют увеличенный клиренс антибиотиков при наличии ожогов, ССВР, поли-traвме, обширных медицинских вмешательств, применении инотропов и увеличенном сердечном выбросе, что увеличивает риск создания субтерапевтической концентрации антибиотика и, следовательно, неэффективного лечения [7].

Увеличение элиминации посредством УПК оказывает заметное влияние на времязависимые антибиотики, для которых требуется поддержание оптимальной концентрации в течение длительного времени в пределах интервала дозирования, например, β -лактамов и гликопептидов. Можно сказать, что высокий клиренс креатинина у критически больных пациентов может являться предиктором недостижения целевых параметров ФК и фармакодинамики (ФД) для бета-лактамов [4]. В последних исследованиях выявлена корреляция УПК и неэффективного лечения вследствие недостижения целевых параметров ФК/ФД при назначении некоторых β -лактамов с целью эскалации [8].

Клиренс при заместительной почечной терапии (ЗПТ)

ЗПТ также увеличивает почечный клиренс (особенно бета-лактамов и других гидрофильных, мало

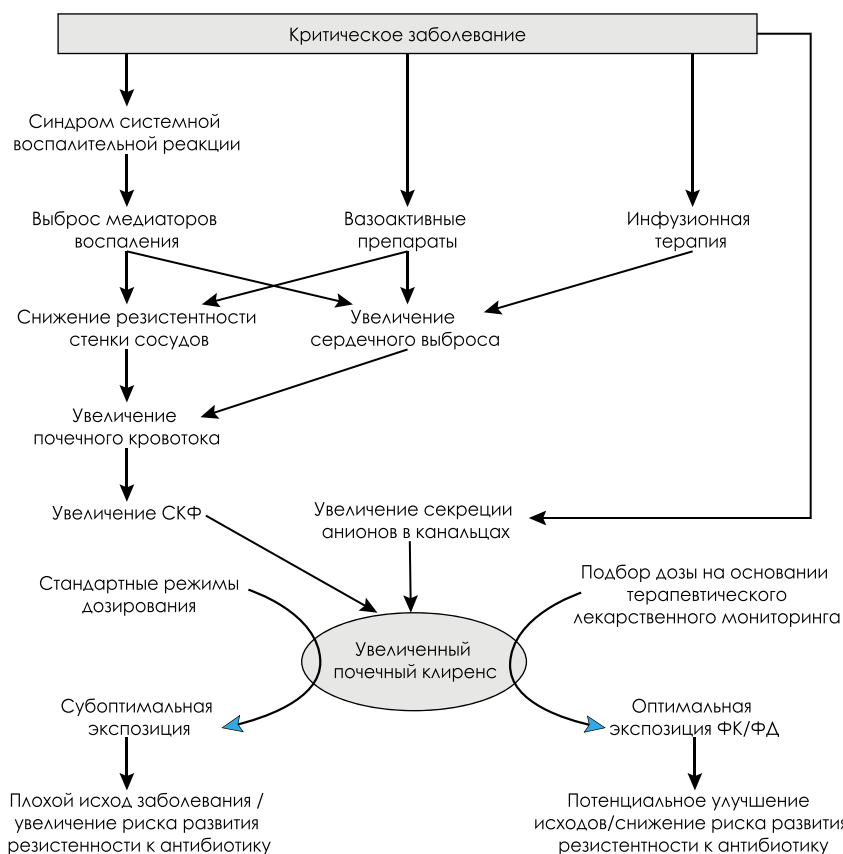


Рисунок 1. Причины и последствия усиленного почечного клиренса у пациентов, находящихся в критическом состоянии [7].

связывающимися с белком молекул) у пациентов с почечной дисфункцией. Интенсивность экстракорпорального клиренса варьируется в зависимости от различных настроек и режимов ЗПТ, а также типа гемодиализа [4, 9]

Гидрофильные антибиотики (β -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды) в значительной мере будут удаляться при ЗПТ. Липофильные препараты (фторхинолоны) распределяются преимущественно вне сосудистого русла, поэтому влияние ЗПТ на их клиренс, как и изменение V_d минимально [3].

Исследования, изучающие фармакокинетику антибиотиков у пациентов, которым проводится экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), ведутся в основном в педиатрии и на животных. Несмотря на то что существует большая вариабельность результатов исследований, в группах ЭКМО отмечается увеличение V_d и снижение клиренса [10].

Изменения фармакодинамики (ФД) антибиотиков

У пациентов в ОРИТ эффективность лечения антибиотиками определяется не только чувствительностью к ним микроорганизма, вызвавшего инфекцию, но и во многом зависит от соотношения фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

Антибиотики можно классифицировать в соответствии с их физико-химическими свойствами или активностью в отношении определенных микроорганизмов. Понимание этих характеристик позволяет сформулировать оптимальный режим антибактериальной терапии для каждого конкретного пациента [4].

Минимальная подавляющая концентрация

Один из первых вопросов при назначении антибактериальной терапии — чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Существует общее представление о том, что сниженная чувствительность

Таблица 3
Показатели фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков
и целевые значения фармакодинамических показателей (предикторы эффекта) [3–4]

Характеристика киллинга микробов	Времязависимый	Концентрационно зависимый	Концентрационно зависимый и времязависимый
Оптимальный фармакодинамический показатель — предиктор эффекта	$fT > MIC$	fC_{max}/MIC	AUC_{0-24}/MIC
Антимикробные средства	Бета-лактамы Эритромицин Кларитромицин Линкозамиды Линезолид	Аминогликозиды Даптомицин Метронидазол Эхинокандины Полиены	Фторхинолоны Гликопептиды Даптомицин Азитромицин Тигециклин Линезолид Эхинокандины Триазолы
Целевой фармакодинамический параметр киллинга микробов	Карбапенемы: >40 % Пенициллины: >50 % Цефалоспорины: >70 %	8–10	Ванкомицин: ≥400 Даптомицин: 100 Фторхинолоны: Грам(+) >30 Грам(–) >125 Линезолид: >50

Обозначения: MIC — минимальная подавляющая концентрация (МПК); C_{max} — максимальная концентрация в крови; $fT_{>MIC}$ — время в интервале дозирования, в течение которого концентрации антибиотика превышают значение MIC; AUC_{0-24} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» в диапазоне от 0 до 24 ч.

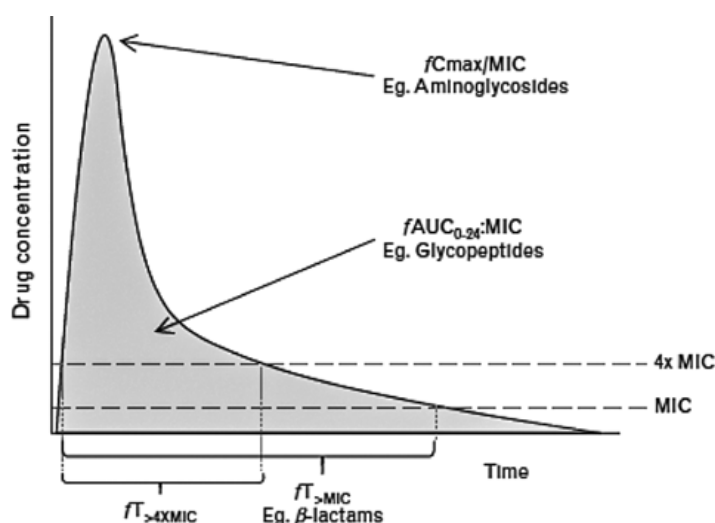


Рисунок 2. Фармакодинамика антибиотиков и предикторы эффективности [4].

Обозначения: C_{max} — максимальная концентрация в крови; AUC_{0-24} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» в диапазоне от 0 до 24 часов; $fT_{>MIC}$ — время в интервале дозирования, в течение которого концентрации антибиотика превышают значение MIC; MIC — минимальная подавляющая концентрация.

микроорганизмов, особенно у тяжелых пациентов в ОРИТ, неизбежно требует увеличение дозы антибиотика. Резистентность микроорганизмов может быть документирована еще до начала АБТ или же выявиться во время лечения [2].

При определении режима дозирования антибиотика на основании не качественного изучения чувствительности микроба (категории «устойчивый» или «резистентный»), а количественного с определением

показателей минимальной подавляющей концентрации (МПК), можно предположить более высокую вероятность достижения целевых параметров ФК/ФД, особенно если речь идет о микроорганизмах со сниженной чувствительностью к антибиотику. Однако достижение целевых параметров ФК/ФД только с учетом МПК недостаточно, так как несмотря на достижение клинического эффекта, может формироваться устойчивость в результате селекции

устойчивых мутантов. Чтобы это предотвратить, предлагается добиваться достижения концентраций антибиотика не только превышающих МПК, но и более высоких — подавляющих селекцию мутантных штаммов (так называемые концентрации, предотвращающие мутации — MPC), но в этом случае следует учитывать неизбежное увеличение риска токсичности препарата [2].

Основные типы фармакодинамики антибиотиков и предикторы эффекта представлены на рис. 2 и в табл. 3.

Концентрационно зависимые антибиотики

Фармакодинамическая активность концентрационно зависимых антибиотиков зависит от того, насколько максимальной концентрации свободного препарата (fC_{max}) выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) патогена (fC_{max}/MIC) (аминогликозиды, фторхинолоны, даптомицин, метронидазол). Самым важным вопросом при назначении концентрационно зависимых антибиотиков является выбор правильной адекватной дозы [4].

Для концентрационно зависимых антибиотиков наибольшая вероятность достижения эффекта наблюдается в случае, если C_{max} превышает МПК возбудителя в 8–10 раз. В этом

случае ожидаемая активность антибиотика в отношении микроорганизма будет максимальной даже несмотря на потенциальную токсичность антибиотика [3].

Времязависимые антибиотики

Для времязависимых антибиотиков фармакодинамическая активность зависит от времени поддержания концентрации свободного препарата (f) выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в течение интервала дозирования ($fT > \text{МПК}$) (β -лактамы, макролиды, линкозамиды, линезолид). Частое введение или продленная инфузия антибиотика позволяет увеличить продолжительность времени, когда концентрация препарата в плазме крови превышает МПК [3]. Идеальная продолжительность инфузии составляет как минимум 3 часа. После назначения нагрузочной дозы постоянное поддержание дозы должно основываться на показателях ФК/ФД в соответствии с МПК. Рекомендуется достигнуть 100% $fT > \text{МПК}$, в этом случае дальше можно ориентироваться на $C_{\min}$ для последующих доз. Для продленной инфузии у пациентов в критическом состоянии, при сепсисе рекомендуется использовать более высокие целевые концентрации антибиотика — не менее 4-х МПК [4].

Третья группа — это концентрационно и времязависимые антибиотики, фармакодинамическая активность которых зависит от экспозиции свободного препарата в течение 24 часов относительно МПК возбудителя и представляет собой площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC_{24}). К таким антибиотикам относятся гликопептиды, фторхинолоны, тигециклин). Выбор дозы и режима для таких антибиотиков индивидуален для каждого препарата [4, 3].

Достижение целевых показателей фармакодинамики

Своевременное назначение адекватного антимикробного препарата необходимо для раннего достижения терапевтической концентрации препарата в плазме крови. Ситуация при

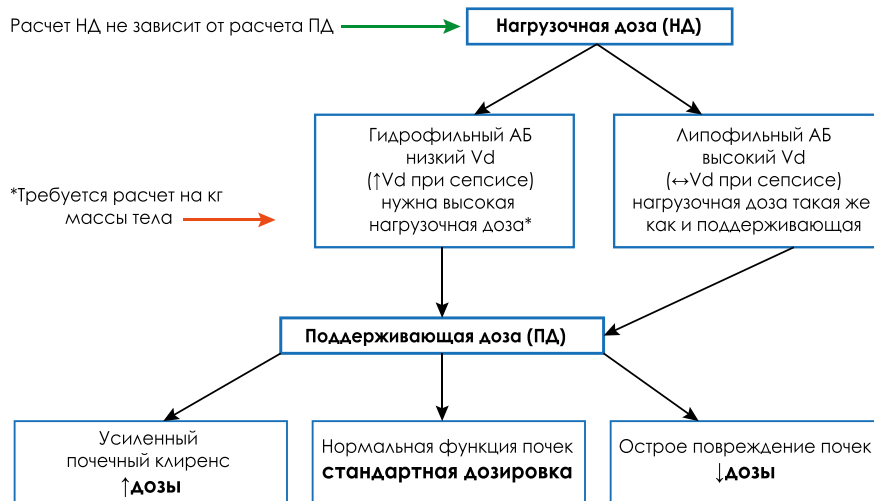


Рисунок 3. Схема оптимизации дозирования антибиотиков с преимущественно почечной элиминацией у пациентов, находящихся в критическом состоянии [3].

этом часто напоминает теорию ковша, когда нужно наполнить ковш (распределение антибиотика) до того, как вода утечет (клиренс). Следовательно, наличие терминальной органной недостаточности не должно препятствовать назначению нагрузочной дозы [4].

Начальную дозу препарата рекомендуется определять исходя из опубликованных данных по объему распределения для определенного антибиотика, и целевых концентраций этого препарата. Так как V_d или не изменяется или увеличивается у критических пациентов, необходимо начинать как минимум со стандартной дозы антибиотика. Это верно даже для пациентов с повреждением почек; опасения, связанные с развитием токсических эффектов антибиотика и, следовательно, назначение меньших доз тяжелым пациентам с сепсисом не оправданы, риск безуспешного этиотропного лечения инфекции превышает риски развития нежелательных лекарственных реакций [11].

Для определения поддерживающей дозы необходимо проводить расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), это необходимо для антибиотиков с почечным клиренсом. Также нужно учитывать общую массу тела, или скорректированную массу тела, или сухую массу тела у пациента с ожирением или с кахексией [4]. В наиболее обобщенном виде схема оптимизации дозирования

антибиотиков с преимущественно почечной элиминацией у пациентов, находящихся в критическом состоянии, представлена на рис. 3.

Сепсис и острое повреждение почек

Сепсис является наиболее частой причиной острого повреждения почек (ОПП) и встречается, по разным данным, от 26,9 [12] до 58,4% [13–15]. Сепсис-ассоциированное острое повреждение почек (СА-ОПП) ассоциировано с ухудшением исхода, большей длительностью госпитализации, более выраженными нарушениями гемодинамических и лабораторных параметров и большими затратами на лечение по сравнению с пациентами с сепсисом, но без повреждения почек. Кроме того, СА-ОПП ассоциировано с более тяжелым состоянием пациента при оценке по шкале SOFA, потребностью в больших дозах вазопрессоров и более агрессивной инфузионной терапией.

Современные диагностические критерии ОПП основаны на степени нарушения диуреза и уровне сывороточного креатинина. Эти критерии были представлены группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) в 2012 году [16]. Данные диагностические критерии и система стратификации применимы при ОПП различной этиологии, в том числе при сепсисе.

Заместительная почечная терапия в ОРИТ

Различные подходы к ЗПТ в ОРИТ и снижение чувствительности возбудителя осложняют выбор оптимального режима дозирования антибиотиков в популяции тяжелых больных. Тем не менее всестороннее понимание параметров и режимов ЗПТ (скорость тока крови, потока замещающего раствора, размера пор фильтра, материала фильтра) и знаний о характеристиках антибиотиков (размер молекул, гидрофильность, связывание с белками плазмы), изменениях ФК/ФД при критических заболеваниях (органный дисфункция и нарушения баланса жидкости) могут помочь врачам предсказать изменения фармакокинетических параметров [3, 11].

Существуют различные методики применения ЗПТ в ОРИТ. При интермиттирующем гемодиализе (ИГД) скорость тока жидкости выше, чем за равнозначный период в случае непрерывных методик. Стандартный режим подразумевает повторение сеансов диализа длительностью 3–5 часов три раза в неделю. Высокая скорость тока жидкости и быстрое снижение осмолярности плазмы позволяет проводить такие сеансы гемодиализа лишь у пациентов со стабильной сердечно-сосудистой деятельностью.

Продленную интермиттирующую ЗПТ (ПИЗПТ) первоначально использовали в качестве замены продленной ЗПТ (ПЗПТ) у больных с ОПП в критическом состоянии и с нестабильной гемодинамикой. В некоторых учреждениях ПИЗПТ используется как переходная терапия от ПЗПТ к ИГД, поскольку за время госпитализации состояние гемодинамики пациента медленно улучшается. Если состояние гемодинамики улучшилось настолько, что позволяет прекратить ПЗПТ, но еще недостаточно стабильно для проведения ИГД, разумным выбором является ПИЗПТ, позволяющий предотвратить дополнительные эпизоды гипотензии, которые препятствуют восстановлению функции почек [17].

Продленные методики ЗПТ чаще применяются в ОРИТ в течение 24 часов. Такой режим позволяет лучше

контролировать объем жидкости и создает меньше гемодинамических нарушений, помимо этого требуется постоянная антикоагулянтная терапия. Для достижения в процессе ПЗПТ целевого баланса жидкостей могут применяться конвекция, диффузия, адсорбция и восполнение. Методики ПЗПТ различаются по преимущественно применяемому механизму, и это будет также определять терминологию. Продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ) удаляет растворы путем конвекции; продленный вено-венозный гемодиализ (ПВВД) — методом диффузии; продленная вено-венозная гемодиалитрация (ПВВДФ) является комбинацией этих двух техник. Различные типы мембран позволяют селективно очищать плазму от молекул разной величины [18].

Клиренс раствора при применении этих методик зависит от ряда факторов, что можно описать уравнениями, из которых следует, что основными детерминантами элиминации при ПЗПТ являются коэффициент просеивания или сатурации и скорость потока (ультрафильтрата, диализата или сумма этих двух потоков). Скорость потока крови играет значительно меньшую роль. Коэффициенты просеивания и сатурации описывают отношение концентрации раствора ультрафильтрата (коэффициент просеивания, Sc) или диализата (коэффициент сатурации, Sd) к концентрации раствора в крови. Лекарственные препараты, которые связываются с белками плазмы, являющимися крупными молекулами, не могут проходить через диализную мембрану или гемофильтр. Таким образом, Sc и Sd относятся только к несвязанной фракции лекарства. Острофазовые изменения концентрации белков плазмы являются обычным проявлением критического состояния, изменяющим Sc и Sd . Более того, эти параметры могут отличаться у разных пациентов. Кроме того, оказывают влияние тип фильтра, а также прерывание процедуры ЗПТ по техническим причинам или при транспортировке пациента [11].

Помимо существующих методик ЗПТ, одной из главных детерминант

клиренса лекарственных препаратов является степень связывания препарата с белком. Вследствие своего размера молекулы белка, а также его электрического потенциала, протеинсвязанные молекулы не проходят через мембрану фильтра, таким образом, только несвязанные молекулы элиминируются при ПЗПТ. Это настолько важно, что существуют такие параметры, как коэффициент просеивания и коэффициент сатурации для несвязанной фракции. Поскольку у пациентов реанимации часто имеются нарушения плазменного гомеостаза белка (от 40 до 50 % пациентов в ОРИТ имеют концентрацию альбумина плазмы менее 25 г/л [19]), а также другие экзогенные препараты, высокосвязывающиеся с белком, и эндогенные молекулы (креатинин, мочевина). Это может приводить к повышенному клиренсу антибиотика. Другой фактор, который влияет на клиренс антибиотика при ПЗПТ — это интенсивность ПЗПТ. Вопрос оптимальной интенсивности ПЗПТ является обсуждаемым с того момента, как данная технология была применена впервые, множество исследований на эту тему показывают различные результаты. Вследствие недостатка убедительных доказательств существующие клинические рекомендации основываются на лучших практических рекомендациях, согласно которым оптимальная интенсивность ПЗПТ 20–40 мл/кг/ч, однако в ряде случаев необходим индивидуальный подбор [20–22].

Механизмы удаления веществ

Гемофильтрация подразумевает перемещение крови через экстракорпоральную систему, содержащую полупроницаемую мембрану. Гидростатическое давление, возникающее с той стороны фильтра, где находится кровь, заставляет воду плазмы перемещаться через фильтр. Этот процесс называется ультрафильтрацией. Молекулы, размер которых достаточно мал (менее 50 кДа), чтобы проходить через мембрану в процессе конвекции, вместе с водой проходят сквозь мембрану. Отфильтрованная

жидкость (ультрафильтрат) удаляется и замещается новой (субститутом) в объеме, необходимом для желаемого водного баланса.

Гемодиализ подразумевает перемещение крови через экстракорпоральную систему, которая содержит диализатор. Кровь протекает через сектор диализатора, отделенного полупроницаемой мембраной от кристаллоидного раствора (диализата) во втором отсеке. Вещества проходят сквозь мембрану по градиенту концентрации из одного сектора диализатора в другой (закон диффузии Фика). Чтобы поддерживать необходимые градиенты концентрации и увеличить эффективность системы, диализат течет в направлении, противоположном току крови (противоток). Когда требуется удаление избытка воды, необходимо увеличить гидростатическое давление со стороны крови, чтобы направить молекулы воды в контур диализата.

Гемодиализация является комбинацией фильтрации и диализа. Считается, что этот способ эффективен в отношении увеличения клиренса молекул малого размера.

Медленная постоянная ультрафильтрация используется только при необходимости удалить избыток воды, по сути, это гемофильтрация с низкой скоростью фильтрации [23].

Фармакокинетические параметры антибактериальных препаратов широко варьируются в зависимости от метода ЗПТ, опубликовано много статей и обзоров, в которых в виде таблицы приводятся эти параметры и дозировки для многих антибиотиков при различных видах ЗПТ [3]. Однако способствуют ли предлагаемые режимы достижению целевых параметров ФК/ФД, все еще не до конца понятно. Использовались критерии устойчивости микроорганизмов по определению European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) для наиболее часто встречающихся патогенов ОРИТ, чтобы оценить частоту достижения ФК/ФД целей для различных классов антибиотиков [<http://www.eucast.org>]. Больше число исследований ФК антибиотиков проводилось на пациентах,

находящихся на продленной ЗПТ, нежели на интермиттирующей или пролонгированной интермиттирующей ЗПТ. При этом доступные исследования предполагают, что назначение стандартных доз антибиотиков недостаточно для оптимальной ФК/ФД [3].

Таким образом, при назначении антибактериальной терапии следует принимать во внимание чувствительность патогена к антибиотикам, минимальную подавляющую концентрацию, скорость потока и коэффициенты просеивания или сатурации (которые могут варьировать при изменении концентрации плазменных белков), а также характеристики пациента: изменение объема распределения, изменения внепочечного клиренса. Учитывая все вышесказанное, неудивительно, что попытки назначения каких-либо стандартизированных дозировок наиболее часто оборачиваются или субтерапевтической концентрацией препарата, или передозировкой препарата. Целесообразно применять индивидуальный подход, основываясь на фармакокинетических и микробиологических рекомендациях. Стартовую дозу необходимо рассчитывать исходя из опубликованных данных по объему распределения, а поддерживающую — на основании общего клиренса (сумма собственного клиренса, внепочечного не ЗПТ-клиренса и ПЗПТ-клиренса, который можно рассчитать, используя уравнения [11]). Тем не менее в настоящее время отсутствуют данные, оценивающие такой подход с позиций доказательной медицины [3, 24–26].

β-лактамы

β-лактамы наиболее распространены и наиболее широко изучены антибактериальные препараты в ОРИТ. Максимальное $fT > МПК$ может быть достигнуто путем продления времени инфузии [4]. Ряд последних больших моноцентровых исследований показывают хорошие клинические результаты при назначении продленных инфузий [27–28].

Большой мета-анализ 19 исследований, включавших 1 620 госпитализированных пациентов,

демонстрирует улучшение клинических исходов и значительное снижение смертности при назначении β-лактамов в продленной инфузии, при этом не отмечалось увеличение токсичности антибиотиков [29].

Влияние усиленного почечного клиренса (УПК) на параметры фармакокинетики / фармакодинамики особенно характерно для β-лактамов, поскольку они времязависимы и имеют короткий период полувыведения. При наличии УПК низкая концентрация β-лактамов встречается в три раза чаще, чем у пациентов без УПК [30].

Поскольку β-лактамы являются гидрофильными молекулами малого размера, они в значительной степени будут элиминироваться при проведении ПЗПТ. Тем не менее этот показатель может варьироваться у разных пациентов при различных методах ЗПТ, что связано с гетерогенностью этих пациентов [31].

Существует два важных периода, о которых необходимо помнить при назначении антибактериального препарата пациенту с сепсисом. Первый период соответствует первому дню терапии, когда главной детерминантой дозой должен быть объем распределения, от которого будет зависеть, как быстро концентрация антибиотика достигнет минимальной подавляющей концентрации. Для гидрофильных антибиотиков (β-лактамов, аминогликозидов и гликопептидов) это имеет большое значение, поскольку молекулы препарата начинают перемещаться из центрального компартмента (сосудистого русла) в периферические компартменты (главным образом экстрацеллюлярную жидкость). При этом концентрация антибиотика в плазме значительно снижается, следовательно, его концентрация в плазме становится меньше, чем МПК. Критические пациенты, таким образом, нуждаются в нагрузочных дозах β-лактамов в течение первых 24–48 часов, несмотря на наличие дисфункции органов, поскольку нужна компенсация увеличенного V_d . При проведении ПЗПТ необходимо следовать несколько иному сценарию, когда нагрузочные дозы нужны

не в каждом случае. В момент начала ПЗПТ антибиотик в плазме крови находится в равновесной концентрации (если антибактериальная терапия была начата до сеанса ЗПТ), однако можно предположить, что изменение клиренса вследствие ПЗПТ приведет к нарушению равновесия, следовательно, к снижению концентрации. Новая равновесная концентрация установится спустя семь периодов полужизни после внедрения иного источника клиренса лекарственного препарата. В течение этого периода концентрация антибиотика может упасть ниже минимальной терапевтической концентрации. В таком случае дополнительная нагрузочная доза может способствовать поддержанию терапевтического уровня. Тем не менее это лишь теоретические предположения, на основании принципов фармакокинетики, поскольку исследований не проводилось.

Второй период наступает на второй день. С этого момента основной детерминантой дозы является клиренс, который определяет достижение равновесной концентрации. В контексте ПЗПТ имеется определенная сложность с точки зрения дозирования, особенно для гидрофильных антибиотиков, так как их концентрация варьируется в зависимости от степени просеивания, что в свою очередь зависит от метода ПЗПТ, физико-химических свойств препарата и интенсивности ПЗПТ. Более того, остаточная функция почек обычно варьирует, ее сложно оценить и ее редко учитывают при назначении дозы [31].

Пенициллины

Высоко связывающиеся с белком пенициллины (флуклоксациллин 90–95 % связывания с белком) ассоциированы с низким коэффициентом просеивания (0,2) по сравнению с пиперациллином (30 % связывания с белком, коэффициент просеивания 0,4–0,8) при различных настройках ЗПТ (поток раствора 27–57 мл/мин.). На ПЗПТ приходится приблизительно 10 % клиренса флуклоксациллина, в то время как для пиперациллина данные варьируются между 2 и 42 % общего клиренса во время

проведения ПЗПТ/ПВВГДФ (поток раствора 10–50 мл/мин.). Такая широкая фармакокинетическая вариабельность предполагает, что на клиренс лекарства влияют интенсивность ЗПТ и характеристики пациента, например, функция почек [3].

Дозы 8/1–16/2 г/сут. пиперацилина/тазобактама обеспечивают концентрацию препарата, превышающую порог устойчивости 16 мг/л для различных настроек ЗПТ (скорость потока 10–40 мл/мин.) [32]. Тем не менее такие дозы могут приводить к кумуляции тазобактама. Таким образом, любое изменение дозировки для этих препаратов требует тщательного клинического мониторинга и мониторинга концентрации для оценки потенциальных токсических эффектов антибиотиков в комбинации [3].

Цефалоспорины

Коэффициент просеивания для цефтазидима варьируется между 0,7 и 1,0 при проведении ПЗПТ/ПВВГДФ (поток замещающего раствора 20–50 мл/мин.). Объем распределения при сепсисе у пациентов с ОПН увеличивается у цефтазидима с 20 до 37 л цефепима с 18 до 43 л. На ЗПТ приходится более 50 % общего клиренса цефтазидима, особенно когда применяются высокие дозы ПЗПТ (скорость потока более 25 мл/мин.). Подобным образом коэффициент просеивания цефепима тоже высок (0,7–0,9) в исследованиях с варьирующимися настройками ПЗПТ (скорость потока 16–42 мл/мин.). В этих исследованиях клиренс цефепима при ЗПТ составляет 20–50 % [3].

Дозы 4–8 и 2–6 г/сут. для цефтазидима и цефепима позволяют достичь минимальной концентрации выше пограничной МПК 8 мг/л. Тем не менее более высокие дозы могут потребоваться при лечении заболевания, вызванного патогеном с более высокой МПК. Можно обсуждать продленную инфузию (ПИ) для того, чтобы достичь целевых параметров ФК/ФД для цефалоспоринов (концентрация антибиотика выше целевого МПК как минимум на 50 % во время интервала дозирования) [3].

Карбапенемы

Влияние режимов ЗПТ на клиренс меропенема было показано для скоростей потоков 10–70 мл/мин. В этих исследованиях на ПЗПТ приходилось более 50 % клиренса меропенема, когда использовались более высокие потоки (более 70 мл/мин.) [33].

Данные для имипенема сходны с таковыми для меропенема для потоков 20–37 мл/мин., когда на ЗПТ приходится 20–30 % общего клиренса [3].

При сепсисе у пациентов с ОПН Vd меропенема увеличивается с 13 до 33 л, имипенема — с 15 до 32 л.

В литературе доступны некоторые данные для других карбапенемов при продленной гемодиализации (скорость потока раствора 13,3–33,3 мл/мин), клиренс дорипиенема 20–30 % [34]. ПИЗПТ и ПЗПТ также значительно влияют на клиренс эртапенема [35].

Более высокие дозы нужны при подозрении на инфицирование патогенами с более высоким МПК. Для остальных β-лактамов клиренс может являться альтернативной стратегией для лучшего достижения целей ФК/ФД меропенема ($T > \text{МПК} > 40\%$) у пациентов, получающих ПЗПТ [36].

Стандартные дозы имипенема (1–2 г/сут.) не позволяют стабильно достигать требуемых целей ФК/ФД при потоке раствора около 20 мл/мин., в ряде исследований показана необходимость использования более высоких доз. Для оптимизации параметров ФК/ФД нагрузочную дозу карбапенемов необходимо ввести после ЗПТ, а затем перейти на продленную инфузию не менее 3 часов [3].

Аминогликозиды

При назначении амикацина в дозе 25 мг/кг у 25–33 % пациентов не удастся достичь целевых параметров ФК/ФД, то есть C_{max} более 60–64 мг/л. Это связано с тем, что Vd амикацина увеличивается с 15 до 32 л. При этом ни в одном исследовании не было верхнего ограничения C_{max} , однако случаев токсичности антибиотика также не было зарегистрировано. Недостижение целевых параметров коррелировало

с положительным балансом жидкости за 24 часа, а также индексом массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м² [37]. Такие результаты означают, что крайне важно при подборе дозы ориентироваться на скорректированную массу тела (ABW) или сухую массу тела (LBW), особенно у пациентов со сниженным ИМТ [4]. Тем не менее такие расчеты нельзя считать окончательно доказанными [38].

Амикацин и гентамицин в значительной степени элиминируются при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) и продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ) (поток замещающего раствора 40–68 мл/мин.), когда на ЗПТ приходится до 80 % общего клиренса [39–41]. Оба препарата имеют коэффициент просеивания (Sc) примерно 0,9, это означает, что они свободно проникают через полупроницаемую мембрану фильтра при ПЗПТ [39].

Назначение высоких доз амикацина, например, 29 мг/кг [41] может способствовать созданию целевого отношения $C_{max} > МПК$ в 8 раз. Вводить амикацин необходимо за 1 час до начала ЗПТ. На самом деле при наличии постантибиотического эффекта (ПАЭ — супрессия роста бактерий после короткого периода воздействия антибиотика в течение 1–2 часов) следует начать введение с более низких и менее частых доз (например, 36–48-часовое дозирование) для лучшего достижения целей ФК/ФД. Необходимо быть настороженным в отношении нежелательных токсичных эффектов аминогликозидов. При применении ИГД или ПЗПТ введение аминогликозидов до начала процедуры (за 30 минут до начала) может способствовать достижению целей ФК/ФД, не приводя к чрезмерному токсическому воздействию на организм [3].

Фторхинолоны

Фармакокинетика левофлоксацина и ципрофлоксацина наиболее изучена среди всех фторхинолонов, применяющихся у критических пациентов отделения реанимации, получающих ЗПТ. Фторхинолоны — это липофильные препараты. Объем

распределения фторхинолонов практически не изменяется у пациентов с сепсисом. У левофлоксацина в норме V_d составляет 86 л, у пациентов с сепсисом V_d — 97 л. При проведении ПВВГФ/ПВВГДФ использовались потоки 20 и 37 мл/мин., а в исследовании ПЗПТ скорость потока составляла 160 мл/мин. В этих исследованиях на ЗПТ приходилось около 40 % общего клиренса левофлоксацина. При этом в исследованиях ципрофлоксацина, где применялись ПВВГФ/ПВВГДФ и потоки 19 и 60 мл/мин. влияние ЗПТ на общий клиренс составляло меньший процент — около 20 % [42].

На основании опубликованных данных, можно считать, что если целью лечения является воздействие на грамотрицательные патогены с $МПК < 1$ мг/л, то доза левофлоксацина 0,25–0,5 г/сут. позволит достичь минимальных целевых параметров ФК/ФД, $AUC/МПК > 125$, а у критических пациентов, получающих ПЗПТ, могут потребоваться более высокие дозы, особенно для патогенов с $МПК > 1$ мг/л. Для ципрофлоксацина доза 0,4–0,8 г/сут. может быть достаточной для достижения целевых значений ФК/ФД для патогенов с $МПК \leq 0,5$ мг/л [42].

Необходим тщательный клинический мониторинг (ЭКГ) или лекарственный мониторинг для минимизации нежелательных лекарственных явлений, таких как удлинение интервала QT, что может развиваться при назначении высоких доз фторхинолонов [3].

Оксазалидины

Общий клиренс линезолида при ЗПТ составляет 8–40 % при ПВВГФ и ПВВГДФ, скорость потока 17–40 мл/мин. ПЗПТ также оказывает значительное влияние на клиренс линезолида. Согласно доступным данным, стандартные дозы линезолида (1,2 г/сут.) могут не привести к достижению целевых параметров ФК/ФД ($AUC/МПК > 50$), особенно для возбудителей с $МПК 4$ мг/л, поэтому могут требоваться более высокие дозы препарата для преодоления устойчивости патогена [3, 43].

Гликопептиды

В последних исследованиях предполагается, что ванкомицин-индуцированная нефротоксичность снижается при назначении его в продленной инфузии. Продленная инфузия также ассоциировалась с более ранним достижением целевых параметров ФК/ФД и меньшей частотой выявления субтерапевтических концентраций. Однако снижение площади под кривой «концентрация — время» к концу первых 24 часов с момента введения ванкомицина является независимым фактором риска неуспешного лечения MRSA бактериемии, поэтому рекомендуется начинать лечение с нагрузочных доз, а затем переходить на продленные инфузии [44].

Тейкопланин несколько отличается от ванкомицина. В ретроспективном фармакокинетическом исследовании рекомендуются три нагрузочные дозы тейкопланина 11–15 мг/кг в течение 12 часов, целевая остаточная концентрация (C_{min}) составляет 15–30 мг/л [45]. Тейкопланин высоко связывается с белками плазмы, что усложняет его ФК/ФД у тяжелых пациентов, так как при гипоальбуминемии возрастает его свободная концентрация в плазме крови [4].

Коэффициент просеивания ванкомицина варьируется между 0,7 и 0,9 при ПВВГФ/ПВВГДФ и скорости потока раствора 20–50 мл/мин. [46]. ЗПТ в значительной степени влияет на клиренс ванкомицина, причем это влияние усиливается при увеличении потока выше 65 мл/мин. ПЗПТ также существенно увеличивает клиренс ванкомицина [47]. Более агрессивные режимы дозирования могут включать нагрузочную дозу (например, 25 мг/кг для высокообъемной ПЗПТ) для достижения целей ФК/ФД. V_d ванкомицина значительно изменяется у пациентов с сепсисом с 27 до 45 л. При проведении ЗПТ ванкомицин лучше вводить за 1 час до ее окончания. На самом деле такие данные присутствуют в исследовании [48]. ПЗПТ ассоциирована с различной степенью удаления высокосвязывающихся с белком гликопептидами, тейкопланином

(15–50 %). Такое различие может быть связано с различной интенсивностью ПЗПТ или различными уровнями гипоальбуминемии, т. е. концентрацией несвязанного тейкоплатина. [3].

Липопептиды

Даптомицин имеет коэффициент просеивания около 0,2 при исследовании ПЗПТ с потоками 33–45 мл/мин. Такой низкий коэффициент просеивания можно объяснить высоким связыванием даптомицина с белком (около 90 %). На ПВВГД приходится около 30 % общего клиренса, в то время как ПЗПТ также оказывает влияние на клиренс даптомицина (около 23 % удаляется за один сеанс гемодиализа при потоке раствора 160 мл/мин.). Оптимальной дозировкой для достижения целевых показателей ФК/ФД ($Stax/MPK > 8$ и $AUC/MPK = 100$) являются дозы 4–6 мг/кг (каждые 24 часа) для чувствительных патогенов (например, с МПК до 1 мг/л) у критических пациентов, получающих ПВВГД/ПВВГДФ со скоростью потока 33 мл/мин. Назначение нагрузочной дозы например, 8 мг/кг, по некоторым данным, может способствовать лучшему достижению целевых показателей ФК/ФД [3, 49–51].

Ввиду бактерицидности и токсических характеристик даптомицин следует использовать в режиме продленной инфузии. При инфекции кровотока, вызванной *Staphylococcus aureus* с МПК 0,5 мг/л, для пациента весом 70 кг с анурией и применением ВППГД с полисульфоновым фильтром и общим потоком 35 мл/кг/ч нагрузочная доза даптомицина 800 мг с поддерживающей дозой через 34 часа, отношение $Stax/MPK$ будет равно 100 при минимальных нежелательных эффектах. Алгоритм подбора дозы приведен в статье [11].

Полипептиды

В РФ зарегистрированы и применяются 2 формы колистина: в виде колистина сульфата и колестиметата натрия, применяемого для аэрозольной / ингаляционной терапии. В России не зарегистрированы препараты колистина для внутривенного

введения, тем не менее опубликовано множество зарубежных исследований, где оценивается эффективность внутривенного введения этого препарата [52–55].

Если говорить о внутривенном применении (при ингаляционном введении кровотока достигает крайне незначительное количество колистина — около 3 %). И колистина сульфат и колестиметат натрия элиминируются при ПЗПТ. Суммарный эффект плазменной концентрации колистина будет зависеть от скорости потока раствора. При высокой скорости потока концентрация колестиметата увеличивается в небольшой степени, а клиренс значительно усиливается, поэтому может потребоваться увеличение поддерживающей дозы. При низкой скорости потока, наоборот, может потребоваться снижение поддерживающей дозы. Для пациентов, получающих ПЗПТ со скоростью потока 2,1–3,4 л/ч (33–50 мл/мин.) снижение дозы колистина (2 млн. ЕД каждые 8 часов) приводит к субоптимальной концентрации препарата в плазме, поэтому требуется увеличение поддерживающей дозы препарата. Существуют значительные различия концентраций колистина до фильтра и после фильтра, это означает, что осуществляется также адсорбция, однако факторы, которые определяют степень элиминации колистина не ясны [56–57].

Поскольку фармакокинетика колистина не до конца ясна, а целевые параметры ФК/ФД не определены, рассчитывать дозу достаточно сложно. Однако для пациентов с нормальной функцией почек оптимальной можно считать рекомендуемую дозу 3 млн ЕД каждые 8 часов для пациентов на ПЗПТ со скоростью потока 33–50 мл/мин. В некоторых публикациях приводятся более агрессивные режимы нагрузочных доз — 9 млн ЕД с последующей поддерживающей дозой до 4,5 млн ЕД каждые 8 часов без увеличения токсичности [11, 58].

Список литературы

1. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med* 2016;31(3):164–176.

2. Sime F.B., Roberts M.S., Roberts J.A. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(10):886–893. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.002
3. Jamal J-A, Mueller BA, Choi GYS, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82(1):92–103.
4. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin in Critical Care* 2015;21(5):412–420.
5. Wong WT, Choi G, Gomersall CD, Lipman J. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:68–78.
6. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The Effects of Hypoalbuminemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokin* 2011; 50(2):99–110.
7. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implication for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:1–6.
8. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope WW, Sharma R, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5): 1495–1502.
9. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37(7):2268–2282.
10. Shekar K, Roberts JA, Welch S, Buscher H, Rudham S, Burrows F, et al. ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. *BMC Anesthesiology* 2012;12(1):12–29
11. Wong W-T, Choi G, Gomersall C. D, Lipman J. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:68–78.
12. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest* 2017;151(2):278–285.
13. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Artigas A. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care* 2015;7(1). doi:10.1186/s13613-017-0241-1
14. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Pettilä V. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39(3): 420–428.
15. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41(8):1411–1423
16. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17(1):204.
17. Edrees F, Li T, Vijayan A. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *Adv Chron Kidney Dis* 2016; 23(3):195–202.

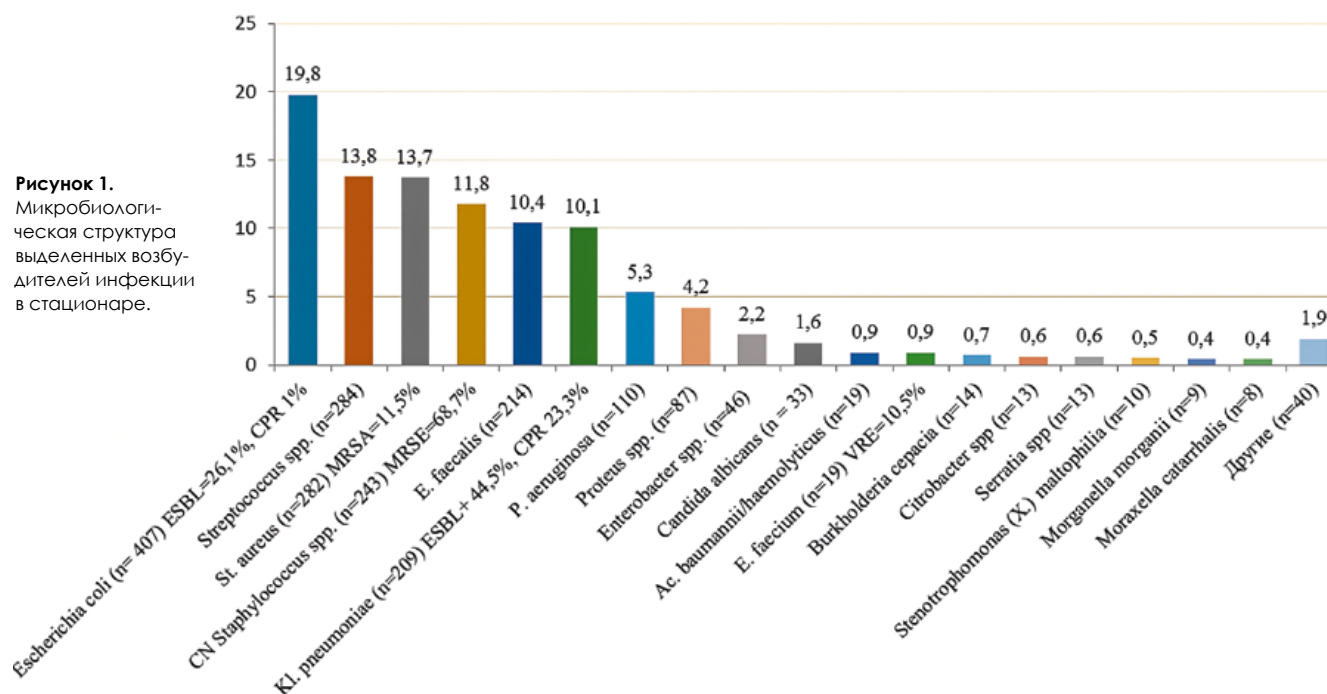
18. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Amer J Kidney Dis* 2016;68(4):645–657.
19. Saline versus Albumin Fluid Evaluation Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;333(7577):1044–1049. doi:10.1136/bmj.38985.398704.7c
20. Ulldemolins M, Vaquer S, Llauredó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, Martín-Loeches I. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014;18(3):227.
21. Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? Best Pract Research Clin Anaesthesiol 2017;31(3): 371–385.
22. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. doi:10.1002/14651858.cd010613.pub2.
23. Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA): Основы интенсивной терапии / Bruce McCormick. Пер. англ. под ред. В.В. Кузькова, Э.В. Недашковского. Издание 2-е, переработанное и дополненное, 2016 — Гл. VIII. — с. 375–378
24. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2012;40(5):1523–1528.
25. Goldstein S. L, Nolin TD. Lack of Drug Dosing Guidelines for Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Pharmacol Therap* 2014;96(2), 159–161.
26. Awdishu L, Bouchard J. How to Optimize Drug Delivery in Renal Replacement Therapy. *Seminars Dialysis* 2011;24(2):176–182.
27. Hsaiky L, Murray K P, Kokoska L, Desai N, Cha R. Standard Versus Prolonged Doripenem Infusion for Treatment of Gram-Negative Infections. *Ann Pharmacother* 2013;47(7–8): 999–1006.
28. Bauer, K. A., West, J. E., O'Brien, J. M., Goff, D. A. Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with Pseudomonas aeruginosa Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(7): 2907–2912.
29. Teo, J., Liew, Y., Lee, W., Kwa, A. L.-H. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 43(5): 403–411. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
30. Huttner, A., Von Dach, E., Renzoni, A., Huttner, B. D., Affaticati, M., Pagani, L., et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. *Intern J Antimicrob Agents* 2015; 45(4): 385–392.
31. Ulldemolins M, Vaquer S, Llauredó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D and Martín-Loeches I. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy *Crit Care* 2014;18:227
32. Bauer, S. R., Salem, C., Connor, M. J., Groszek, J., Taylor, M. E., Wei, P., et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin-Tazobactam in 42 Patients Treated with Concomitant CRRT. *Clin J Amer Soc Nephrology* 2012; 7(3): 452–457.
33. Bilgrami, I., Roberts, J. A., Wallis, S. C., Thomas, J., Davis, J., Fowler, S., et al. Meropenem Dosing in Critically Ill Patients with Sepsis Receiving High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(7): 2974–2978.
34. Roberts, J. A., Udy, A. A., Bulitta, J. B., Stuart, J., Jarrett, P., Starr, T., et al. Doripenem population pharmacokinetics and dosing requirements for critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(9): 2508–2516.
35. Eyler, R. F., Vilay, A. M., Nader, A. M., Heung, M., Pleva, M., Sowinski, K. M., et al. Pharmacokinetics of Ertapenem in Critically Ill Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodialysis or Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 58(3): 1320–1326.
36. Jamal, J.-A., Mat-Nor, M.-B., Mohamad-Nor, F.-S., Udy, A. A., Wallis, S. C., Lipman, J., & Roberts, J. A. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Intern J Antimicrob Agents* 2015 45(1):41–45.
37. De Montmollin, E., Bouadma, L., Gault, N., Mourvillier, B., Mariotte, E., Chemam, S., et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Medicine* 2014; 40(7): 998–1005.
38. De Rosa, F. G., & Roberts, J. A. Amikacin dosing in the ICU: we now know more, but still not enough... *Intensive Care Med* 2014; 40(7): 1033–1035.
39. Akers, K. S., Cota, J. M., Frei, C. R., Chung, K. K., Mende, K., & Murray, C. K. Once-Daily Amikacin Dosing in Burn Patients Treated with Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10): 4639–4642.
40. D'Arcy, D. M., Casey, E., Gowing, C. M., Donnelly, M. B., & Corrigan, O. I. An open prospective study of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients during treatment with continuous venovenous haemodiafiltration. *BMC Pharmacol Toxicol* 2012; 13(1).
41. Taccone, F. S., de Backer, D., Laterre, P.-F., Spapen, H., Dugernier, T., Delattre, I., et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intern J Antimicrob Agents* 2011; 37(6): 531–535.
42. Spooner, A. M., Deegan, C., D'Arcy, D. M., Gowing, C. M., Donnelly, M. B., & Corrigan, O. I. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11(1).
43. Swoboda, S., Ober, M. C., Lichtenstern, C., Saleh, S., Schwenger, V., Sonntag, H.-G., et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Europ J Clin Pharmacol* 2009 66(3): 291–298.
44. Tafelski, S., Nachtigall, I., Troeger, U., Deja, M., Krannich, A., Günzel, K., & Spies, C. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *J Infect Public Health* 2015 8(4): 355–363.
45. Matsumoto, K., Kanazawa, N., Watanabe, E., Yokoyama, Y., Fukamizu, T., Shimodozono, Y., et al. Development of Initial Loading Procedure for Teicoplanin in Critically Ill Patients with Severe Infections. *Biolog Pharmaceut Bull* 2013; 36(6): 1024–1026.
46. Beumier, M., Roberts, J. A., Kabtouri, H., Hites, M., Cotton, F., Wolff, F., et al. A new regimen for continuous infusion of vancomycin during continuous renal replacement therapy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(12): 2859–2865.
47. Escobar, L., Andresen, M., Downey, P., Gai, M. N., Regueira, T., Bórquez, T., et al. Population pharmacokinetics and dose simulation of vancomycin in critically ill patients during high-volume haemofiltration. *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 44(2):163–167.
48. Beumier, M., Roberts, J. A., Kabtouri, H., Hites, M., Cotton, F., Wolff, F., et al. A new regimen for continuous infusion of vancomycin during continuous renal replacement therapy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(12): 2859–2865.
49. Vessal, G., Sagheb, M. M., Shilian, S., Jafari, P., & Samani, S. M. Effect of oral cromolyn sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 25(5):1541–1547.
50. Wenisch, J. M., Meyer, B., Fuhrmann, V., Saria, K., Zuba, C., Dittich, P., & Thalhammer, F. Multiple-dose pharmacokinetics of daptomycin during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 67(4): 977–983.
51. D. Khadzhynov, T. Slowinski, I. Lieker, C. Spies, B. Puhmann, T. König, et al. Plasma pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with renal failure and undergoing CVVHD. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Volume 49 — November (656–665)
52. Nation, R. L., Garonzik, S. M., Thamlikitkul, V., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Forrest, A., Paterson, D. L., et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2016. doi:10.1093/cid/ciw839
53. Vardakas, K. Z., Mavroudis, A. D., Georgiou, M., & Falagas, M. E. Intravenous vs inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2018; 76(4): 321–327.
54. Vardakas, K. Z., Mavroudis, A. D., Georgiou, M., & Falagas, M. E. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2018; 51(4): 535–547.
55. Biswas, S., Brunel, J.-M., Dubus, J.-C., Reynaud-Gaubert, M., & Rolain, J.-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2012;10(8): 917–934.
56. Karvanen, M., Plachouras, D., Friberg, L. E., Paramythiotou, E., Papadomichelakis, E., Karaïskos, I., et al. Colistin Methanesulfonate and Colistin Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 57(1): 668–671.
57. Markou, N., Foustieri, M., Markantonis, S. L., Zidi-anakis, B., Hroni, D., Boutzouka, E., & Baltopoulos, G. Colistin pharmacokinetics in intensive care unit patients on continuous venovenous haemodiafiltration: an observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(10): 2459–2462.
58. Honoré, P. M., Jacobs, R., De Regt, J., Van Gorp, V., De Waele, E., & Spapen, H. D. Colistin dosing for treatment of multidrug-resistant Pseudomonas in critically ill patients — please, be adequate! *Crit Care* 2014; 18(1): 412.

Для цитирования. Шалгинских А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Суворова М.П., Быков А.О. Дозирование антибиотиков у пациентов с сепсисом, которым проводится заместительная почечная терапия // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 47–57.



######

Рисунок 1.
Микробиологи-
ческая структура
выделенных возбу-
дителей инфекции
в стационаре.



Данные о микробиологической структуре возбудителей инфекций у пациентов стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Четвертая редакция Протокола основана на анализе 2 060 штаммов, полученных при первичных посевах из различных инфекционных локусов у пациентов, находившихся на лечении в Центре в период с 01.05.2017 по 31.03.2018. Структура выделенных микроорганизмов представлена на рис. 1.

В табл. 1 представлены структура актуальных возбудителей инфекций в Центре, а также уровень чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Для эмпирической АМТ могут быть использованы препараты, к которым чувствительны 80 % и более штаммов предполагаемого возбудителя инфекции.

Доминирующий микроорганизм 19,8 %. Из представленных в табл. 1 данных видно, что наиболее распространенным возбудителем в Центре остается *E. coli*, 26,1 % штаммов которой продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС, extended-spectrum beta-lactamase — ESBL), определяющие устойчивость к цефалоспорином (ЦС) III–IV поколения и перекрестную резистентность к фторхинолонам, а 1 % штаммов вырабатывает карбапенемазы, разрушающие карбапенемы 1-й и 2-й групп.

Грамположительные микроорганизмы 50,6 %. Наиболее часто встречаются стрептококки разных видов (13,8 %) и золотистый стафилококк (13,7 %), резистентность которого к метициллину достигает 11,5 %. Третье место в структуре грамположительных возбудителей занимает коагулазонегативный стафилококк, доля устойчивых штаммов к метициллину выросла и составляет 68,7 %, к линезолиду — 1,7 %. Следует отметить, что устойчивость стафилококков к оксациллину является определяющим признаком неэффективности большинства антибиотиков за исключением ванкомицина,

линезолида, даптомицина, цефтаролина и некоторых других. Фекальный энтерококк занимает четвертое место, более 25 % штаммов устойчивы к фторхинолонам (ФХ) и ампициллину. Ванкомицин-резистентные штаммы *E. faecium* (12 место в общей структуре возбудителей) встречаются крайне редко — за период наблюдения 2 штамма.

Грамотрицательные энтеробактерии 18,1 %. Среди энтеробактерий наибольшие проблемы в выборе адекватной стартовой АМТ представляет *Klebsiella pneumoniae*. Однако частота продукции БЛРС снизилась по сравнению с прошлым периодом на 11,7 % и составила 44,5 %, а доля штаммов, устойчивых к карбапенемам, составила 23,3 %, что меньше показателей прошлого периода на 3,5 %. Следует отметить, что инфекции, вызванные карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* предполагают проведение комбинированной АМТ.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии 7,8 %. *Pseudomonas aeruginosa* встречается в 5,3 % и характеризуется высоким уровнем резистентности: к ФХ и карбапенемам 55,3 %, ЦС IV 46,2 %, аминогликозидам 46,4 %. Частота выделения *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* снизилась до 0,9 %, однако уровень резистентности к карбапенемам остается высоким — 81,2 %. Незначительно выросла доля таких проблемных микроорганизмов, как *Burkholderia (P.) cepacia* 0,9 % и *Stenotrophomonas (X.) maltophilia* 0,5 %, обладающих высокой природной устойчивостью к большому числу антимикробных препаратов (АМП).

Этапы применения Протокола эмпирической АМТ в повседневной практике

Показанием для проведения АМТ является **инфекция**, подтвержденная клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Для установки диагноза инфекции

Таблица 1
Уровень чувствительности возбудителей инфекций к антибиотикам

Микробиологические данные (n = 2060)							
№	Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
			100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
1	<i>Escherichia coli</i> (n = 407) ESBL+ 26,1% CPR 1%	19,8	Тигециклин 99,7, Меропенем 99,5, Дорипенем 99,4, Эртапенем 99,2, Амикацин 92,4, Колистиметат натрия, Имипенем 99, Нитрофурантоин 97,2, Цефоперазон / сульбактам 95,8, Пиперациллин / тазобактам 95,3, Гентамицин 90,0, Амоксициллин / клавуланат 88,6, Тобрамицин 83, Хлорамфеникол 80	Цефепим 75,3, Цефтазидим, Цефтриаксон 73,9, Цефотаксим 71,8, Цефазолин 61,9, Ципрофлоксацин 68,3, Левифлоксацин 67,7	Тетрациклин 52, Моксифлоксацин 48,5, Налидиксовая кислота 48,1		
2	<i>Streptococcus spp.</i> (n = 284)	13,8	Амоксициллин / клавуланат, Цефепим, Цефтаролин, Цефтриаксон, Линезолид, Хлорамфеникол, Тигециклин 100, Ампициллин 98,9, Моксифлоксацин 89,0, Левифлоксацин 81,5	Тетрациклин 64,0			
3	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 282) MRSA 11,5%	13,7	Линезолид, Тигециклин 100, Ванкомицин 100, Гентамицин 94,9, Моксифлоксацин 92, Левифлоксацин 91,8, Ципрофлоксацин 89,2, Оксациллин, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат, Ампициллин / сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем 88,5			Ампициллин 32,3	
4	<i>Coagulase-negative staphylococcus spp.</i> (n = 243) MRSE = 68,7% LRSE 1,7%	11,8	Ванкомицин 100, Тигециклин 98,9, Линезолид 98,3, Нитрофурантоин 97,6	Триметоприм / сульфаметаксозол 74,4	Гентамицин 51,7, Левифлоксацин, Моксифлоксацин, Тетрациклин 50,5, Ципрофлоксацин 46,9	Ампициллин / сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат 31,3	Ампициллин 8,1
5	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=214)	10,4	Линезолид, Ванкомицин 100, Тигециклин 99,5, Нитрофурантоин 97,3	Моксифлоксацин 76, Ампициллин 73,3, Ципрофлоксацин 72,3, Левифлоксацин 71,4		Тетрациклин 37,2	Хлорамфеникол 9,54
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 209) ESBL + 44,5% CPR 23,3%	10,1	Колистиметат натрия 94,1, Меропенем 83, Дорипенем 82,3	Эртапенем 77,9, Амикацин 77,5, Имипенем 76,7, Гентамицин 71,4, Цефоперазон / сульбактам 67, Тигециклин 62,7, Триметоприм / сульфаметаксозол 61,8	Цефепим 58, ЦС III, Левифлоксацин 55,4, Ципрофлоксацин 53,9, Тетрациклин 52,7, Амоксициллин / клавуланат 48,7, Налидиксовая кислота 45,5	Цефазолин 25,5	Ампициллин / сульбактам, Нитрофурантоин 16
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 110)	5,3	Колистиметат натрия 94		Цефтазидим 55, Дорипенем, Гентамицин 54,2, Амикацин 53,6, Цефепим 53,2, Цефоперазон / сульбактам 48,9, Имипенем 48,2, Левифлоксацин 47,7, Ципрофлоксацин 47,3, Меропенем 46,7		
8	<i>Proteus spp.</i> (n = 87)	4,2	Дорипенем, Эртапенем, Меропенем 100, Цефоперазон / сульбактам 98,5, Амикацин 88,2, Имипенем 87,8	Цефепим 76,7 Цефтазидим 75,3 Цефтриаксон, Цефотаксим 74,6 Гентамицин 70,9 Тобрамицин 66 Левифлоксацин 64,3 Цефазолин 61,1	Ципрофлоксацин 58,1, Налидиксовая кислота 51,6, Триметоприм / сульфаметаксозол 48,8, Ампициллин 40,7	Хлорамфеникол 39,4, Моксифлоксацин 38,2	

9	<i>Enterobacter</i> spp. (n = 46)	2,2	Меропенем 95,6, Дорипенем 95,1, Колистиметат натрия 93,5, Эртапенем 93,2, Амикацин 91,1, Имипенем, Левифлоксацин 88,9, Тигециклин 87,5, Ципрофлоксацин 84,4, Гентамицин 82,2	Цефоперазон/ сульбактам 76,5, Хлорамфеникол 76, Триметоприм / сульфаметаксозол 75,6, Цефепим 71,1, Тетрациклин 70, Цефтриаксон 68,9, Цефтазидим 66,7			
10	<i>Candida</i> spp. (n=33)	1,6					
11	<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>haemolyticus</i> (n = 19)	0,9	Колистиметат натрия 100		Цефоперазон/ сульбактам 50 Триметоприм/ сульфаметаксозол 42,1	Дорипенем 22,2 Имипенем 21	Меропенем 18,8 Ампициллин/ сульбактам 17,6 Цефепим, Левифлоксацин 11,1 Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин 10,5
12	<i>Enterococcus faecium</i> (n = 19) VRE 10,5%	0,9	Линезолид, Тигециклин 100, Тейкопланин 94,1, Ванкомицин 89,5	Нитрофурантоин 62,5	Максифлоксацин 47,4	Тетрациклин 35,3	Левифлоксацин 6,7, Ципрофлоксацин 5,6
13	<i>Burkholderia (P.)</i> <i>cepacia</i> (n = 14)	0,7			Триметоприм / сульфаметаксозол 50	Цефепим 21,4	Цефтазидим 14,3
14	<i>Citrobacter</i> spp. (n = 13)	0,6	Колистиметат натрия, Дорипенем, Эртапенем, Имипенем, Меропенем, Нетилимидин 100, Амикацин, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин 92,3, Гентамицин 91,7, Цефоперазон / сульбактам, Тигециклин 90,9, Нитрофурантоин 81,8	ЦС III-IV 76,9			Амоксициллин / клавуланат 8,3, Цефепим 7,7
15	<i>Serratia</i> spp. (n=13)	0,6	Имипенем, Меропенем, Эртапенем, Левифлоксацин 100, Цефепим, Ципрофлоксацин, Триметоприм / сульфаметаксозол 92,3, Цефоперазон / сульбактам 90,9, Амикацин 84,6	Цефотаксим 61,5	Цефтазидим 53,8		
16	<i>Stenotrophomonas (X.)</i> <i>maltophilia</i> (n = 10)	0,5	Триметоприм / сульфаметаксозол 80				Колистиметат натрия 16,7
17	<i>Morganella morganii</i> (n = 9)	0,4	Дорипенем, Эртапенем, Меропенем, Амикацин 100, Цефоперазон / сульбактам 87,5, Нетилимидин 85,7, Имипенем 80	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин 77,8, Гентамицин 66,7	Цефепим 55,6, Цефтазидим 50		
18	<i>Moraxella (Branhamella)</i> <i>catarrhalis</i> (n = 8)	0,4	Амоксициллин / клавуланат, ЦС III-IV, Ципрофлоксацин, Имипенем, Левифлоксацин, Тетрациклин, Гентамицин 100			Ампициллин 33,3	
19	Другие (n = 40)	1,9					

необходимо использовать критерии, приведенные в национальных и международных рекомендациях [1, 2, 5, 6, 8–11].

NB! Прежде чем принять решение о назначении антибиотиков, помните: рост локальной и глобальной антибиотикорезистентности является результатом бесконтрольного использования АМП. В понятие нерациональной АМТ входит назначение препаратов группы резерва (карбапенемы, тигециклин, колистиметат натрия и др.) при внебольничных инфекциях легкой и средней тяжести, необоснованное пролонгирование сроков периоперационной антибиотикопрофилактики (АБП), назначение АМП без учета чувствительности возбудителей, продолжение лечения антибиотиками широкого спектра при наличии возможности деэскалации и т.д. Наличие дренажей, центрального венозного катетера (ЦВК), эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, цистостомы, гастростомы, электродов ЭКС, а также случаи выделения патогенных или условно

патогенных микроорганизмов из вышеуказанных инвазивных устройств без признаков инфекционного процесса не являются показанием для проведения АМТ.

При выявлении пациента с признаками инфекции, возбудитель которой неизвестен, процесс выбора препаратов для эмпирической АМТ обязательно должен включать три этапа:

- I. стратификация риска наличия у пациента резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза;
- II. взятие биоматериала для бактериологического исследования;
- III. собственно эмпирическая АМТ инфекций в зависимости от локализации.

Этап I. Стратификация риска наличия у пациента резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Стратификация риска основана на результатах анализа нескольких признаков: факта предшествующего пребывания в лечебных учреждениях, связи инфекции

Таблица 2
Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Факторы риска	1 ТИП	2 ТИП	3a ТИП	3b ТИП	4 ТИП
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Медицинская помощь	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца без проведения инвазивных процедур	Длительность текущей госпитализации (вне ОРИТ) < 10 дней, отсутствие оперативных вмешательств или инфекция, возникшая у оперированных пациентов в раннем п/о периоде (первые 5 дней)	Длительность текущей госпитализации ≥ 10 дней (в ОРИТ ≥ 7 дней) или инфекция, возникшая более чем через 5 дней после оперативного вмешательства	Пациенты 3b-типа с лихорадкой > 38,0°С более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной АМТ и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1) распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> ; 2) наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
АМТ-терапия > 1 суток	Не было АМТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АМТ в последние 90 дней, особенно ФХ, ЦС III–IV поколения	Не получал АМТ или получал АБП не > 24 часов	Предшествующая АМТ в последние 90 дней карбапенемами, ФХ	• ЦВК; • лапаротомия; • полное парентеральное питание; • применение ГКС или иммуносупрессантов
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ (Индия, Китай, Греция, Италия, Испания и др.)	Нет	Факторы риска MRSA, карбапенем-устойчивых энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> : носительство MRSA, наличие бронхоэктазов, муковисцидоза, постоянные дренажи > 1 месяца (мочевые, трахеостома, гастростома), применение ГКС или иммуносупрессантов	Предшествующая терапия/профилактика азолами (флуконазол)
Вероятные ПРВ или грибы <i>Candida spp.</i>	Нет	Энтеробактерии — продуценты БЛРС и/или устойчивые к ФХ или ПРП	Энтеробактерии — продуценты БЛРС	Энтеробактерии — продуценты БЛРС и карбапенемаз, MRSA, НФГОБ с множественной устойчивостью	Те же бактерии (3b тип) + <i>Candida spp.</i>

Обозначения: БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; ГКС — глюкокортикостероиды; ИК — инвазивный кандидоз; НФГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*); ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПРВ — полирезистентные возбудители; ПРП — полирезистентный пневмококк; ФХ — фторхинолоны; ЦВК — центральный венозный катетер; ЦС — цефалоспорины; MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

с выполнением инвазивных процедур, предшествующей терапии АМП, особенностях пациента (табл. 2).

NB! Заполненную таблицу с указанием типа необходимо вклеить в медицинскую карту стационарного больного в день назначения эмпирической АМТ. При наличии у больного признаков из разных типов указывается тот, которому соответствует большее количество критериев.

Этап II. Взятие материала для микробиологического исследования

До первого введения АМП следует произвести забор биоматериала для микробиологического и ПЦР-исследования. Обязательным является исследование биоматериала как минимум из двух локусов: кровь из периферической вены (посев + ПЦР) и биоматериал из предполагаемого очага инфекции (посев + ПЦР). В случае если очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов. Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется трехкратно в два флакона (аэробный + анаэробный) из разных периферических вен с интервалом

20–30 минут независимо от наличия лихорадки. Помимо взятия крови на микробиологическое исследование, выполняется дополнительный забор крови на ПЦР-исследование в 1 пробирку с ЭДТА. Для забора крови не использовать периферические и центральные венозные катетеры. Если у пациента имеет место тяжелая инфекция, а для получения биоматериала из инфекционного очага требуется неопределенно долгое время (бронхоскопия, оперативное вмешательство, инвазивная манипуляция и т. д.), антибиотики назначаются сразу после забора крови на стерильность и ПЦР-исследование, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

Правила забора биоматериала при необходимости можно уточнить у специалиста по микробиологической диагностике инфекций.

NB! В направлении в бактериологическую лабораторию обязательно указывается: *тип пациента* согласно стратификации риска наличия резистентных возбудителей; *тип посева* (первичный — каждый посев из нового очага инфекции, а также все посевы крови;

повторный — каждый повторный посев из имеющегося очага инфекции на фоне проводимой АМТ с целью контроля); предполагаемый *инфекционный диагноз* (например, инфекционный эндокардит, лихорадка неясного генеза, инфекция мочевыводящих путей и т.д.) или цель исследования; *антибактериальная терапия*, проводимая до получения образца (при наличии).

Этап III. Эмпирическая АМТ инфекций различной локализации (табл. 3–11)

Показанием для назначения эмпирической АМТ являются клинические, лабораторные и инструментальные

признаки инфекции. В дальнейшем эти данные дополняются результатами микробиологического исследования биоматериала, после получения которых необходима обязательная оценка адекватности АМТ и целесообразности ее коррекции в зависимости от спектра выделенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам. Альтернативная схема применяется только при наличии аллергической реакции на препараты схемы выбора!

NB! Обращайте внимание на примечания к таблицам!

Таблица 3
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП)

Общая структура возбудителей ИНДП (n = 249)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 57) MRSA 7%	22,9	Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин 100, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат, Имипенем, Дорипенем, Эртапенем, Меропенем 93, Гентамицин, Левофлоксацин 91,2, Цiproфлоксацин 89,5				
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 42)	16,9	Линезолид, Ванкомицин, Амоксициллин /клавуланат, Ампициллин, ЦС I–IV, Тигецикин 100	Левофлоксацин 74,4			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 33)	13,3	Колистиметат натрия 93,3		Дорипенем 46,4 Гентамицин, Амикацин 45,4	ЦС IV 39,4%; Цефперазон / сульбактам, Левофлоксацин, Имипенем, Меропенем, Имипенем 34,3	
<i>Klebsiella spp.</i> (n = 22) ESBL+ 36,4% CPR 19,1%	8,8	Колистиметат натрия 100 Дорипенем 95, Меропенем 90,4, Амикацин, Имипенем 85,7 Цефоперазон / сульбактам 83,3, Эртапенем 80,9, Тигецклин 80	Гентамицин, ЦС V, Пиперациллин / тазобактам 76,1, ЦС III–IV 63,6, Амоксициллин / клавуланат 63,6, Левофлоксацин, ЦС II, Тобрамицин 61,9	Цiproфлоксацин 57,1, Налидиксовая кислота 53,8, Ампициллин / сульбактам 42,8, Моксифлоксацин 42,8	ЦС I 30	Ампициллин 0
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 10)	4,0	Линезолид, Тигециклин, Ванкомицин 100 Нитрофурантоин 87,5	Ампициллин 66,6	Моксифлоксацин 55,5, Левофлоксацин, Цiproфлоксацин 40		
I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей						
I тип		II, IIIa тип			IIIb тип	
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования						
III. Эмпирическая терапия						
Выбор: Левофлоксацин ¹ Альтернативный: Кларитромицин ^{1,2}		Выбор: Левофлоксацин ^{1,3} Альтернативный: Амоксициллин /клавуланат ¹		Выбор: Дорипенем ⁴ + Линезолид + Колистиметат натрия ⁵ Альтернативный ⁸ : Амикацин ⁶ + Ванкомицин + Колистиметат натрия ^{5,7}		

Примечания. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — по 500 мг два раза в сутки; 3 — при наличии в анамнезе заболевания неэффективной АМТ левофлоксацином на амбулаторном этапе в течение 48 часов и более, вместо левофлоксацина назначается эртапенем по 1000 мг один раз в сутки в/в капельно; 4 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 г в течение 3–4 часов х три раза в сутки; 5 — ингаляционно 1–2 млн МЕ два раза в сутки, 6 — вводится один раз в сутки из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 7 — при аллергической реакции на полимиксины назначается дорипенем; 8 — схема назначается только по согласованию с клиническим фармакологом.

Таблица 4
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях верхних дыхательных путей (ИВДП)

Общая структура возбудителей ИВДП (n = 60)						
Микроорганизмы	Доля %	% чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	менее 20%
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 30)	50	Амоксициллин / клавуланат, Ванкомицин, Линезолид, ЦС III–IV 100, Ампициллин 96,6, Левофлоксацин 83,3				
MSSA (n = 11)	18,3	Амоксициллин / клавуланат, Ванкомицин, Линезолид, Карбапенемы, Левофлоксацин, Триметоприм / сульфаметаксозол, Ципрофлоксацин, ЦС I–III 100			Ампициллин 36,6	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 8) ESBL+ 0 CPR 12,3%	13,3	Амикацин, Гентамицин ЦС III–IV 100, Карбапенемы, Колистиметат натрия, Триметоприм / сульфаметаксозол 87,5		Левофлоксацин, Ципрофлоксацин 50,0	Тигециклин 37,5	Амоксициллин / клавуланат 12,5, Ампициллин 0
<i>Escherichia coli</i> (n = 2) ESBL+ 50,0%	3,3	Амикацин, Карбапенемы, Колистиметат натрия, Левофлоксацин, Тигециклин, Ципрофлоксацин 100		Амоксициллин / клавуланат, Ампициллин, ЦС III–IV 50,0		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 2)	3,3	Колистиметат натрия 100		Амикацин, Гентамицин, Карбапенемы, Цефепим, Цефтазидим 50,0		
<i>Rothia mucilaginosa</i> (n = 2)	3,3	Амоксициллин / клавуланат, Гентамицин, Карбапенемы, Левофлоксацин, Ципрофлоксацин, ЦС III–IV 100		Ампициллин 50,0		
I. Эмпирическая терапия						
При данной локализации инфекции не существует дифференцировки схем АМТ по типу пациента ввиду малого количества анализируемых штаммов Выбор: Амоксициллин / клавуланат ¹ + Амикацин ² Альтернативный: Левофлоксацин ¹ + Полимиксин В ^{2,3}						

Примечания. 1 — предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — назначается только в случае, соответствующем критериям ИСМП данной локализации; 3 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг.

Таблица 5
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ)

Общая структура возбудителей ИКМТ (n = 416)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 93)	22,3	Линезолид, Ванкомицин, Амоксициллин / клавуланат, ЦС I–IV, Тигециклин, Хлорамфеникол 100, Ампициллин 98,8	Левофлоксацин 77,1			
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 91) MRSA 17,6	18,9	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин 100, Нитрофурантоин 98,5, Триметоприм / сульфаметаксозол 97,8, Гентамицин 95,7, Ципрофлоксацин, Моксифлоксацин 93,6, Левофлоксацин 92,7, Оксациллин, Ампициллин / сульбактам, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат 82,4			Ампициллин 24,4	
<i>Coagulase-negative Staphylococcus spp.</i> (n = 76) MR 32,8%	18,2	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин, 100, Нитрофурантоин 96,4, Триметоприм / сульфаметаксозол 84,2	Ципрофлоксацин, Левофлоксацин 77,4, Гентамицин 72,9, Моксифлоксацин 70,1, Ампициллин / сульбактам, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат 67,2, Тетрациклин 61,1			Ампициллин 13,2

<i>Escherichia coli</i> (n = 39) ESBL+ 23,7%	9,3	Эртапенем, Имипенем, Меропенем, Дорипенем, Нитрофурантоин, Пиперацillin / тазобактам, Тигециклин, Колистиметат натрия 100, Цефоперазон/ сульбактам 96,8 Амикацин, Гентамицин, Амоксициллин / клавуланат 92,3, Хлорамфеникол 88,0, Левифлоксацин 83,7, Ципрофлоксацин 82,0	ЦС-IV 79,4, ЦС-III 76,3, Триметоприм / сульфаметаксозол 73,6, Цефазолин 69,5	Ампициллин / сульбактам 53,3, Ампициллин 41,0		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 19) ESBL+ 53% CPR 31,6%	4,5	Колистиметат натрия 94,1 Дорипенем 83,3	Эртапенем, Меропенем 78,9 Имипенем 68,4, Амикацин 61,1	Тигециклин 55,5, Триметоприм / сульфаметаксозол, ЦС IV 52,9, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин, Гентамицин, ЦС III 47,3, Цефоперазон / сульбактам 41,1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 16)	3,8	Колистиметат натрия 92,8	Дорипенем 75 Гентамицин 73,3, Амикацин 62,5	Ципрофлоксацин, Имипенем 56,2, Левифлоксацин, Цефепим, Цефоперазон / сульбактам 53,3, Цефтазидим, Меропенем 50		

I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей

I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
-------	--------------	----------

II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования

III. Эмпирическая терапия

Выбор: Амоксициллин / клавуланат ¹ Альтернативный: Левифлоксацин ¹	Выбор: Амикацин ² + Линезолид Альтернативный: Эртапенем + Ванкомицин	Выбор: Дорипенем ³ + Полимиксин В ⁴ + Линезолид + Флуконазол ⁵ Альтернативный: Ципрофлоксацин + Гентамицин ⁶ + Ванкомицин + Флуконазол ^{5,7}
---	--	---

Примечания. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — вводится в дозе 15 мг/кг массы тела 1 р/сут. (при нормальной функции почек); 3 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 4 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 5 — нагрузочная доза составляет 12 мг/кг/сут. в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут. один раз в сутки. При отсутствии противопоказаний предпочтителен пероральный прием препарата. При септическом шоке на фоне раневой инфекции рассмотреть вопрос о назначении эхинокандинов (анидулафунгин, каспифунгин, микафунгин) вместо флуконазола; 6 — парентерально, 5 мг/кг/сут. однократно; 7 — в случае аллергии на флуконазол, замена препарата на эхинокандины (анидулафунгин, каспифунгин, микафунгин).

Таблица 6
Протокол эмпирической АМТ при инфекции мочевыводящего тракта (ИМВТ)

Общая структура возбудителей ИМВП (n = 864)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Escherichia coli</i> (n = 280) ESBL 26,1% CPR 1,5%	31,7	Меропенем, Дорипенем 99,2, Колистиметат натрия, Имипенем, Эртапенем, Тигециклин 98,5, Цефоперазон / сульбактам, Тикарциллин / клавуланат 95,7, Нитрофурантоин, Пиперацillin / тазобактам 94,2, Амикацин 92,1, Гентамицин 89,6 Тобрамицин 80,0	ЦС IV 75,8, ЦС-III 73,9, Триметоприм / сульфаметаксозол 70,6, ЦС II, Левифлоксацин 65,3, ЦС I, Нитроксолин 62,5	Налидиксовая кислота 49 Моксифлоксацин 46,2	Ципрофлоксацин 23,9	
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 165)	18,7	Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин 100, Нитрофурантоин 97,9	Ампициллин 76,2, Левифлоксацин, Ципрофлоксацин, Моксифлоксацин 74,8		Тетрациклин 29,4	Хлорамфеникол 10,8

<i>Klebsiella</i> spp. (n = 109) ESBL 51,1% CPR 19,1%	12,3	Колистиметат натрия 95,4, Меропенем 87,6, Амикацин 86,1, Дорипенем 85,8, Имипенем 81,6, Эртапенем 80,9	Цефоперазон / сульбактам 76,7, Гентамицин 75,2, Триметоприм / сульфаметаксозол 64,8, Тигециклин 62,3, ЦС III–IV 60,3	Амоксициллин / клавуланат, Левифлоксацин 59,6, Ципрофлоксацин 56,8, Хлорамфеникол 55,4, Налидиксовая кислота 2,5	Моксифлоксацин 37	Нитрофурантоин 11,4 Ампициллин / сульбактам 10,5
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 75)	8,5	Ампициллин, Амоксициллин/ клавуланат, ЦС II–IV, Линезолид, Ванкомицин, Хлорамфеникол 100 Нитрофурантоин 95,6 Моксифлоксацин 94,4 Левифлоксацин 91,4		Тетрациклин 40,8		
<i>Proteus</i> spp. (n = 65)	7,3	Дорипенем, Эртапенем 100 Цефоперазон / сульбактам 98,1, Меропенем 96,8 Пиперациллин / тазобактам 94,5, Амикацин 90,6 Амоксициллин/ клавуланат 86,9, Имипенем 84, ЦС IV 80	ЦС III 78,1, Гентамицин 73,8, ЦС I–II 70,2, Левифлоксацин 67,1, Ампициллин / сульбактам 65,4, Ципрофлоксацин 60	Налидиксовая кислота 54,1, Триметоприм / сульфаметаксозол, Ампициллин 47,6, Хлорамфеникол 40		

I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей

I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
--------------	---------------------	-----------------

II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования

III. Эмпирическая терапия

Выбор: Левифлоксацин ¹	Выбор: Эртапенем + Ванкомицин ^{2,6}	Выбор: Полимиксин В ⁴ + Дорипенем ⁵ + Ванкомицин ^{2,6}
Альтернативный: Амоксициллин/клавуланат ¹	Альтернативный: Амикацин ³ + Левифлоксацин	Альтернативный: Амикацин ³ + Ципрофлоксацин + Линезолид ⁶

Примечания. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на линезолид; 3 — вводится 1 р/сут. из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 4 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 5 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 6 — в случае катетерассоциированного цистита ванкомицин/линезолид заменить на нитрофурантоин.

Таблица 7
Протокол эмпирической АМТ при интраабдоминальной инфекции (ИАИ)

Общая структура возбудителей ИАИ (n = 202)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Escherichia coli</i> (n = 53) ESBL+ 20,8% CPR 0%	26,2	Колистиметат натрия, Дорипенем, Меропенем, Имипенем, Эртапенем, Нитрофурантоин, Тигециклин 100 Цефоперазон / сульбактам 97,7 Амикацин 96,2, Гентамицин 88,6, ЦС–IV 81,1	ЦС–III 79,2 Ципрофлоксацин 75,4 Левифлоксацин 73,9 Цефазолин 71,4 Триметоприм / сульфаметаксозол 62,2	Моксифлоксацин 55,5, Ампициллин 43,3		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 27) ESBL+ 18,5% CPR 17,3%	14,3	Колистиметат натрия 100 Меропенем 92,8 Гентамицин, Эртапенем 89,6 Дорипенем, Тигециклин 88,4 ЦС III–IV, Цефоперазон/сульбактам, Ципрофлоксацин 86,2 Амикацин, Имипенем, Левифлоксацин, Триметоприм/ сульфаметаксозол 82,7				
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 22)	10,8	Линезолид, Ванкомицин, Амоксициллин/ клавуланат, ЦС I–IV, Тигецикин, Хлорамфеникол 100 Ампициллин 95,4 Левифлоксацин 86,3				

Enterococcus faecalis (n = 22)	10,8	Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин 100, Нитрофурантоин 94,1, Цiproфлoксацин, Моксифлoксацин 85	Левofлoксацин 77,7 Ампициллин 66,6		
Staphylococcus aureus (n = 13) MRSA 15,3	6,4	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин, Триметоприм / сульфаметаксозол, Гентамицин, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин, Моксифлoксацин 100, Ампициллин/сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I-IV, Амоксициллин / клавуланат 84,7			
Pseudomonas aeruginosa (n = 10)	4,9	Колистиметат натрия 87,5, Цефтазидим 80	Цефепим 70, Цефоперазон / сульбактам 62,5, Амикацин, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 60	Дорипенем, Меропенем, Имипенем 50,0	
I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей					
I, II, IIIa тип*			IIIb тип		
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования					
III. Эмпирическая терапия					
Выбор: Амоксициллин / клавуланат ¹ Альтернативный: Цiproфлoксацин ¹ + Метронидазол ¹			Выбор: Меропенем ² + Полимиксин В ³ + Линезолид + Флуконазол ⁴ Альтернативный: Амикацин ⁵ + Тигециклин ⁶ + Левofлoксацин + Флуконазол ^{4,7}		

Примечание. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 2 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 3 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг x 2 p/сут., при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг.; 4 — нагрузочная доза составляет 12 мг/кг/сут. в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут. один раз в сутки. При отсутствии противопоказаний предпочтителен пероральный прием препарата. При септическом шоке на фоне перитонита рассмотреть вопрос о назначении эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) вместо флуконазола; 5 — вводится один раз в сутки из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 6 — нагрузочная доза 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов; 7 — в случае аллергии на флуконазол, замена препарата на эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин); *— типы объединены в одну схему ввиду схожей структуры и чувствительности микроорганизмов.

Таблица 8
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях кровотока

Общая структура возбудителей инфекций кровотока (n = 228)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> spp. (n = 84) MRSA 96,9%	36,8	Даптомицин 100, Ванкомицин 100, Тигециклин 98,7, Линезолид 95,7	Фосфомицин 64,1		Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 32,1, Гентамицин, Моксифлoксацин 37,5	Ампициллин / сульбактам, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I-IV, Амоксициллин / клавуланат 3,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 24) ESBL+ 91%	14,4	Колистиметат натрия 84,2		Меропенем 52,3 Имипенем, Дорипенем 50,0 Эртапенем 42,1	Амикацин 36,3 Тигециклин 33,3 Цефоперазон / сульбактам 20,0	ЦС III-IV, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 9,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 15) MRSA 40%	9,0	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин 100 Триметоприм / сульфаметаксозол, Моксифлoксацин 85,7, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 80,0	Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин / клавуланат, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I-IV 60,0			

<i>Escherichia coli</i> (n = 14) ESBL+ 85,8%	8,4	Колистиметат натрия, Дорипенем, Эртапенем, Меропенем, Тигециклин, Имипенем 100, Цефоперазон / сульбактам 83,3	Амикацин 71,4	Триметоприм / сульфаметаксозол 28,5, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин, Моксифлоксацин 23	ЦС III–IV 14,2
--	-----	--	---------------	---	----------------

I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей

I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
-------	--------------	----------

II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования

III. Эмпирическая терапия

Выбор: Цефазолин Альтернативный: Левифлоксацин	Выбор: Цефазолин + Ванкомицин ¹ Альтернативный: Ципрофлоксацин + Даптомицин ²	Выбор: Меропенем ³ + Полимиксин В ⁴ + Даптомицин ² Альтернативный: Амикацин ⁵ + Тигециклин ⁶ + Ванкомицин ¹
---	---	--

Примечание. 1 — при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на даптомицин; 2 — 6 мг/кг массы тела один раз в сутки в/в капельно (при нормальной функции почек); 3 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 2 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 4 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 5 — один раз в сутки из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 6 — нагрузочная доза 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов.

Таблица 9

Протокол эмпирической АМТ при глубокой перипротезной инфекции суставов

Общая структура возбудителей инфекций после эндопротезирования суставов (n = 47)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 24) MRSA 8,3%	51	Линезолид, Тигециклин, Триметоприм / сульфаметаксозол, Ванкомицин 100, Фосфомицин, Гентамицин 95,4 Ампициллин / сульбактам, Амоксициллин / клавуланат, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV 91,7, Ципрофлоксацин 91,6 Моксифлоксацин, Левифлоксацин 86,9				
<i>Coagulase-negative Staphylococcus spp.</i> (n = 10) MR 50%	21,2	Линезолид, Тигециклин, Ванкомицин 100, Фосфомицин 83,3	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин 70,0 Триметоприм / сульфаметаксозол 60,0	Гентамицин, ЦС I–IV, Ампициллин / сульбактам, Амоксициллин / клавуланат, Пиперацillin / тазобактам, Тикарциллин / клавуланат, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем 50,0		
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 6)	12,7	Амоксициллин / клавуланат, Ампициллин, Цефепим, Цефтриаксон, Хлорамфеникол, Линезолид, Ванкомицин 100	Левифлоксацин 66,6			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 3)	6,3	Колистиметат натрия 100	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин, Меропенем 66,6		Амикацин, Цефепим, Имипенем 33,3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 2) ESBL+ 100%	4,2	Колистиметат натрия, Триметоприм / сульфаметаксозол 100		Ципрофлоксацин, Дорипенем, Эртапенем, Левифлоксацин 50,0		
I. Эмпирическая терапия						
При данной локализации инфекции не существует дифференцировки схем АМТ по типу пациента ввиду малого количества анализируемых штаммов						
Выбор: Линезолид + Полимиксин В ¹						
Альтернативный: Ванкомицин + Полимиксин В ^{1,2}						

Примечание. 1 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 2 — в случае аллергии на Полимиксин В, к ванкомицину добавить комбинацию Ципрофлоксацин + Дорипенем.

NB! При сохраняющейся лихорадке и симптомах интоксикации на фоне проведения адекватной антибактериальной терапии в течение 4–6 дней следует помнить о IV типе пациентов (табл. 2) и рассмотреть вопрос о необходимости назначения антимикотиков.

Алгоритм назначения эмпирической АМТ пациентам с агранулоцитозом

Показания для назначения АМТ у пациентов с агранулоцитозом:

- 1) Повышение температуры тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$ или повышение $> 38,0^{\circ}\text{C}$ продолжительностью более 1 часа, не связанное с введением пирогенных препаратов (компонентов крови, колониестимулирующие факторы и др.) и (или)
- 2) Наличие очага инфекции (например, пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.).

При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

При выявлении у пациента с нейтропенией признаков инфекции производится обязательное взятие клинического материала для бактериологического исследования из предполагаемого очага инфекции в кратчайшие сроки.

Микробиологическое исследование крови. Кровь из вены берут до введения антибиотиков (если пациент уже получает АМП, предпочтительно взятие крови непосредственно перед очередным введением или перед введением вновь назначаемого АМП) трехкратно в два флакона с интервалом 30 минут из разных периферических вен; при подозрении на катетерассоциированную инфекцию кровотока (КАИК) проводят взятие крови одновременно из периферических вен и из ЦВК. На основании разницы во времени регистрации роста микроорганизмов можно предположить инфицирование ЦВК, как источника КАИК — рост бактерий во флаконах с кровью, взятой из ЦВК, начинается раньше, чем в крови из вены.

Забор крови для микробиологического исследования следует проводить с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Выделение коагулазонегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*), как этиологической причины инфекции кровотока, должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови. При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посевы крови проводят ежедневно.

Микробиологическое исследование ЦВК. При подозрении на КАИК катетер чаще всего удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию. Если больной переведен из другого стационара с ЦВК, то катетер удаляют в день поступления в клинику. Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5–6 см. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Микробиологическое исследование биоматериала из предполагаемого очага инфекции. Взятие биоматериала из предполагаемых очагов инфекции производится в соответствии с правилами, определенными бактериологической лабораторией.

После взятия клинического материала для бактериологического исследования, незамедлительное начало АМТ (табл. 11). Назначение схемы эмпирической АМТ должно осуществляться в зависимости от предполагаемой продолжительности нейтропении (см. комментарии к табл. 11): первая категория — пациенты с предполагаемым периодом агранулоцитоза менее 7 суток (стандартный риск), вторая категория — пациенты с предполагаемым периодом агранулоцитоза более 7 суток (высокий риск).

Таблица 10
Протокол эмпирической АМТ при нейтроинфекциях

I. Эмпирическая терапия
Общая структура возбудителей при данной локализации инфекции не представлена ввиду малого количества анализируемых штаммов.
Выбор: Ванкомицин ¹ + Меропенем ²
Альтернативный: Ципрофлоксацин ³ + Линезолид

Примечание. 1 — при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на линезолид; 2 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 2 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 3 — по 600 мг два раза в сутки в/в капельно.

Таблица 11
Протокол эмпирической АМТ у пациентов с агранулоцитозом

I. Эмпирическая терапия
1 шаг: Меропенем ¹ + Полимиксин В ²
2 шаг (при неэффективности терапии): через 48 часов добавить к схеме Даптомицин ^{3,4}

Примечание. 1 — для пациентов стандартного риска: инфузия меропенема 1 г в течение 30 минут три раза в сутки; для пациентов высокого риска: препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно, сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 1 г в течение 3–4 часов три раза в сутки, 2 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг, 3–6 мг/кг массы тела один раз в сутки в/в капельно (при нормальной функции почек), 4 — в случае выявления нозокомиальной пневмонии даптомицин заменить на линезолид.

В случае отсутствия положительного эффекта от проводимого лечения в течение 72 часов, необходимо рассмотреть вопрос о добавлении противогрибковой и (или) противовирусной терапии.

При получении информации о возбудителе необходима обязательная оценка адекватности АМТ и рассмотрение вопроса о деэскалации в зависимости от спектра выделенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам.

Варианты деэскалации:

- 1) в посевах выявлен рост грамположительных микроорганизмов — отмена меропенема, полимиксина В, продолжить/добавить даптомицин до получения заключения о чувствительности;
- 2) в посевах получен рост грамотрицательных микроорганизмов — отмена даптомицина. Дальнейшая

Таблица 12
Схемы АМТ клостридиального колита

Степень тяжести инфекции, вызванной <i>C. difficile</i>	Препараты выбора	Альтернатива	Примечание
Легкая / средняя	Метронидазол 0,5 г × 3 р/сут. внутрь	Ванкомицин 0,125 г × 4 р/сут. внутрь	Курс лечения — 10 дней. Отмена системной АМТ (при возможности). Не назначать антиперистальтические препараты (лоперамид)
Тяжелая	Ванкомицин 0,125 г × 4 р/сут. внутрь	При невозможности приема внутрь (илеус) Ванкомицин 0,5 г × 4 р/сут. в клизмах	
Осложненная	Ванкомицин 0,125 г × 4 р/сут. внутрь + Метронидазол 0,5 г × 3 р/сут. в/в + Ванкомицин 0,5 г × 4 р/сут. в клизмах		

деэскалация производится в зависимости от выявления конкретного возбудителя. Примеры деэскалации: *E. coli* — смена АМТ на эртапенем 1000 мг один раз в сутки в/в капельно; *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* — продолжить меропенем + полимиксин В до получения заключения о чувствительности; *B. ceracia* — смена терапии на триметоприм/сульфаметоксазол.

После получения окончательно ответа лаборатории — деэскалация терапии, учитывая характер, чувствительность и данные о минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных *C. difficile* [12–13].

Клостридиальная инфекция (КИ) — острый эпизод диареи, вызванный токсигенным штаммом *C. difficile*. Диагностическим экспресс-тестом является анализ фекалий на наличие токсина А и В *C. difficile*. Исследованию на наличие токсина подлежат пациенты с диареей на фоне проводимой или предшествующей АМТ. В редких случаях клинические проявления клостридиального колита (интоксикация, повторное повышение температуры тела на фоне приема АМП) на начальных этапах заболевания могут не сопровождаться диареей, однако это также может потребовать исследования кала на токсин. Дополнительным методом является бактериологический посев на *C. difficile*. При клиническом подозрении показана эмпирическая терапия КИ (табл. 12). Отрицательные результаты на токсин не дают оснований исключить клостридиальную инфекцию. Микробиологически ванкомицин и метронидазол являются равноэффективными препаратами. Выбор АМТ зависит от выраженности симптомов и тяжести состояния пациента.

Легкая /средняя степень — диарея и какие-либо симптомы, не относящиеся к критериям тяжелой и осложненной формы. *Тяжелая* — в дополнение к диарее альбумин крови менее 30 г/л + лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ или боли в животе. *Осложненная* — перевод в ОРИТ по поводу КИ, гипотензия, фебрильная лихорадка (более $38,5^\circ\text{C}$), кишечная непроходимость или вздутие живота, нарушение сознания, лейкоцитоз более $35 \times 10^9/\text{л}$ или менее $2 \times 10^9/\text{л}$, лактат крови более 2,2 ммоль/л, органная недостаточность. *Рецидивирующая* — возвращение симптомов в течение 8 недель после окончания терапии.

Действия при получении результатов микробиологического исследования

После получения микробиологического отчета необходимо согласовать изменение схемы АМТ с врачом-клиническим фармакологом.

Оценка эффективности и критерии отмены АМП

Оценка эффективности АМТ должна проводиться не ранее чем через 48 часов после назначения антибиотиков.

Общие критерии эффективности АМТ представлены в таблице 13.

Таблица 13
Критерии эффективности АМТ

1. Тенденция к нормализации температуры тела
2. Нормализация ЧСС, АД, ЧД
3. Нормализация нервно-психического статуса
4. Восстановление диуреза
5. Нормализация работы кишечника, появление чувства голода
6. Уменьшение местных симптомов воспаления
7. Снижение лейкоцитоза

Если нет улучшения в течение 3–4 дней проведения АМТ, необходимы следующие действия:

1. исключить недренированный очаг хирургической инфекции (абсцесс, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и т.д.);
2. оценить результаты микробиологического исследования на предмет резистентности к применяемым антибиотикам. При обнаружении резистентных бактерий необходима консультация пациента клиническим фармакологом для коррекции АМТ;
3. рассмотреть вопрос о наличии небактериальной инфекции (системный микоз, вирусная инфекция);
4. поиск причин неинфекционного генеза воспалительных изменений.

В большинстве случаев длительность *эффективной* АМТ составляет 5–7 суток, этого времени достаточно для уменьшения микробной массы ниже критического уровня. Исключение составляют бактериальный эндокардит, туберкулез, вторичный гнойный менингоэнцефалит, инфекции кровотока, вызванные *S. aureus*. Необоснованно длительное применение АМТ приводит к появлению и распространению резистентных микроорганизмов, развитию у больных новых нозокомиальных суперинфекций, антибиотикоассоциированного колита, аллергических и (или) токсических реакций. В конечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

Критерии отмены АМТ

1. Адекватная хирургическая санация очага инфекции (если необходимо).
2. Улучшение состояния пациента (табл. 13).

Таблица 14
Использование ПКТ для принятия решения о назначении АМТ

Уровень ПКТ	< 0,25 мкг/л	< 0,5 мкг/л	≥ 0,5 мкг/л	> 1 мкг/л
Рекомендации по назначению АМП	Настоятельно НЕ рекомендуется	НЕ рекомендуется	Рекомендуется	Настоятельно рекомендуется

Таблица 15
Использование ПКТ для принятия решения об отмене АМТ

Уровень ПКТ	<0,25 мкг/л или снижение на >90% от исходного	< 0,5 мкг/л или снижение на > 80% от исходного	≥ 0,5 мкг/л	> 1 мкг/л
Рекомендации по отмене АМП	Отмена АМТ настоятельно рекомендуется	Отмена АМТ рекомендуется	Отмена АМТ НЕ рекомендуется	Отмена АМТ настоятельно НЕ рекомендуется

- Температура тела $\leq 37,0$ – $37,2^{\circ}\text{C}$ (для тяжелобольных в ОРИТ $\leq 37,7^{\circ}\text{C}$) в течение 24–48 часов.
- Снижение в динамике уровня лейкоцитов и биомаркеров воспаления (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок).
- Для больных с агранулоцитозом повышение числа лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (подтвержденное двумя анализами крови).

Биомаркеры бактериальных инфекций

Для диагностики бактериальных инфекций, а также оценки эффективности АМТ и принятия решения об отмене антибиотиков могут быть использованы различные биомаркеры (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок), обладающие различной чувствительностью и специфичностью.

NB! Исследование уровня любого биомаркера должно проводиться систематически: 1 — в день установки диагноза инфекции и назначения АМТ; 2 — через 48–72 часа после начала АМТ для оценки ее эффективности; 3 — через 5–7 суток от начала АМТ для принятия решения о ее отмене. Если через 48–72 часа уровень биомаркеров инфекции остается высоким или увеличивается, а также отсутствует клиническое улучшение, см. алгоритм «Если нет улучшения...».

Пресепсин (ПСР) — высокочувствительный биомаркер бактериального и грибкового воспаления. Пиковый уровень через 2–3 часа от начала инфекции. Уровни пресепсина в норме и при инфекции: отсутствие инфекции < 300 пг/мл; локальная инфекция 300–600 пг/мл, тяжелая инфекция/сепсис > 600 пг/мл, септический шок > 1100 пг/мл. Ограничения специфичности: почечная недостаточность, некроз тканей без бактериального воспаления и другие состояния, сопровождающиеся активным фагоцитозом.

Прокальцитонин (ПКТ) — биомаркер бактериальных инфекций, обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Входит в рекомендации по диагностике и лечению сепсиса в том числе в международные рекомендации Surviving Sepsis Campaign 2016. Пиковый уровень достигается через 6–12 часов от начала инфекции. Уровни ПКТ в норме и при инфекции: норма 0,05 нг/мл; ССВР без инфекции 0,05 нг/мл; локальная инфекция 0,17–1,1 нг/мл; сепсис > 1,1 нг/мл; септический шок > 7 нг/мл. Уровень ПКТ может быть использован (наряду с клиническими, лабораторными и инструментальными данными) для принятия решения о назначении (табл. 14) и отмене (табл. 15) АМТ.

Ограничения специфичности ПКТ: первые дни после тяжелой травмы, высокотравматичного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов (повышение); инвазивные микозы (слабо реагирует на грибковую инфекцию); тяжелый кардиогенный и другие формы шока (повышение); тяжелый цирроз печени, острый или хронический вирусный гепатит (повышение); мелкоклеточный рак легкого (повышение); медуллярный С-клеточный рак щитовидной железы (повышение).

Пересмотр протокола

Протокол действителен с октября 2018 года, планируемая дата пересмотра — сентябрь 2019 года.

Список литературы

- Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН и РАМН, проф. В. С. Савельева, чл.-корр. РАМН, проф. Б. Р. Гельфанда. — М. Боргес. — 2011. — 98 с.
- Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов / Под ред. акад. РАМН, проф. Н. А. Лопаткина, проф. О. И. Аполихина, проф. Д. Ю. Пушкар, член-корр. РАМН, проф. А. А. Камалова, проф. Т. С. Перепановой. — М.; 2014.
- Гусаров В. Г., Лашенкова Н. Н., Петрова Н. В., Деметиненко М. В., Шилкин Д. Н., Нестерова Е. Е., Замятин М. Н. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 4, № 33 (296). — С. 24–28.
- Гусаров В. Г., Карпов О. Э., Деметиненко М. В., Нестерова Е. Е., Лашенкова Н. Н., Замятин М. Н. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре // Медицинский вестник Юга России. — 2017. — Т. 8, № 1. — С. 51–59.
- Клинические рекомендации по профилактике катетер-ассоциированных инфекций и уходу за центральным венозным катетером (ЦВК) / Под ред. Д. Ш. Биккуловой, Д. В. Заболотского, О. Н. Ершовой, В. В. Кулабухова. — М. 2015. — 30 с.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. Б. Р. Гельфанда. — М.: МИА (Медицинское информационное агентство). 2016. — 176 с.
- Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. — М.: Издательство «Патент», 2018. — 156 с.
- Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. — Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. — 72 с.
- Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. / Под ред. Б. Р. Гельфанда, В. А. Кубышкина, Р. С. Козлова, Н. Н. Хачатрян. — М.: 2015. — 109 с.
- Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014. — 58 с.
- CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, January 2016. Available at: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInf-Def_current.pdf
- Cohen S. H., Gerding D. N., Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control and Hosp Epidemiol. 2010; 31: 431–55.
- Surawic C. M., Brandt L. J., Binion D. G. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2013; 108:478–498; doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N., Lashenkova N., Dementienko M., Shilkin D., Nesterova E. Results of antimicrobial stewardship program implementation in multidisciplinary hospital. ICU Management & Practice. 2018; 18(2): 125–127.

Для цитирования. Карпов О. Э., Замятин М. Н., Гусаров В. Г., Орлова О. А., Фомина В. С., Камышова Д. А., Каменова Е. Е., Деметиненко М. В., Петрова Л. В., Лашенкова Н. Н., Колосов Д. А. Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (четвертая редакция, 2018 год) // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 58–71

Школа гигиены и защиты рук медицинских работников

Образовательный проект Ansell по проведению бесплатных школ для медицинского персонала по защите рук при работе в условиях повышенного риска.

При поддержке Ассоциации операционных медицинских сестер г. Москвы

Образовательный проект «Школа гигиены и защиты рук медицинских работников» компании Ansell расширяет сеть бесплатных школ по уходу и защите рук медицинских работников по всей России.

Цель проекта: довести до медицинской общественности рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного альянса по безопасности пациентов по гигиене и защите рук медицинского персонала, способствовать повышению качества гигиены и уровня защиты рук, особенно на рабочих местах с повышенными рисками ИСМП, оказать содействие обучению вопросам гигиены и защиты рук в учебных заведениях (медучилища) и на рабочих местах (учебно-методические кабинеты при ЛПУ). Инфекции, связанные с медико-санитарной помощью, ежегодно поражают сотни миллионов пациентов во всем мире. Каждый год 5 мая ВОЗ напоминает, что большинство из них можно предотвратить при соблюдении простой гигиены рук, и призывает присоединиться к кампании «Спасайте человеческие жизни: соблюдайте чистоту рук».

Инфекции, связанные с медико-санитарной помощью (ИСМП), приобретаются пациентами во время получения медицинской помощи в больнице или другом медицинском учреждении. ИСМП, по данным ВОЗ, являются самым распространенным неблагоприятным явлением во время оказания медико-санитарной помощи, и на сегодняшний день ни один институт и ни одна страна не могут заявить о том, что они решили эту проблему.

Ansell Healthcare, глобальный лидер в области средств индивидуальной барьерной защиты и самый известный производитель медицинских перчаток в России согласно исследованию «Фармэксперт» всегда руководствовался приоритетом индивидуальной защиты. Стремясь использовать новейшие технологии на благо медицинских работников,



Ansell Healthcare с гордостью представляет свой уникальный продукт — неопудренную хирургическую перчатку с противомикробной технологией GAMMEX® Powder-Free surgical glove with AMT Antimicrobial Technology — результат более 4 лет кропотливой работы компании совместно с ключевыми экспертами. Перчатка обеспечивает защиту в случае незаметного разрыва и уничтожает 99 % штамма ВИЧ-1 Мн, более 99 % суррогата вируса гепатита С и более 99,7 % из восьми распространенных патогенных бактерий.

С запуском перчаток AMT Ansell Healthcare задает высочайшие стандарты персональной барьерной защиты. Антимикробная технология AMT обеспечивается за счет антимикробного покрытия, содержащего хлоргексидина глюконат (ХГГ), D-пантенол (последний помогает предотвратить раздражение кожных покровов)



и биополимерного покрытия, находящегося в непосредственном контакте с кожей. Лабораторные исследования *in vitro* показали, что антимикробный слой уничтожает более 99 % суррогата вируса гепатита С и 99 % штамма ВИЧ-1 Мн уже через минуту после контакта. Антибактериальное свойство перчатки подразумевает уничтожение от 99,700 до 99,999 % из восьми распространенных бактерий, вызывающих госпитальные инфекции, включая грамположительные (*MRSA*, *S. aureus*, *E. faecium*), грамотрицательные (*P. mirabilis*, *B. fragilis*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *A. baumannii*) и лекарственно-резистентные бактерии, уже через 1 и 2 минуты после контакта. К тому же лабораторные испытания *in vivo* подтвердили, что внутреннее антимикробное покрытие сохраняет активность против *S. aureus* даже через 2 часа ношения перчатки.

Эксплуатационные качества новой перчатки должны были быть тщательно проверены и доказаны. Для этого продукт прошел испытания в соответствии со стандартом ISO 10993 «Биологическая оценка медицинских устройств», части 10 «Испытания на раздражение и гиперчувствительность замедленного типа».

GAMMEX® AMT создавалась, чтобы минимизировать или избежать аллергических реакций и достичь исключительно низкого уровня раздражения кожи, сравнимого с уровнем воздействия деионизированной воды. Даже антимикробное покрытие с ХГГ содержит увлажняющие и успокаивающие компоненты, предотвращающие раздражение кожи рук. Присутствующее в перчатке общее количество белков, экстрагируемых водой, составляет 50 микрограммов на грамм или менее. Также применяется технология P.E.A.R.L. (Protein and Endogenous Allergen Reduction Leaching — вымывание белков и эндогенных аллергенов), вымывающая остаточные белки, химические ускорители и других остаточные вещества, что позволяет уменьшить риск сенсибилизации кожи. Риск провоцирования контактного дерматита снижается еще во время производственного процесса за счет полного потребления ускорителей PV100.

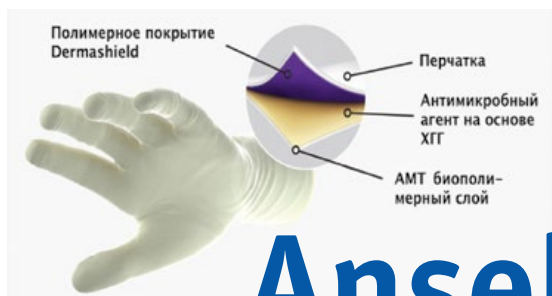
Новая перчатка создана с целью обеспечить максимальный комфорт оперирующим хирургам — более тонкий и мягкий латекс с оформленными подушечками для превосходной тактильной чувствительности, улучшенная анатомическая форма с расширенным основанием большого пальца для большего удобства и снижения усталости. Кроме того,

зауженная прямая манжета позволяет лучше зафиксировать перчатку на рукаве или хирургической одежде, а клейкая полоса препятствует ее сползанию и попаданию жидкости в перчатку. Меньшее давление на запястный канал облегчает ношение двух пар перчаток. Наконец, расширенная и текстурированная ладонь перчатки гарантирует лучший захват инструмента как в сухих, так и во влажных средах.



Эксперимент показывает эффективность АМТ в обеспечении стерильности кожи рук под перчаткой. Кожная флора начинает размножаться под перчаткой уже через 15 минут после хирургической обработки и становится причиной послеоперационных осложнений в результате скрытых (незаметных) повреждений перчатки. АМТ обеспечивает стерильность кожи рук в процессе всей операции, снижает риск инфицирования при повреждении целостности перчаток. GAMMEX® AMT — революционный продукт в серии премиальных хирургических перчаток GAMMEX®, созданных из высококачественного натурального латекса или инновационных синтетических материалов и обеспечивающих высочайший уровень защиты и комфорта как для работников здравоохранения так и для пациента.

Обучение в школах гигиены и защиты рук медицинских работников проходит раз в месяц. Специалисты по охране труда в медицине компании Ansell с помощью специального набора проводят мастер-класс. Набор «Чистые руки» предоставляет все необходимое для проведения демонстрации инфекционного контроля: от правильной техники мытья рук, обработки рук, правильного надевания и снятия перчаток, варианта надевания двойных перчаток, антимикробной технологии до очистки поверхности от загрязнений пудрой и переноса микробов в воздухе.



Ansell

О компании Ansell

Компания Ansell является мировым лидером по созданию высококачественных решений в сфере безопасности, охраны здоровья и гигиены труда, которые повышают благополучие людей. Компания ведет свою деятельность в Северной, Южной Америке и районе Карибского моря, в Европе, на Ближнем Востоке, Африке и Азии. В ряды ее сотрудников входят более 13 тысяч человек по всему миру. Компания удерживает лидирующие позиции на рынке средств индивидуальной защиты и медицинских перчаток.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Медицинский алфавит

Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуски: «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

лет
1919-2019

Станции скорой
и неотложной медицинской
помощи им. А.С. Пучкова
Департамента
здравоохранения
города Москвы



30 лет кафедры
скорой медицинской помощи
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава Российской Федерации



**Научно-
практическая
конференция**

Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи

31.10 - 01.11 / 2019

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», приуроченной к празднованию 100-летия организации Станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы.

На конференции будут заслушаны доклады и пройдет обсуждение наиболее актуальных вопросов организации и оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи. Также в рамках конференции состоится заседание профильной комиссии по специальности «Скорая медицинская помощь» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дата проведения конференции: 31 октября – 1 ноября 2019 года.

Место проведения конференции: г. Москва, ул. Новый Арбат 36/9, здание Правительства Москвы.

В работе конференции примут участие главные специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы, руководители, врачи, научно-педагогические работники и другие ведущие специалисты в области оказания скорой медицинской помощи из Москвы, Московской области, а также других регионов России и из-за рубежа.

Патронат

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Правительство Москвы

Департамент здравоохранения города Москвы

ГБУ города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова»

Департамента здравоохранения города Москвы

Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи»

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Минздрава России

Профессиональный союз работников здравоохранения города Москвы

Программные вопросы (основные темы докладов)

1. Перспективы развития и совершенствования скорой и неотложной медицинской помощи.
2. Вопросы информационного взаимодействия между медицинскими организациями, оказывающими скорую и неотложную медицинскую помощь.
3. Ключевые принципы и этапы внедрения системы менеджмента качества в службу скорой и неотложной медицинской помощи.
4. Современные алгоритмы оказания скорой и неотложной медицинской помощи.
5. Сердечно-легочная реанимация.
6. Неотложные терапевтические состояния.
7. Актуальные вопросы обеспечения качества медицинской помощи пациентам с неврологическими заболеваниями.
8. Пути повышения качества оказания скорой медицинской помощи пациентами с болезнями системы кровообращения.
9. Острая инфекционная патология в практике скорой медицинской помощи.
10. Актуальные проблемы токсикологии.
11. Совершенствование оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим в ДТП.
12. Организация оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи детям.
13. Акушерско - гинекологическая патология в практике скорой и неотложной медицинской помощи.
14. Состояние и перспективы внедрения телемедицинских технологий в службу скорой медицинской помощи.
15. Актуальные вопросы создания и функционирования стационарных отделений скорой медицинской помощи (Emergency Departments).
16. Организация и опыт взаимодействия службы скорой медицинской помощи с другими экстренными оперативными службами при ликвидации медицинских последствий техногенных и природных катастроф, террористических актов и в период проведения массовых мероприятий.
17. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов, проблемы полипрагмазии.
18. Организация оказания экстренной консультативной медицинской помощи в регионах.
19. Непрерывное медицинское образование специалистов скорой и неотложной медицинской помощи.
20. Дистанционные образовательные технологии в дополнительном профессиональном образовании специалистов скорой и неотложной медицинской помощи.
21. Межбольничная медицинская эвакуация: проблемы и вопросы совершенствования.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Вход на мероприятие по пригласительным билетам / Организована on-line трансляция конференции

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, дом 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

Координатор проекта Котова Анна, E-mail: kotova@imfd.ru

Менеджеры проекта: Давыдова Александра, E-mail: davydova@imfd.ru

Гусева Вероника, E-mail: guseva@imfd.ru



E-mail: info@imfd.ru
www.imfd.ru

Сартаны



Телмисартан-СЗ

МНН: Телмисартан

● 40 мг №30

● 80 мг №28

Кандесартан-СЗ

МНН: Кандесартан

● 16 мг №30



Мягкое
снижение давления 120/80



Артериальная гипертензия,
снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Действие сохраняется в течение 24 часов
и остается значимым до 48 часов



Принимается вне зависимости от времени и пищи

Назначают пациентам с почечной недостаточностью,
легкими и умеренными нарушениями функции печени



Пожилым пациентам режим дозирования не требует изменений.

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru