

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

28 (365) 2018

**EMERGENCY**
medicine**MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Неотложная медицина

том № 3

- Скорая медицинская помощь
- Медицина катастроф
- Хирургия и травматология (у детей и взрослых)
- Нейрохирургия и неврология
- Комбустиология
- Анестезиология и реаниматология
- Гематология и трансфузиология
- Терапия
- Токсикология
- Кардиология и кардиохирургия
- Психиатрия и психология
- Акушерство и гинекология
- Новые технологии
- Случаи из практики, обзоры, лекции, рецензии, информационный календарь

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



АВТОДОМ
СПЕЦАВТОМОБИЛИ

г. Ульяновск,
Московское шоссе, д.8
тел./факс: (8422) 65-60-14
www.avtodom73.ru



ПРОИЗВОДСТВО СПЕЦАВТОМОБИЛЕЙ

ООО «АВТОДОМ» - производитель автомобилей скорой медицинской помощи.

Все выпускаемые автомобили производятся в соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза, имеют Одобрение типа транспортного средства и комплектуются медицинским оборудованием по Приказу № 388.

Ориентированность на клиента - один из основных принципов работы предприятия, поэтому спецавтомобили, произведённые в Ульяновске, доставляются в любую точку России в кратчайшие сроки собственным автотранспортом.

По желанию заказчика производится дополнительная комплектация необходимым оборудованием.



ДОВЕРЬТЕСЬ ПРОФЕССИОНАЛАМ

Неотложная медицина. Том №3
Медицинский алфавит №28 (365) 2018
Серия журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Сеница

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 1129515, 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, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
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.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малева Виктор Васильевич, акад. РАН, 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.
Плавнов Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, 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.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта «Неотложная медицина»
Н.Ф. Тихменева, medalfavit@list.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 опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 18 октября 2018 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 5 Пневмония у больного гриппом: ключевые вопросы диагностики, лечения и профилактики
А.А. Зайцев
- 12 Концепция мультидисциплинарного и дифференцированного лечения тяжелой острой дыхательной недостаточности. Часть 2
А.В. Власенко, Е.А. Евдокимов, Е.П. Родионов, А.Г. Алексеев
- 19 Стратегия заместительной почечной терапии у пациентов с острым почечным повреждением в неотложной медицине
С.И. Рей
- 25 Современные возможности экстракорпорального лечения сепсиса
С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин
- 32 Липополисахаридная адсорбция адсорберами Altco у больных с сепсисом и септическим шоком
Е.Г. Громова, С.П. Логинов, М.В. Киселевский, Н.П. Кротенко, Ю.И. Должикова, Р.Я. Власенко, Л.С. Кузнецова
- 37 Современные подходы к коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержке пациентов с острой церебральной недостаточностью (обзор)
Д.М. Сабиров, С.Э. Хайдарова
- 43 Оптимальные метаболические ориентиры по доставке белка и энергии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с тяжелой травмой
С.В. Пономарев, И.Н. Лейдерман, Э.П. Сорокин, Е.В. Шилыева
- 51 Итоги 25-летней работы ожогового центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
А.С. Ермолов, А.Ш. Хубутия, А.В. Сачков, К.С. Смирнов, Т.Г. Спиридонова, Н.А. Карасев, Б.Л. Курилин, Е.В. Кислукхина
- 55 Частота обнаружения вирулентных и умеренных эндогенных бактериофагов у больных с термической травмой
Е.Б. Лазарева, Е.Д. Меньшикова, Н.В. Евдокимова, Т.В. Черненко, Т.Г. Спиридонова, Е.А. Жиркова, Е.Л. Жиленков
- 59 Электротравма: характеристика пострадавших, методы оперативного лечения, микрофлора ран
Т.Г. Спиридонова, Е.А. Жиркова, А.В. Сачков, С.В. Фролов, Е.Б. Лазарева, Е.Д. Меньшикова
- 64 Подписка

Contents

- 5 *Pneumonia in patient with influenza: key issues of diagnosis, treatment and prevention*
A.A. Zaitsev
- 12 *Concept of multidisciplinary and differential treatment of severe acute respiratory failure. Part II*
A.V. Vlasenko, E.A. Evdokimov, E.P. Rodionov, A.G. Alekseev
- 19 *Strategies for renal replacement therapy in patients with acute kidney injury in intensive care unit*
S.I. Rei
- 25 *Current extracorporeal management in sepsis care: a review*
S.E. Khoroshilov, A.V. Nikulin
- 32 *LPS-adsorber in patients with septic shock*
E.G. Gromova, S.P. Loginov, M.V. Kiselevsky, N.P. Krotenko, Yu.I. Dolzhikova, R.Ya. Vlasenko, L.S. Kuznetsova
- 37 *Modern approaches to correction of metabolic disorders and nutritional support of patients with acute cerebral insufficiency (literature review)*
D.M. Sabirov, S.E. Khaydarova
- 43 *Optimal metabolic targets for provision of protein and energy in severe trauma patients in ICU*
S.V. Ponomarev, I.N. Leyderman, E.P. Sorokin, Ye. V. Shilyaeva
- 51 *Results of 25 year work of Burn Treatment Centre of Research Institute for Emergency Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky*
A.S. Ermolov, A.S. Khubutiya, A.V. Sachkov, K.S. Smirnov, T.G. Spiridonova, N.A. Karasev, B.L. Kurilin, E.V. Kislukhina
- 55 *Frequency of virulent and moderate endogenous bacteriophages detection in patients with thermal trauma*
E.B. Lazareva, E.D. Menshikova, N.V. Evdokimova, T.V. Chernenkaya, T.G. Spiridonova, E.A. Zhirkova, T.L. Zhilenkov
- 59 *Electrical injury: characteristic of victims, methods of surgical treatment, microflora of wounds*
T.G. Spiridonova, E.A. Zhirkova, A.V. Sachkov, S.V. Frolov, E.B. Lazareva, E.D. Menshikova
- 64 *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 серии «Неотложная медицина»

Главный редактор серии: 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)
Плавун 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)

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



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами новый номер журнала «Неотложная медицина».

На его страницах опубликован целый ряд статей по актуальным проблемам медицины, которые в настоящее время продолжают обсуждаться на различных научно-практических конференциях и форумах в поисках оптимальных решений как у нас в стране, так и за рубежом.

В них нашли отражение вопросы терапии пневмонии при гриппе, лечения тяжелой острой дыхательной недостаточности, современные возможности терапии сепсиса и оценки эффективности экстракорпоральной детоксикации, коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержки пациентов с острой церебральной недостаточностью, а также при тяжелой травме.

Отдельный раздел журнала представлен статьями по проблемам комбустиологии. Материал об итогах 25-летней работы ожогового центра НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского посвящен памяти профессора Сергея Владимировича Смирнова, доктора с большой буквы, нашего товарища и коллеги, который на протяжении многих лет был бессменным руководителем центра и внес большой вклад в развитие комбустиологии и неотложной медицины в целом.

Главный редактор,
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. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. — 2014. — Том 3 (Неотложная медицина), № 19. — 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**.

Пневмония у больного гриппом: ключевые вопросы диагностики, лечения и профилактики

А. А. Зайцев, д.м.н., проф.

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва

Pneumonia in patient with influenza: key issues of diagnosis, treatment and prevention

A. A. Zaitsev

Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В статье проводится анализ литературных данных и результатов собственных исследований по проблемам диагностики и лечения пневмонии, развившейся на фоне гриппозной инфекции. Описана клиничко-рентгенологическая картина различных форм пневмонии, возникшей на фоне гриппа, этиология заболевания, представлены рекомендации по противовирусной, антимикробной и симптоматической фармакотерапии.

Ключевые слова: грипп, пневмония, антимикробная терапия.

Summary

The article analyzes the literature data and the results of their own research on the diagnosis and treatment of pneumonia, developed on the background of influenza infection. The clinical and radiological picture of various forms of pneumonia is described. Emerged on the background of influenza, the etiology of the disease, recommendations for antiviral, antimicrobial and symptomatic pharmacotherapy are presented.

Key words: influenza, pneumonia, antimicrobial therapy.

Грипп и пневмония в настоящее время являются наиболее жизнеугрожающими заболеваниями человека. Так, согласно данным ВОЗ, в странах со средним уровнем доходов именно инфекции нижних дыхательных путей — пневмония и грипп занимают четвертое место среди ведущих причин смерти от различных заболеваний, уступая лишь инфарктам и сосудистым катастрофам, забирая на себя более 3 млн летальных исходов по всему миру [1].

Известно, что пневмония диагностируется у 5–38 % пациентов с гриппом А и у 10 % с гриппом В, в случае А/Н1N1/09 — в 50–96 % [2–5]. При этом в последние годы вирусы гриппа вследствие мутаций с образованием новых высокопатогенных подтипов смогли преодолеть межвидовой барьер, и это обусловило развитие целого ряда эпидемий по всему миру («птичий» грипп — А/Н5N1 в 1997 году, эпидемия «свиного» гриппа — А/Н1N1 в 2009-м и 2016-м).

Следует признать, что развитие пневмонии на фоне гриппа является непростой клинической задачей для практического врача и требует внедрения целого ряда подходов, способных привести к оптимизации

оказания помощи в подобного рода ситуациях [5, 6]. Анализ ключевых вопросов диагностики и лечения пневмонии, развившейся на фоне гриппа, и посвящена настоящая публикация.

Клиническая картина гриппозной инфекции включает широкий спектр проявлений от бессимптомного течения до развития вторичной бактериальной или первичной вирусной пневмонии и иных полиорганных осложнений [2–5, 7]. Инкубационный период продолжается в среднем 2–7 дней. Типичная гриппозная инфекция начинается обычно с резкого подъема температуры тела (38–40 °С), которая сопровождается ознобом, головокружением, болями в мышцах, головной болью и общей слабостью. Температура достигает максимума к концу первых — началу вторых суток болезни. К этому времени все симптомы гриппа максимально выражены. Ринорея, как правило, не наблюдается, напротив, больные часто жалуются на чувство сухости в носу и глотке. В ряде случаев появляется сухой напряженный кашель, сопровождающийся болью за грудиной. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 3–5 дней, общая продолжительность

заболевания — 7–10 дней. Снижение температуры тела сопровождается улучшением состояния пациента, однако явления постинфекционной астении могут сохраняться в течение 2–3 недель, что чаще всего наблюдается у пожилых больных. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания. Степень тяжести определяют выраженностью симптома общей интоксикации — показатели гипертермии, наличием неврологических симптомов, геморрагического синдрома и пр. В случае легкой формы гриппа температура тела может оставаться нормальной или повышаться не выше 38 °С, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют; среднетяжелая степень характеризуется повышением температуры тела в пределах 38,5–39,0 °С, умеренно выраженным инфекционным токсикозом, слабостью, головной болью. Для тяжелой степени характерны повышение температуры тела до 40,0–40,5 °С, головокружение, бред, судороги, галлюцинации, рвота.

Пневмония при гриппозной инфекции может быть вызвана непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или же сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией

(вторичная или вирусно-бактериальная пневмония) — развивается, как правило, через несколько дней после заболевания гриппом [4, 5, 7, 8].

Клиническая картина *первичной вирусной пневмонии* следующая: через 2–5 дней после типичного начала гриппа внезапно усиливаются кашель, боли в груди, появляется одышка [4–5, 7–8]. При аускультации легких выслушивают сухие и влажные хрипы, однако признаки уплотнения легочной ткани зачастую отсутствуют. В тяжелых случаях появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье. Апогеем проявления первичного вирусного поражения легких является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). ОРДС при гриппе А/Н1N1/09 развивается в 10–40 % случаев [3–5, 8].

Чрезвычайно важно в амбулаторных условиях не пропустить больного с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Наиболее простым методом экспресс-диагностики дыхательной недостаточности является пульсоксиметрия, проведение которой должно быть реализовано во всех без исключения лечебных учреждениях [5], и использование современных инструментов прогноза [6]. К клиническим признакам прогрессирующей ОДН относятся [8]:

- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);
- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);
- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

При рентгенографии грудной клетки при вирусной пневмонии выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких [9], что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. В ряде случаев может наблюдаться небольшой плевральный выпот.

Нередкой ситуацией при гриппозной инфекции является объективная

недооценка рентгенологических данных, связанная с разрешающей способностью данного метода. Изменения в легких могут трактоваться рентгенологами как «сгущение легочного рисунка», «полнокровные легкие». В этой ситуации принципиальным является проведение компьютерной томографии, которая является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. При гриппозной пневмонии на компьютерной томографии (КТ) выявляют двусторонние инфильтраты в виде матового стекла или консолидации, имеющие преимущественно периферическое или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних зонах легких.

Классическая *вирусно-бактериальная пневмония* характеризуется чаще всего появлением фебрильной лихорадки, респираторной симптоматики в виде продуктивного кашля с мокротой, одышки и пр. на фоне некоторого улучшения общего самочувствия через 4–5 дней от начала заболевания (иногда спустя 1–2 недели) [4–5, 8].

При обследовании выявляют признаки уплотнения легочной ткани, влажные хрипы или крепитацию. Рентгенографическая картина легких при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [4–5, 8].

В данном контексте стоит заметить, что в России в последние годы отмечается рост числа штаммов, устойчивых к пенициллину, цефалоспорином III поколения и макролидам [10]. По данным отечественного исследования, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину в 2011/2012 годах составил 3,8; 2,8 и 15,4 % соответственно [10].

Другой важной проблемой является рост случаев заболевания, вызванных *Staphylococcus aureus*. Следует заметить, что частота встречаемости стафилококковой инфекции повышается во время эпидемии гриппа

[11–13] у пациентов с факторами риска (инвазивные процедуры, недавняя госпитализация, проживание в домах престарелых, нахождение в организованных коллективах, у военнослужащих) [5, 14–15].

При этом стафилококковая суперинфекция является одной из наиболее частых причин смерти больных, переносящих грипп. Клинически характеризуется признаками нарастающей гипоксемии и стремительным ухудшением состояния пациента.

Экспериментально доказано, что *S. aureus* характеризуется более высокой степенью адгезии по сравнению с *S. pneumoniae* в областях поражения дыхательных путей вирусом гриппа А. Во время эпидемии гриппа А/Н1N1/09 в 2009 году при изучении аутопсийного материала (легкие) умерших пациентов бактериальная инфекция была обнаружена в 29 % случаев (22 больных), при этом чаще всего выделялся пневмококк — 10 случаев и золотистый стафилококк — 7 штаммов, из которых 5 — MRSA [16]. В исследовании, проведенном в двух штатах США с декабря 2006 по январь 2007 года, было зарегистрировано 10 случаев инфекции, вызванной MPSA, из числа которых у 6 больных пневмония развилась на фоне гриппа и 6 пациентов умерли [17]. В другом наблюдении говорится о 16 пациентах с внебольничной инфекцией, вызванной MPSA, причем средний возраст заболевших — 30 лет. Летальность в данном исследовании составила 18 % [18]. В исследовании Cillóniz С. с соавт. (2011), включившем 3523 больных с ВП (15 % амбулаторных, 85 % госпитализированных в стационар), возбудитель был выделен у 32 % амбулаторных больных (514 штаммов) и у 44 % госпитализированных пациентов (1302 штамма). ВП, вызванная *S. aureus*, наблюдалась в 25 случаях, из них MRSA. Умерли 257 больных (7 %), наиболее высокая летальность наблюдалась при обнаружении *S. aureus*, грамотрицательных микроорганизмов, *P. aeruginosa* и в случае коинфекции [19]. В другом исследовании у пациентов с фатальным течением пневмонии, развившейся на фоне гриппа, были выявлены *Streptococcus pneumoniae* (12,3 %) и *Staphylococcus aureus* (10,9 %) [11].

Таблица 1
Лечение взрослых больных тяжелыми и осложненными формами гриппа [4–5, 8]

Препарат	Режим дозирования
Осельтамивир	150 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней (у пациентов в критическом состоянии возможно увеличение суточной дозы до 300 мг)
Занамивир	2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир в комбинации с имидазолилэтанамид пентадидовой кислотой	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг); 180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней

При ведении пациента с гриппом важное значение имеют критерии прогрессирования заболевания [8]. К ним относятся:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более трех дней;
- появление одышки в покое или при физической нагрузке;
- цианоз;
- кровянистая или окрашенная кровью мокрота;
- боли в груди при дыхании и кашле;
- артериальная гипотония;
- изменение психического статуса.

При подозрении на вирусную, вирусно-бактериальную пневмонию в приемном отделении проводятся мероприятия по комплексной оценке состояния больного (частота дыхания, пульс, АД, диурез и пр.), рентгенография органов грудной клетки с целью уточнения характера поражения легких (пневмония, ОРДС), обязательное проведение пульсоксиметрии (SpO_2), ЭКГ, оценка прогноза, используя современные шкалы (SMART-COP) [4–6].

Больных с признаками ОДН (ЧД более 30 раз в минуту, SpO_2 ниже 90 %) и органной недостаточности (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.) необходимо незамедлительно

направлять в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4–5].

Перспективным, в том числе при первичном обращении больного за медицинской помощью, является внедрение метода по экспресс-диагностике гриппозной инфекции [5, 8]. Таковым является иммунохроматографический экспресс-тест для дифференцированного определения нуклеопротеиновых антигенов гриппа А и В по носоглоточному или назальному мазку или назальному смыву (аспирату). Чувствительность теста — 96 %, специфичность — 100 %.

При госпитализации пациента при подозрении на первично вирусное поражение легких должно осуществляться лабораторное обследование для идентификации возбудителя (ПЦР, МФА, ИФА).

Важное значение имеет определение биологических маркеров воспалительного ответа — С-реактивный белок, прокальцитонин [20]. При первичном вирусном поражении легких уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, как правило, невысокий. Кроме диагностических моментов мониторинг уровня СРБ при ведении больного с вирусно-бактериальной пневмонией позволяет объективно оценивать эффективность проводимой терапии [20].

При первично вирусной пневмонии препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы — осельтамивир и занамивир [8, 21]. В связи с устойчивостью вируса гриппа А/Н1N1/2009 к блокаторам M_2 -каналов применение амантадина и римантадина в настоящее время нецелесообразно [21].

У больных тяжелыми формами пандемического гриппа А/Н1N1/2009 с развитием вирусной пневмонии является более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом. В этой связи возможно увеличение дозы противовирусных препаратов: осельтамивир применяется по 150 мг два раза в сутки (300 мг в сутки) и удлинение курса лечения до 7–10 дней [4–5, 8]. Впрочем, стоит отметить, что в рамках исследований перспективность повышения дозы не была доказана.

У пациентов с нетяжелой ВП, развившейся на фоне гриппа, рекомендовано применение амоксициллина или клавуланата (целесообразно использовать более высокие дозы в расчете на амоксициллин — 2 г и более), «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин 750 мг — 1 г в сутки, моксифлоксацин) и цефдиторена (800 мг в сутки) — табл. 2.

Таблица 2
Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимавших за последние 3 месяца АМП более 2 дней и не имеющих других факторов риска ²	Амоксициллин внутрь	Азитромицин, кларитромицин внутрь ³
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями ¹ и (или) принимавшими за последние 3 месяца АМП более 2 дней и (или) имеющими другие факторы риска ²	Амоксициллин или клавуланат внутрь	Левифлоксацин, моксифлоксацин, внутрь или Цефдиторен внутрь

Примечания: ¹ — ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение; ² — к факторам риска инфицирования редкими и (или) полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение более двух суток в предшествующие 90 дней, внутривенная инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней; ³ — в районах с высоким (более 25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения альтернативных режимов терапии (респираторные фторхинолоны).

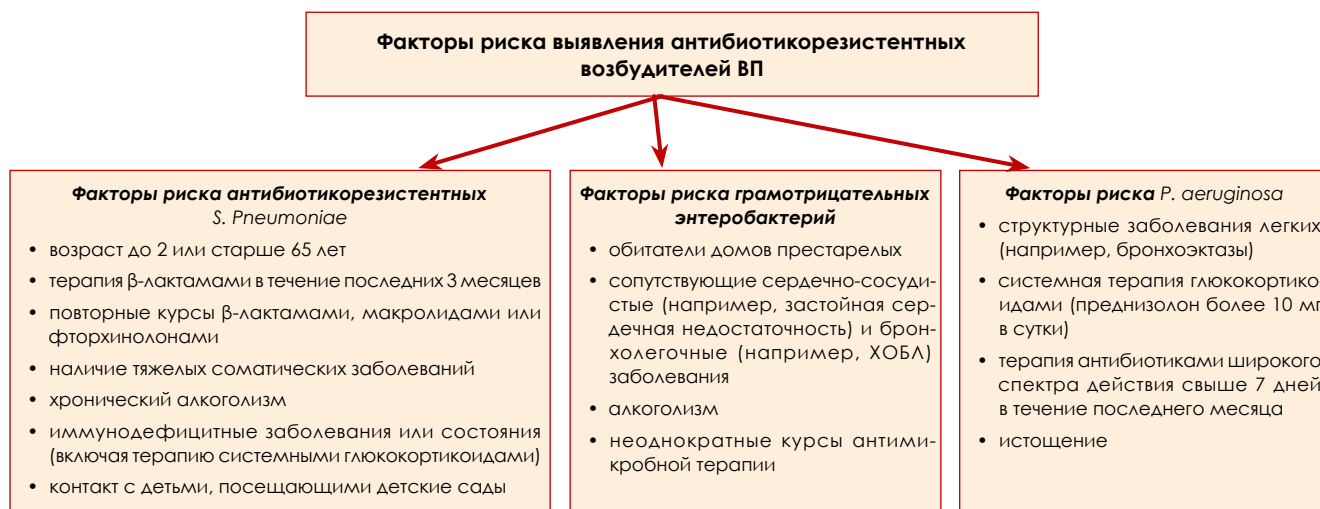


Рисунок 1. Факторы риска выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов [41].

У госпитализированных пациентов (общетерапевтическое отделение) с ВП, развившейся на фоне гриппа, целесообразно внутривенное применение «защищенных» аминопенициллинов, цефалоспоринов с высокой антипневмококковой активностью (цефтаролин), респираторных фторхинолонов.

При планировании антимикробной терапии у больных с тяжелой ВП, развившейся на фоне гриппозной инфекции, необходимо понимать, что наиболее актуальными возбудителями в этой ситуации являются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [4–5, 8]. Другим важным моментом при планировании антимикробной терапии

является выявление индивидуальных факторов риска выявления антибиотикорезистентных и высоковирулентных микроорганизмов, рис. 1.

Поэтому при тяжелой ВП у пациентов с гриппом наиболее целесообразно стартовое применение ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефтаролина в силу их более высокой антистафилококковой активности [5, 22]. Указанные препараты должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения [5, 22], табл. 3. Применение такой комбинированной терапии с использованием макролидов при тяжелой ВП регламентировано клиническими рекомендациями [5, 22], так как такая комбинация улучшает прогноз [23]. Необходимо отметить, что макролиды, прежде всего 14- и 15-членные, помимо антимикробного действия, в том числе в отношении *Legionella pneumophila*, демонстрируют различные иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты [24, 25]. А при тяжелой ВП это важно, так как наблюдается выраженная дисрегуляция работы иммунной системы, что в свою очередь усиливает легочное повреждение и способствует неблагоприятному исходу.

Альтернативным режимом антибиотикотерапии тяжелой ВП является комбинация респираторного фторхинолона с цефалоспорином III поколения [22]. При отсутствии положительной динамики в течении заболевания при доказанной стафилококковой инфекции целесообразно

Таблица 3
Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [22]

1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>¹ и аспирации Амоксициллин / клавуланат, цефтаролин, ампициллин / сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем внутривенно + азитромицин / кларитромицин внутривенно или Моксифлоксацин, левофлоксацин внутривенно + цефтриаксон, цефотаксим внутривенно Моксифлоксацин, левофлоксацин внутривенно + ванкомицин внутривенно или линезолид внутривенно²
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>¹ Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + ципрофлоксацин или левофлоксацин внутривенно³ или Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения³ внутривенно + азитромицин или кларитромицин внутривенно или Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения⁴ внутривенно + моксифлоксацин или левофлоксацин внутривенно
3. Пациенты с подтвержденной или предполагаемой аспирацией Амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам, пиперациллин / тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин внутривенно или Цефтриаксон, цефотаксим внутривенно + клндамицин или метронидазол внутривенно При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир⁵ внутрь или занамивир ингаляционно

Примечания: ¹ — длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП; ² — при микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на *S. aureus*; ³ — левофлоксацин назначается в дозе 500 мг два раза в сутки; ⁴ — могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных (локальных) данных чувствительности *P. aeruginosa*; ⁵ — у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру

назначение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью: цефтаролина, линезолида, ванкомицина [5, 8].

Следует отметить, что в настоящее время один из бета-лактамов — цефтаролин рассматривается как наиболее перспективный препарат для лечения внебольничной пневмонии. Цефтаролин имеет определенные преимущества при лечении больных с индивидуальными факторами риска инфицирования полирезистентными пневмококками (ПРП) (в том числе развитие пневмонии на фоне гриппа), в регионах с высокой распространенностью ПРП [22]. Отличительной особенностью цефтаролина от других бета-лактамов является его высокая афинность в отношении двух белков — ПСБ2а и ПСБ2х, определяющих устойчивость к метициллину у *S. aureus* и к пенициллину у *S. pneumoniae* [26–27]. Препарат активен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, амоксициллину, цефалоспорином, макролидам и фторхинолонам [27–30]. Помимо всего прочего, цефтаролин эффективен против *S. aureus*, включая MRSA, *H. influenzae* и большинства энтеробактерий (за исключением штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра) [29].

В ходе сравнительного исследования активности цефтаролина и цефтриаксона *in vitro* в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекции нижних дыхательных путей, было выявлено, что цефтаролин продемонстрировал активность в 16 раз сильнее, нежели цефтриаксон против MSSA (МИК₉₀—0,25 против 4 мг/л), аналогичный показатель в отношении MRSA (МИК₉₀—2 против более 32 мг/л) и *S. pneumoniae* (МИК₉₀—0,12–0,25 мг/л против 1–2 мг/л) [31].

В ходе исследований препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность при лечении пациентов с внебольничной пневмонией [32–39], не уступая цефтриаксону как по ранней (69,5 vs 59,4 % на четвертые сутки терапии), так и по конечной клинической эффективности (84,3 vs 77,7 %) [33–35]. А в группе пациентов с ВП пневмококковой этиологии

эффективность цефтаролина составила 85,5 % (68,6 % в группе больных, получавших цефтриаксон). В ходе еще одного многоцентрового исследования, включившего 771 пациента с ВП, эффективность цефтаролина составила 84,1 %, тогда как цефтриаксон был эффективен в 74,2 % случаев [36].

В мета-анализе, включившем три исследования по внебольничной пневмонии, цефтаролин оказался более эффективным, нежели цефтриаксон [37].

В исследовании Maggiore С. с соавт. (2015) клиническая эффективность цефтаролина при лечении пациентов с ВП в отделении общего профиля составила 85 %, а в ОРИТ — 68 %. Стоит заметить, что клиническая эффективность цефтаролина у пациентов, получающих препарат в качестве второй линии, составила 84 % в ОРИТ и 86 % в коечном отделении [38]. В российском исследовании цефтаролин (+ макролид) при тяжелой ВП продемонстрировал высокую клиническую эффективность — 90,4 %, тогда как эффективность лечения с применением комбинации цефалоспорином III поколения и макролида составила 52,9 % [39].

Наиболее важное значение при тяжелом поражении легких как в рамках первично вирусного поражения легких, так и при вирусно-бактериальной пневмонии имеет раннее привлечение методов респираторной поддержки. При появлении первых признаков дыхательной недостаточности необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или обычные лицевые маски. Начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин.), при необходимости увеличивая до 10 л/мин., чтобы обеспечить приемлемый уровень оксигенации крови (PaO₂ более 60 мм рт. ст.; SpO₂ выше 90 %). При отсутствии показаний в немедленной интубации целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) через ротоносовую маску. Критериями неэффективности НВЛ являются отсутствие уменьшения частоты дыхания и улучшения оксигенации, а также отсутствие снижения PaCO₂ (у пациентов с исходной гиперкапнией) в течение 1–2 часов после инициации НВЛ. При наличии показаний перевод

на ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно. Показания для перевода пациента с тяжелой пневмонией на ИВЛ: абсолютные — остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика (АД_{сис.} ниже 70 мм рт. ст., ЧСС менее 50 уд./мин.); относительные — ЧДД менее 35 раз/мин., PaO₂/FiO₂ менее 150 мм рт. ст., повышение PaCO₂ более 20 % от исходного уровня, изменение ментального статуса.

При тяжелой рефракторной гипоксемии (PO₂/FiO₂ ниже 50) пациентам с ОРДС показано проведение экстракорпоральной оксигенации (ЭКМО) [40]. В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода при тяжелых поражениях легких в рамках гриппозной инфекции.

Касаясь простых правил симптоматической терапии, следует отметить, что при гриппе следует избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) лицам в возрасте 18 лет и младше вследствие риска развития синдрома Рейе [7]. Предпочтение отдают ацетаминофену (парацетамол) или диклофенаку. В последние годы вновь наметилась тенденция к неоправданно широкому применению инфузионной терапии у больных с пневмонией с так называемой дезинтоксикационной целью. В данном контексте стоит напомнить, что при пневмонии нередко наблюдается повышение секреции антидиуретического гормона, что приводит к задержке жидкости, а дополнительная внутривенная инфузионная терапия порой может критически усугубить ситуацию. В подавляющем числе случаев, в том числе при тяжелой пневмонии, оральная гидратация является достаточной.

До настоящего времени использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелой ВП является предметом жарких дискуссий. Так, целесообразность их назначения рассматривается в первую очередь при тяжелой ВП, осложненной СШ [22]. Рекомендовано назначение гидрокортизона в дозе 200–300 мг в сутки в случае ВП, осложненной СШ

менее суток, при рефрактерном СШ или необходимости использования норадреналина (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин. Используется инфузионный путь введения гидрокортизона со скоростью 10 мг/час после нагрузочной дозы 100 мг. Через два дня необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать семь дней.

В последнее десятилетие усилились дискуссии по поводу целесообразности добавления низких доз ГКС в терапию ОРДС у больных без СШ. В исследованиях было показано, что пролонгированное введение метилпреднизолона в низких дозах (1 мг/кг в сутки) при ОРДС наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ [22]. В то же время необходимо принять во внимание тот факт, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно, и только около половины из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределенностью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования [22].

В последние годы были проведены целый ряд РКИ и мета-анализов, показавших некоторые положительные аспекты применения кортикостероидов при тяжелой ВП [42–45]. В плацебо-контролируемом исследовании [42] применение метилпреднизона 0,5 мг/кг 12 часов в течение пяти дней у пациентов с ТВП с выраженной воспалительной реакцией (уровень С-реактивного белка более 150 мг/л) сопровождалось более низким риском клинической неудачи по сравнению с плацебо. В систематических обзорах были суммированы данные по использованию ГКС в лечении тяжелой ВП, по результатам которых оказалось, что применение ГКС уменьшает время до достижения пациентом стабильного состояния, сокращает длительность пребывания в стационаре, уменьшает вероятность

развития ОРДС и у необходимость в проведении ИВЛ. Применение кортикостероидов не было связано с увеличением частоты нежелательных явлений, отмечалось только развитие клинически незначимой гипергликемии. В то же время остаются нерешенными вопросы, какие кортикостероиды являются оптимальными, режимы их дозирования, длительность применения.

Стоит отметить, что в различных национальных документах по ведению больных с ВП отмечается сдержанное отношение к применению ГКС. Так, в рекомендациях Американского торакального общества [14] отмечено, что больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в восполнении объема жидкости, должны быть обследованы на предмет скрытой надпочечниковой недостаточности и назначение ГКС целесообразно у пациентов с тяжелой ВП при доказанном дефиците кортизола. Напротив, в рекомендациях Европейского респираторного общества применение ГКС не рекомендовано, кроме случаев септического шока. В этой связи мнение ряда экспертов таково, что целесообразность назначения ГКС может рассматриваться в первую очередь при тяжелой ВП, осложненной СШ.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений на весь период ограниченной активности (постельный режим) рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в профилактических дозах. Всем пациентам с тяжелой ВП показано назначение антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы) для профилактики стрессовых язв.

Важнейшим мероприятием контроля за заболеваемостью гриппом является профилактическая вакцинация [21]. Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся: дети старше 6 месяцев; учащиеся 1–11-х классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие

по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

Вакцинация в обязательном порядке рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь, первая половина ноября [21].

У лиц с высоким риском осложнений гриппа возможно проведение химиопрофилактики гриппа [21, 46–47]. Схема профилактики осельтамивиром у взрослых: по 75 мг ежедневно один раз в сутки в течение семи дней. Прием препарата нужно начинать не позднее первых двух дней после контакта. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата. Схема профилактики занамивиром: по две ингаляции (2×5 мг) один раз в сутки в течение семи дней [46–47]. Химиопрофилактика может проводиться как иммунизированным лицам, так и не прошедшим вакцинацию. Важно, что поствакцинальный иммунитет у взрослых формируется в среднем спустя две недели, поэтому применение противовирусных средств при наличии показаний рекомендовано именно в этот период.

Учитывая потенциальный риск формирования устойчивости, профилактическое применение ингибиторов нейраминидазы не рекомендуется для здоровых людей (не имеющих сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на развитие осложнений) [21, 47]. Эта профилактическая стратегия рекомендована лицам с высоким риском осложнений гриппа, которые не вакцинировались (или вакцинировались в течение последних двух недель), для профилактики подтвержденных вспышек гриппа в домах

престарелых, профилактики гриппа у невакцинированных медицинских работников, осуществляющих лечение больных с высококонтагиозной гриппозной инфекцией [21, 47].

Список литературы

1. Доступно на: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
2. Nicholson K. Managing influenza in primary care // Blackwell Science. — 1999. — p. 106.
3. Offenstadt G., Bonmarin I., Guidet B., et al. Severity of pH1N1 influenza A // *Crit Care Med.* — 2011. — 39(4). — P. 925–6.
4. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Черняев А. А. с соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Доступно на http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34233-nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_tjazhelyh_form_grippa_2013_www_pulmonology_ru.doc.
5. Овчинников Ю. В., Зайцев А. А., Синопальников А. И., Крюков Е. В., Харитонов М. Ю., Чернов С. А., Макаревич А. М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. Военно-медицинский журнал. 2016; Т. 337. № 3: 4–14.
6. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Чернов С. А., Кондратьева Т. В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. Военно-медицинский журнал. 2014; Т. 335. № 3: 31–38.
7. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Грипп: диагностика и лечение. РМЖ. 2008. Т. 16. № 22. С. 1494–1500.
8. Зайцев А. А., Щеголев А. В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации. Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337. № 3. С. 39–46.
9. Nicolini A., Ferrera L., Rao F., Senarega R., Ferrari-Bravo M. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia // *Rev Port Pneumol.* — 2012. — 18(3). — P. 120–7.
10. Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ; 2014.
11. Maruyama et al. Outcomes and Prognostic Features of Patients with Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Chest* 2016; 149: 526–534.
12. Hayashi Y., Vaska V., Baba H., et al. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: impact of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Queensland, Australia. *Intern Med J.* 2012; 42 (7): 755–60.
13. Rice T., Robinson L., Uyeki T., et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012; 40 (5): 1487–98.
14. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (2): S27–72.
15. Теницкий А. Ф., Скинпин М. В., Зайцев А. А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания. Военно-медицинский журнал. 2004. № 6: 61.
16. Louie J., Jean C., Chen T., et al. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) — United States, May–August 2009 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* — 2009. — 58 (38). — P. 1071–1074.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza-Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56 (14): 325–9.
18. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology.* 2011; 16 (6): 926–31.
19. Cillóniz C., Ewig S., Polverino E., et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340–346.
20. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Кондратьева Т. В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum.* 2014; Т. 16. № 11: 36–41.
21. Зайцев А. А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Русский медицинский журнал. 2009; Т. 17. № 23: 1525–1529.
22. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых, 2014.
23. Asadi L., Sligl WJ, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 371–380.
24. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 479–503.
25. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека.* 2006; № 16: 11.
26. File T., Wilcox M., Stein G. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl. 3): 173–80.
27. Saravolatz L., Stein G., Johnson L. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1156–63.
28. Brown S., Traczewski M. In vitro antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1271–4.
29. Козлов Р. С., Голуб А. В. Цефтаролин — sui generis. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2013; Том 15, № 2: 124–130.
30. Pfaller M., Mendes R., Castanheira M., Flamm R., Jones R., Sader H. Ceftaroline Activity Tested Against Bacterial Isolates Causing Community-acquired Respiratory Tract Infections and Skin and Skin Structure Infections in Pediatric Patients From United States Hospitals: 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36 (5): 486–491.
31. Biedenbach D., Iaconis J., Sahm D. Comparative in vitro activities of ceftaroline and ceftazidime against bacterial pathogens associated with respiratory tract infections: results from the AWARE surveillance study. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (12): 3459–3464.
32. Scott L. Ceftaroline Fosamil: A Review in Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Community-Acquired Pneumonia. *Drugs.* 2016 Nov; 76(17): 1659–1674.
33. File T., Low D., Eckburg P., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftazidime in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1395–405.
34. Eckburg P., Friedland H., Liorens L., et al. Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftazidime for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 2012; 20 (4): 254–60.
35. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 3): iii53–9.
36. Zhong N., Sun T., D'Souza G., et al. Ceftaroline fosamil versus ceftazidime for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (2): 161–71.
37. El Hajj M., Turgeon R., Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39 (1): 26–32.
38. Maggiore C., Vazquez J., Guervil D., et al. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 557–63.
39. Зайцев А. А., Кондратьева Т. В., Макаревич А. М., Смирнов А. Д. Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжелого течения. *Практическая пульмонология.* 2016. № 2. С. 72–79.
40. Крюков Е. В., Моргачев В. В., Шарипов Р. Х., Стец В. В., Зайцев А. А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Респираторная медицина. Руководство / Москва, 2017. Том 3 (2-е издание): 397–405.
41. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Медленно разрешающаяся / нерезко разрешающаяся внебольничная пневмония. РМЖ. 2009; Т. 17. № 5: 361–367.
42. Torres A., Sibila O., Ferrer M., et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 677–86.
43. Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 519–28.
44. Wan Y., Sun T., Liu Z., et al. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2016; 149: 209–19.
45. Feldman C., Anderson R.. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials. *J Thorac Dis* 2016; 8: 162–71.
46. Doll M., et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2990.
47. Antiviral drugs for seasonal influenza 2017–2018. *Med Lett Drugs Ther.* 2018; 1; 60 (1537): 1–4.

Концепция мультидисциплинарного и дифференцированного лечения тяжелой острой дыхательной недостаточности. Часть 2*

А. В. Власенко^{1,2}, Е. А. Евдокимов², Е. П. Родионов^{1,2}, А. Г. Алексеев¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Concept of multidisciplinary and differential treatment of severe acute respiratory failure. Part II

A. V. Vlasenko, E. A. Evdokimov, E. P. Rodionov, A. G. Alekseev

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

Резюме

Результаты наших многолетних экспериментальных исследований и клинических наблюдений научно обосновали необходимость дифференциальной диагностики, дифференцированного и персонализированного лечения больных, пострадавших и раненых с тяжелой острой дыхательной недостаточностью различного генеза. Анализ результатов лечения данного контингента больных в многопрофильном стационаре показал значимое улучшение клинической эффективности проводимой терапии при участии специалистов разного профиля. Было показано, что дифференцированный выбор лечебно-диагностических мероприятий с учетом ведущих механизмов патогенеза, стадии заболевания и характера сопутствующей патологии, а также лечение командой специалистов разного профиля существенно улучшают результаты лечения этих больных. Было доказано, что при лечении тяжелой острой дыхательной недостаточности одинаково важно как рациональное использование многочисленных респираторных, нереспираторных и фармакологических методов, так и применение широкого спектра диагностических, профилактических и лечебных мероприятий с участием команды врачей разных специальностей. Это позволит не только улучшить функциональное состояние легких, но и избежать развития самых разнообразных легочных и внелегочных осложнений. На основании полученных данных были научно обоснованы, разработаны и предложены алгоритмы комплексного и персонализированного лечения тяжелой дыхательной недостаточности с участием специалистов разных специальностей на всех этапах пребывания больного в многопрофильном стационаре.

Ключевые слова: тяжелая острая паренхиматозная дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, дифференциальная диагностика, дифференцированное лечение, мультидисциплинарный подход, персонализированное лечение, респираторная поддержка, искусственная вентиляция легких, респираторные, нереспираторные и фармакологические методы лечения.

Summary

The results of our long-term experimental studies and clinical observations scientifically substantiated the need for differential diagnostics, differentiated and personalized treatment of patients, injured and wounded with severe acute respiratory failure of various genesis. The analysis of the results of treatment of this contingent of patients in a multi-field hospital showed a significant improvement in the clinical effectiveness of the therapy with the participation of specialists of different profiles. It was shown that a differentiated choice of therapeutic and diagnostic measures, taking into account the leading mechanisms of pathogenesis, the stage of the disease and the nature of the concomitant pathology, as well as the treatment by a team of specialists of various profiles significantly improve the results of treatment of these patients. It was proved that in the treatment of severe acute respiratory failure equally important is the rational use of multiple respiratory, non-respiratory and pharmacological methods, and the use of a wide range of diagnostic, preventive and curative measures with the participation of a team of physicians of different specialties. This will not only improve the functional state of the lungs, but also avoid the development of a wide variety of pulmonary and extrapulmonary complications. On the basis of the data obtained, algorithms for the complex and personalized treatment of severe respiratory failure with the participation of specialists of various specialties at all stages of the patient's stay in a multidisciplinary hospital have been scientifically substantiated, developed and proposed.

Key words: severe acute parenchymal respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, differential diagnosis, differentiated treatment, multidisciplinary approach, personalized treatment, respiratory support, artificial lung ventilation, respiratory, non-respiratory, pharmacological methods of treatment.

Список сокращений и аббревиатур

ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония.
ВБД — внутрибрюшное давление.
ВДП — верхние дыхательные пути.
ВПО — высокопоточная оксигенотерапия.
ВСВА — внесосудистая вода в легких.
ГБО — гипербарическая оксигенация.
ДП — дыхательные пути.
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
ЖЕЛ — жизненная емкость легких.
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
ИА — ингаляционная антибиотикотерапия.
ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких.
НП — нозокомиальная пневмония.
ОДН — острая дыхательная недостаточность.
ОММК — острое нарушение мозгового кровообращения.
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

ОР — отделение реанимации.
ПДКВ — положительное давление в конце выдоха.
ПОН — полиорганная недостаточность.
РП — полиорганная недостаточность.
САК — субарахноидальное кровоизлияние.
ТГВН — тромбоз глубоких вен нижних конечностей.
ФБС — фиброоптическая бронхоскопия.
ФВ — фракция выброса сердца.
ФВД — функция внешнего дыхания.
ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких.
ЧМТ — черепно-мозговая травма.
ХОБЛ — хроническое обструктивное заболевание легких.
ТБД — трахеобронхиальное дерево.
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.
ЭМЛ — экстракорпоральные методы лечения.
С_{стат.} — статическая торакопульмональная податливость.
Р_{п.пик.} — пиковое давление в дыхательных путях.
R — резистенс дыхательных путей.

*Часть 1 обзора была опубликована в журнале «Медицинский алфавит. Неотложная медицина», т. 2. 2018, с. 12–18.

Экстракорпоральные методы лечения

При отсутствии эффекта от проводимого лечения методом выбора является ЭКМО, которая имеет «респираторные показания» к применению: тяжелая обратимая ОДН ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ при $\text{FiO}_2 = 1$, ПДКВ ≥ 20 см вод. ст.), декомпенсированный респираторный ацидоз ($\text{pH} \leq 7,15$) вследствие острой бактериальной или вирусной пневмонии, легочного кровотечения, травмы легких, ОРДС, трансплантации легких. Противопоказаниями для ЭКМО являются возраст более 75 лет, ПОН, сепсис, продолжительность течения ОДН или ОРДС более 7–10 суток. Однако в каждой конкретной клинической ситуации следует помнить об агрессивности вышеперечисленных методов лечения, показаниях и противопоказаниях к их использованию, тщательно взвешивать риски и потенциальные положительные эффекты, материальную составляющую, своевременное начало их применения. При решении вопроса о применении ЭКМО следует помнить о многочисленных потенциальных осложнениях этого метода: повреждение сосудов при канюляции, тромбообразование в контуре ЭКМО, воздушная и материальная эмболии, повреждения контура ЭКМО, нарушения функции оксигенатора, нарушения функции насоса оксигенатора, нарушения функции теплообменника, кровотечения, гемолиз, коагулопатия потребления, тромбоцитопения, нарушения мозгового кровотока, геморрагические осложнения в бассейне циркуляции головного и спинного мозга, судороги, пневмо- или гемоторакс, легочное кровотечение, тампонада сердца, «оглушенный» миокард (снижение ФВ более чем на 25 %), гипертензия (риск кровотечений и ОНМК), аритмии, олигоанурия, острый тубулярный некроз, ЖЖК, гипербилирубинемия, острые язвы ЖКТ, тяжелые водно-секторальные, электролитные и метаболические нарушения, (необходимость их интенсивного лечения и коррекции доз используемых лекарственных препаратов), гнойно-септические осложнения. Учитывая вышесказанное, а также высокую стоимость ЭКМО, перед началом ее применения необходимо прежде всего уточнить причину

развития критической гипоксемии, аргументированно оптимизировать параметры респираторного паттерна, по показаниям реализовать возможности нереспираторных и фармакологических методов лечения ОДН, тщательно взвесить отношение польза/риски.

При развитии тяжелой ОДН на фоне сепсиса и септического шока в ряде случаев эффективным является применение адьювантных экстракорпоральных методов лечения, в том числе и по внепочечным показаниям. Внедрение в клиническую практику нового поколения фильтров с большой пропускной способностью и сорбционной активностью, способных эффективно элиминировать пул средних молекул, инновационных методов селективного плазмафереза, селективной сорбции помогают данному контингенту больных пережить критическое состояние. В настоящее время изучены далеко не все механизмы положительного влияния этих методов на биомеханику легких и газообмен при тяжелой ОДН и ОРДС. Результаты наших исследований показали значимую корреляцию между снижением содержания внесосудистой жидкости в легких, улучшением торакопульмональной податливости и оксигенирующей функции легких при своевременном начале применения ЭМЛ у больных с ОРДС на фоне септического шока. Так же было показано, что накопление внесосудистой жидкости в легких не только ухудшает биомеханику и легочный газообмен, но и является предиктором летальности у данного контингента больных. При этом следует отметить высокую стоимость этих методик и продолжающиеся дискуссии относительно целесообразности их использования при сепсисе и по внепочечным показаниям.

Действительно, накопление ВСВЛ при ОРДС любого генеза сопровождается ухудшением биомеханики и газообмена и является предиктором неблагоприятного исхода. Поэтому рестриктивная стратегия инфузионной терапии при тяжелой ОДН и ОРДС ассоциируется с улучшением газообмена и снижением летальности. При манифестации ОРДС показана сбалансированная инфузионная терапия в условиях комплексного мониторинга с обеспечением адекватного коллоидно-осмотического

давления плазмы крови и поддержанием отрицательного гидробаланса. Учитывая возможные отрицательные эффекты трансфузии компонентов крови на легкие (легочное повреждение, ассоциированное с трансфузией), в каждой конкретной клинической ситуации необходимо объективно оценивать отношение риск/польза при решении вопроса о проведении трансфузионной терапии у данного контингента больных. Литературные данные и результаты наших исследований показывают, что легочная гипергидратация чаще развивается при ОРДС, вызванном прямыми повреждающими факторами.

Нереспираторные и фармакологические методы

Кроме респираторной поддержки при лечении тяжелой ОДН используется большой спектр нереспираторных и фармакологических методов: позиционная терапия, экзогенные сурфактанты, специфические и неспецифические противовоспалительные препараты, гормоны, экстракорпоральные методы лечения и тд. Литературные данные и результаты наших исследований показали, что механизмы патогенеза, морфологические изменения легких и динамика их развития, а также функциональные нарушения и клинические проявления имеют свои особенности и отличия в зависимости от причин развития ОДН и ОРДС, чем обусловлена различная клиническая эффективность разных методов лечения. Эти данные научно обосновывают необходимость индивидуального подхода при выборе респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения ОДН и ОРДС, как и необходимость персонализации лечения любого заболевания. В разное время нами было опубликовано большое количество результатов оригинальных исследований и практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и дифференцированному лечению ОРДС в зависимости от причин его развития и стадии заболевания. Принципиальным является доказанная нами возможность значительно улучшить газообмен и биомеханику легких, сократить продолжительность РП, лечения в ОР, снизить частоту легочных и внелегочных осложнений и летальность у данного контингента

больных при дифференцированном использовании ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения.

Наряду с высокотехнологичными методами лечения тяжелой ОДН нельзя забывать о простых и достаточно эффективных способах ее коррекции. Так, простым, доступным и эффективным методом улучшения вентиляционных и газообменных функций легких является внешняя высокочастотная осцилляция грудной клетки. Имеется много сообщений о клинической эффективности этого метода у больных с ХОБЛ. Результаты наших исследований доказали высокую клиническую эффективность применения этого метода при тяжелой паренхиматозной ОДН как в условиях спонтанного дыхания, так и при НИВЛ и ИВЛ. По нашим данным, применение этого метода позволяет улучшить оксигенирующую функцию легких, уменьшить агрессивность параметров ИВЛ, снизить частоту интубаций трахеи и развития легочных гнойно-септических осложнений.

У больных с ОДН, особенно в условиях РП, важно помнить о необходимости увлажнения, согревания и обеззараживания вдыхаемого воздуха как принципиального механизма защиты легких. При любом способе ИВЛ невозможно адекватное увлажнение, согревание и обеззараживание вдыхаемой газовой смеси, поэтому при тяжелой ОДН и длительной РП необходимо использование активного увлажнения и согревания газовой смеси с применением инновационных дыхательных контуров, исключающих появление конденсата. Тепловлагообменные фильтры должны использоваться исключительно при непродолжительной ИВЛ у пациентов с интактными легкими.

Больные, пострадавшие и раненые в условиях ИВЛ представляют самый тяжелый контингент в ОР. Кроме отсутствия эффективного спонтанного дыхания, эти больные, как правило, являются самыми малоподвижными, особенно при тяжелом неврологическом дефиците и (или) в условиях медикаментозной седации. Именно поэтому они имеют высокие риски развития самых разнообразных осложнений. Так называемое персистирующее критическое состояние (приобретенная функциональная слабость, задержка

функционального восстановления), характерное для больных, длительное время находящихся в ОР, особенно часто встречается у пациентов с ОДН на ИВЛ. Основными причинами его развития являются: нутритивная недостаточность, адинамия, гиподинамия, контаминированные локусы, критические осложнения, медикаментозная седация, неврологический дефицит. Поэтому у данного контингента больных особенно актуальны адекватное нутритивное обеспечение, хирургическая санация очагов инфекции и рациональная антибактериальная терапия, а также интенсивный уход.

Нутритивная поддержка

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость адекватного нутритивного обеспечения больных в ОР. Это еще более актуально для пациентов с тяжелой ОДН на всех этапах проведения РП. Известно, что дефицит калорий и нутриентов ассоциируется с увеличением частоты развития ВАП, продолжительности РП и пребывания в ОР. Поэтому, кроме адекватного питания, необходимо помнить о строгих показаниях для парентерального нутритивного обеспечения, эффективности раннего начала энтерального питания, профилактике развития и лечения дисфункции ЖКТ. Сегодня хорошо изучены отрицательные эффекты внутрибрюшной гипертензии и компартмент-синдрома на функцию органов брюшной полости, кардиогемодинамику, биомеханику легких и газообмен. Поэтому больным в ОР, особенно с ОДН, необходимо проводить комплекс мероприятий по профилактике развития дисфункции ЖКТ: ИВЛ в положении ортостаза 30–45°, особенно во время энтерального питания, фракционное гастрэнтеральное питание, по показаниям установка назоинтестинального зонда, селективная деконтаминация ЖКТ, прокинетики, пробиотики, своевременное прекращение антибиотикотерапии, удаление зондов и дренажей и т. д. Целесообразно обеспечивать сбалансированное питание: калораж — 25–30 ккал/кг/сутки, белки — 1,2–1,5 г/кг в сутки, углеводы — 1,4–2,0 г/кг в сутки, жиры — 1,4–1,5 г/кг в сутки, глутамин — 0,2–0,4 г/кг в сутки, азотистый баланс — 0/+1–2 г. При соотношении:

белки — 20–25%, углеводы — 25–30%, жиры — 50%. На сегодняшний день нет убедительных данных о реальных преимуществах так называемых иммунонутриентов или препаратов, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами.

Кинетическая терапия и восстановительное лечение

Больные с ОДН нуждаются в проведении кинетической терапии на протяжении всего периода лечения и не только в ОР. Кинетическая терапия позволяет эффективно профилировать развитие трофических нарушений, ВАП, тромбозы, улучшить регионарные вентиляционно-перфузионные отношения в легких и тем самым газообмен, улучшить функциональное состояние легких, в том числе и дыхательные функции, сократить продолжительность РП и лечения в ОР.

При лечении ОДН наряду с кинетической терапией необходимо помнить и о восстановительном лечении, которое включает разные активные и пассивные методы физио- и кинезотерапии. Восстановительное лечение должно проводиться у всех больных в ОР и начинаться как можно раньше (при отсутствии объективных противопоказаний) с пассивных методов, лечения положением и вертикализацией (особенно больных с неврологическим дефицитом) с постепенным переходом на активные методы (индивидуально, с учетом диагноза и состояния больного). Данные методики должны быть использованы и в условиях любого метода РП, пассивные или активные в зависимости от состояния больного. Включение в рутинную практику ОР этих простых и малозатратных терапевтических технологий позволит избежать развития многих легочных и внелегочных осложнений, сократить продолжительность РП, пребывания в ОР и материальные затраты на лечение.

Тромбозы и тромбоэмболические осложнения

Учитывая вышесказанное, данный контингент больных имеет самые высокие риски развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей и фатальных тромбоэмболических осложнений. Литературные данные и результаты наших исследований

показывают рост частоты развития ТГНВ в зависимости от продолжительности ИВЛ. Поэтому следует помнить о необходимости регулярного сонографического скрининга сосудов и соответствующем комплексе медикаментозной и немедикаментозной профилактики развития ТГНВ у больных с ОДН, особенно в условиях ИВЛ.

Многим больным, пострадавшим и раненым с ОДН, в условиях ИВЛ требуется седоаналгезия. Согласно современным представлениям предпочтительнее проводниковые методы обезболивания с максимально возможным ограничением наркотических анальгетиков и миоплегии, при необходимости управляемая медикаментозная седация с минимальным угнетением функции внешнего дыхания дексдором и кратковременное (не более 48 часов) применение нейромышечной блокады цисатракуриумом. Проведение медикаментозной седации должно быть строго по показаниям с постоянной оценкой необходимости ее продолжения. Реализация этой стратегии позволяет не только уменьшить частоту развития гнойно-септических осложнений, сократить продолжительность РП, но и снизить у данного контингента больных вероятность развития в последующем когнитивных расстройств.

В комплексной терапии ОДН должна быть рассмотрена и гипербарическая оксигенация, которая сама по себе не является средством лечения ОДН, но может быть специфическим патогенетическим способом воздействия на причины, вызвавшие развитие ОДН, либо непосредственно: острая тяжелая анемия, блокада кислородтранспортной функции гемоглобина (отравление метгемоглобинообразователями, СО, продуктами горения) либо опосредованно: некротизирующая инфекция, газовая гангрена, краш-травма, газовая/воздушная эмболия, вазоспазм при ЧМТ, САК, реперфузионный синдром после реваскуляризации и т. д. По нашим данным, при отсутствии специфических показаний ГБО может быть особенно эффективным на стадии разрешения ОДН, этапе отлучения от ИВЛ и при реабилитации.

Транспортировка больных в критических состояниях в настоящее время трансформируется из простой

перевозки в высокотехнологичный процесс, который позволяет приблизить специализированную реанимационную помощь к больному. Это особенно актуально при внутри- или межбольничной транспортировке больных с тяжелой ОДН, когда необходимо не только контролировать показатели витальных функций, но и обеспечить газообмен с использованием современных транспортных мониторов и респираторов. Результаты наших исследований показали значимый рост критических инцидентов кардиогемодинамики и газообмена при несоблюдении современных принципов транспортировки реанимационных больных. Это позволило научно обосновать необходимость организации выездных реанимационных бригад в крупных многопрофильных стационарах.

Важным фактором, обеспечивающим эффективность лечения тяжелой ОДН, является строгое выполнение комплекса мероприятий по противоинфекционной защите легких в условиях ИВЛ.

Рациональная антибактериальная и антифунгинальная терапия улучшает результаты лечения больных в ОР. При этом необходимо проводить мониторинг микробиологического пейзажа ОР, выполнять адекватную хирургическую санацию гнойно-септических очагов. Антибактериальная терапия должна быть назначена своевременно и адекватно состоянию больного, корректироваться в соответствии с микробиологическим профилем отделения с соблюдением принципов деэскалации и эскалации, контроля эффективности и своевременным прекращением. То же самое относится и к противогрибковым препаратам. Это особенно актуально для больных в условиях ИВЛ, когда продолжительность РП напрямую коррелирует с ростом частоты развития ВАП. Следует отметить, что летальность вследствие НП, ВАП и гнойно-септических осложнений (в ОР летальность при НП достигает 76 %, атрибутивная летальность при НП — 10–36 %) превосходит такую вследствие гипоксемии. Однако соблюдение простых, но принципиально необходимых правил асептики и антисептики позволит предотвратить развитие многочисленных легочных и внелегочных гнойно-септических

осложнений при существенных фармакоэкономических преимуществах. Обязательными являются: обработка рук медперсонала перед контактом с больным, использование спиртового антисептика при обработке рук (не обрабатывать руки пропитанными антисептиками салфетками и шариками), обработка рук медперсонала на всех этапах перед и после контакта с больным, обработка рук антисептиком при переходе от контаминированного к неконтаминированному участку тела больного и при контакте с рядом расположенным медицинским оборудованием, своевременное удаление всех инвазивных устройств, включение программы противоинфекционной защиты в приоритетные задачи финансирования клиники.

Необходимо использовать исключительно одноразовое оборудование для ИВЛ и ухода за дыхательными путями (ДП) больного, выполнять замену дыхательного контура по показаниям (загрязнение, разгерметизация, повреждение и т. д.), но не реже одного раза в 4–6 суток. Помнить, что использование бактериальных фильтров не снижает частоту развития ВАП. Своевременно удалять конденсат из дыхательного контура с обязательным использованием стерилизованной или пастеризованной воды в увлажнителе. Доказано преимущество использования тепловлагообменников перед тепловыми увлажнителями, термических или химических методов дезинфекции респираторного оборудования с тщательной очисткой оборудования перед стерилизацией.

Нельзя забывать об обязательном использовании стерильных перчаток при санации ТБД, применении исключительно стерильных и одноразовых систем для санации ТБД, закрытых аспирационных систем, особенно при длительной ИВЛ, использовании стерильных растворов для эндотрахеального применения и только индивидуальных компонентов для системы санации и резервуара для сбора секрета. Необходима ежедневная термическая дезинфекция системы для санации и резервуара для сбора секрета.

Доказано, что ограничение применения миорелаксантов и седативных препаратов, ИВЛ в положении ортостаза 30–45°, регулярное удаление секрета из надманжеточного пространства,

использование современных трахеостомических трубок с манжетками низкого давления (20–25 см вод. ст.), удаление секрета из ротоглотки и надманжеточного пространства непосредственно перед экстубацией и ранний перевод на энтеральное питание значимо снижают риски развития ВАП и других гнойно-септических осложнений.

Селективная деконтаминация кишечника, особенно у пострадавших с политравмой, изолированной ЧМТ, у больных с абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, после трансплантации печени (с оценкой по APACHE II 20–29 баллов), регулярная обработка ротовой полости антисептиками, а также ранняя мобилизация, вертикализация, побудительная спирометрия, глубокое дыхание, стимуляция откашливания и вибромассаж являются не менее эффективными доказанными методами профилактики гнойно-септических осложнений у больных в условиях ИВЛ.

Таким образом, при лечении больных с ОДН в условиях ИВЛ неоспоримым принципом является положение: *все, что контактирует с больным и верхними дыхательными путями больного, всегда должно быть стерильным, одноразовым, минимально достаточным или необходимым.*

В рамках комплексной противинфекционной защиты легких при РП нельзя забывать об эндобронхиальной антибиотикотерапии. ИА позволяет создавать высокую концентрацию антибиотиков непосредственно в очаге инфекции, дает возможность комбинировать ингаляционное и системное введение антибиотиков, снижает частоту развития трахеобронхита, НП, ВАП и сокращает продолжительность их лечения, уменьшает риски побочных эффектов антибиотиков, снижает риск развития антибиотикорезистентной флоры в ОР. Для ИА могут быть использованы колистин, тобрамицин, цефалоспорины, амфотерицин В, пентамидин и т. д. Для увеличения клинической эффективности ИА должны быть использованы современные ультразвуковые и mesh-небулайзеры с пьезоэффектом, которые позволяют достичь размера капель аэрозоля 2,1 мкм, при котором в легкие попадает до 70 % дозы лекарственного препарата.

Кроме необходимости адекватного увлажнения и согревания газовой смеси в условиях оксигенотерапии, НИВЛ, ИВЛ важным аспектом являются обеспечение проходимости верхних дыхательных путей и эффективная эвакуация мокроты. Эти меры являются одинаково необходимыми при ОДН различного генеза как в условиях спонтанного дыхания, так и при любом способе РП. Поэтому эти больные должны по показаниям системно и (или) эндотрахеально получать соответствующую медикаментозную терапию (бронходилататоры, муколитики, антибиотики и т. д.).

Важным этапом лечения ОДН является прекращение РП и отлучение от респиратора. Современные инвазивные и неинвазивные респираторные технологии позволяют аргументированно, эффективно и безопасно осуществлять этот процесс. Как было сказано выше, НИВЛ и ВПО позволяют сократить общую продолжительность РП и частоту реинтубаций. По нашим данным, ВПО является методом выбора при отлучении от респиратора трахеостомированных больных.

Следует помнить об основных критериях возможности начала снижения РП:

- отсутствие отечно-дислокационного синдрома головного мозга;
- отсутствие патологических ритмов дыхания;
- полное прекращение действия седативных препаратов;
- полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание;
- восстановление эффективного кашлевого рефлекса;
- стабильная кардиогемодинамика и отсутствие жизнеопасных нарушений ритма;
- отсутствие тяжелой гиповолемии;
- отсутствие выраженных электролитных и метаболических нарушений;
- отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции);
- полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время прекращения ИВЛ;
- температура менее 38 °C;
- уменьшение инфильтрации на рентгенограмме и (или) компьютерной томограмме легких;

- адекватная санация имеющихся и отсутствие новых гнойно-септических очагов;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 300 мм рт. ст.; PvO_2 более 35 мм рт. ст.;
- $\text{P}_{\text{тр.лик.}}$ менее 20 см вод. ст.;
- $\text{C}_{\text{стат.}}$ более 40 мл/см вод. ст.;
- R менее 10 мбар/л/с;
- индекс Тобина (f/Vt) менее 105;
- ЖЕЛ ≥ 15 мл/кг.

Результаты разных исследований показали, что среди вышеперечисленных наиболее значимыми критериями являются:

- уменьшение и (или) разрешение инфильтрации на рентгенограмме и (или) компьютерной томограмме легких;
- адекватная санация имеющихся и отсутствие новых гнойно-септических очагов;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 300 мм рт. ст.;
- индекс Тобина (f/Vt) менее 105.

Кроме перечисленных критериев в каждой конкретной клинической ситуации необходима интегральная клиническая оценка состояния больного, в том числе и с использованием стандартных оценочно-прогностических шкал (APACHE, SOFA, SAPS, Глазго, Мюррея и т. д.).

Особое внимание на этом этапе лечения ОДН требуют больные с трахеостомой. Процесс деканюляции следует начинать при восстановлении сознания, дыхания, при отсутствии нарушения разделительной функции гортани, локальных, региональных и системных осложнений. Процесс деканюляции должен выполняться поэтапно с постепенной пошаговой заменой трахеальных канюль с большего размера на меньший. Из ОР переводить таких пациентов целесообразно в отоларингологическое отделение под наблюдение ЛОР-врачом с эндоскопическим контролем за состоянием дыхательных путей до и после деканюляции в течение 2–3 недель и в последующие 2–3 месяца.

Принципиальным вопросом является реабилитация данного контингента больных как на этапе лечения в стационаре, так и после выписки из клиники. Результаты многих исследований доказывают необходимость проведения специальной респираторной реабилитации сразу после

выписки из стационара и в последующие 2–3 года, что значительно улучшает качество жизни этих больных.

Продолжаются дебаты относительно ведущих факторов, определяющих последующее качество жизни пациентов, перенесших тяжелую ОДН и после длительной ИВЛ. Нами были изучены отдаленные результаты лечения больных, перенесших ОРДС и длительную РП. Результаты наших исследований показали, что основными факторами, ухудшающими качество жизни больных после ОРДС и продолжительной ИВЛ (более 10 суток), являются:

- пневмофиброз;
- персистирующая легочная гипертензия;
- нарушения функций внешнего дыхания;
- мнестические расстройства.

По нашим данным, эти факторы не зависели от причины развития ОРДС, но были обусловлены:

- величиной ДО (более 11 мл/кг массы тела);
- $P_{тр.лик.}$ (более 40 см вод. ст.);
- продолжительностью контролируемой ИВЛ;
- продолжительностью медикаментозной седации и миоплегии.

Эти данные еще раз подтверждают актуальность постулатов концепции щадящей ИВЛ и необходимость комплексного лечения ОДН.

В нашей клинике уже много лет используется *междисциплинарный принцип лечения в ОР*, в том числе и больных, пострадавших и раненых с тяжелой ОДН. Не вызывает никаких сомнений необходимость привлечения специалистов различного профиля и преемственности на всех этапах лечения данного контингента больных. Реализовать эту концепцию возможно только в многопрофильном стационаре с использованием четких алгоритмов командного подхода к диагностике, лечению и реабилитации. Разработанные и внедренные в нашей клинике принципы комплексной профилактики, дифференциальной диагностики, дифференцированного и персонифицированного лечения командой разнопрофильных специалистов тяжелой ОДН и ОРДС

позволили за последние несколько лет сократить продолжительность ИВЛ на 4–7 суток, пребывание в ОР на 5–6 суток, общий койко-день на 10 суток, снизить частоту легочных осложнений на 31,9%, стоимость лечения одного больного на 130 тыс. рублей, летальность с 46,0% до 29,6%.

Заключение

Для улучшения результатов лечения тяжелой ОДН необходимо не только изучение клеточных и молекулярных механизмов ее патогенеза, внедрение в клиническую практику инновационных медицинских технологий, использование в рутинной практике существующих стандартов и протоколов лечения, но и применение комплексного, дифференциального, персонифицированного и междисциплинарного принципов на всех этапах пребывания больного в стационаре.

Для реализации этой концепции необходимо современное качественное базисное образование, непрерывное последипломное образование, организация обучения в симуляционных центрах, удаленные методы образования, практика в специализированных многопрофильных клиниках, постоянное самообразование.

Список литературы

1. Власенко А. В., Мороз В. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г., Булатов Н. Н., Смелая Т. В. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2009; VII (3): 5–14.
2. Власенко А. В., Мороз В. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г., Булатов Н. Н., Смелая Т. В. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2009; VII (4): 5–16.
3. А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев Информативность индекса оксигенации при диагностике острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2009; (1): 12–18.
4. А. В. Власенко, Д. П. Павлов, В. В. Кочергина, Д. А. Шестаков, А. К. Долгосарибу Новое в лечении острого респираторного дистресс-синдрома. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 2: 37–46.
5. А. В. Власенко, А. Г. Корякин, Е. А. Евдокимов Высокопоточная оксигенотерапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2017; № 29; т. 3: 15–26.
6. А. В. Власенко, В. Г. Алексеев, О. А. Розенберг, Е. А. Евдокимов, В. В. Кочергина Механизмы патогенеза, диагностика и лечение

острого респираторного дистресс-синдрома. Часть II. *Медицинский алфавит*. 2017; № 17; том 2: 10–21.

7. А. В. Власенко, А. М. Голубев, В. Г. Алексеев, Н. Н. Булатов, Е. А. Евдокимов Механизмы патогенеза, диагностика и лечение острого респираторного дистресс-синдрома. Часть I. *Медицинский алфавит*. 2017; № 5; том 1: 5–13.
8. А. В. Власенко, А. М. Голубев, В. Г. Алексеев, Н. Н. Булатов, Е. А. Евдокимов Механизмы патогенеза, диагностика и лечение ОРДС Часть I. *Медицинский алфавит*. 2017, № 1: 5–14.
9. А. В. Власенко, В. Г. Алексеев, О. А. Розенберг, Е. А. Евдокимов, В. В. Кочергина Механизмы патогенеза, диагностика и лечение ОРДС. Часть II. *Медицинский алфавит*. 2017, № 17 (314), С. 10–22.
10. Е. А. Евдокимов, Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, А. И. Ярошецкий, А. В. Власенко, Н. А. Карпун, А. Е. Шестапов. Респираторная поддержка больных вирусной пневмонией. *Медицинский алфавит*. 2015, Том 1: 14–19.
11. И. Н. Егорова, А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев Вентилятор-ассоциированная пневмония: профилактика, диагностика, лечение Современное состояние вопроса. *Общая реаниматология*. 2010; IV (1): 79–88.
12. Голубев А. М., Мороз В. В., Мещеряков Г. Н., Лысенко Д. В. Патогенез и морфология острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2005; I (5): 5–12.
13. О. Р. Добрушина, А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев, А. В. Шабунин, Д. А. Шестаков, А. К. Долгосарибу Анализ причин летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации многопрофильного стационара. *Общая реаниматология*. 2009; V: 31–36.
14. Кассиль В. Л., Власенко А. В., Лукьянченко А. Б., Тимошенко В. В., Тулеуова А. А., Суворов А. В. Последствия длительной искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 3: 11–16.
15. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Свиридов С. Н. Что такое острый респираторный дистресс-синдром: есть ли смысл в дискуссии? *Вест. интен. тер*, 2006; 4: 53–58.
16. Ледечева О. А. Морфологические изменения легких при терминальных состояниях в случаях смерти от эклампсии. *Арх. пат.* 1980; I: 33–38.
17. Р. Б. Мумладзе, И. Т. Васильев, А. В. Власенко, В. В. Кочергина, Д. А. Шестаков, С. А. Качурин Энтеральное и парэнтеральное питание больных в раннем послеоперационном периоде. *Анналы Хирургии*. 2008; (3): 69–76.
18. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. Москва, Медицина; 1979; 384 с.
19. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина, 1994; 256 с.
20. Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. I., Levine B. E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 1967; 2: 319–323.
21. Gattinoni L., Quintel M. How ARDS should be treated. *Critical Care*, 2016; 20: 86–92.
22. Howell M. D., Davis M. N., Management of ARDS in Adults. *JAMA*, 2018; 319 (7): 711–712.
23. Fan E., D. Brodie, Slutsky A. S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Advances in Diagnosis and Treatment*. *JAMA*, 2018; 319 (7): 698–710.
24. Quintel M., Tonetti T., Gattinoni L. Will all ARDS patients be receiving mechanical ventilation in 2035? We are not sure. *Intensive Care Medicine*, 2017; 43 (4): 573–574.
25. Bos L. D., Martin-Loeches I., Schultz M. G. ARDS: challenges in patient care and frontiers in research. *European Respiratory Review*, 2018; 27: 170–177.



multiFiltrate Ci-Ca

Путь к безопасной антикоагуляции цитратом

- Интегрированный модуль управления потоками цитрата и кальция
- Безопасная контролируемая антикоагуляция для пациентов с высоким риском кровотечений
- Встроенная в аппарат система управления балансом кальция
- Эффективный контроль кислотно-щелочного состояния
- Возможность проведения всего спектра детоксикационных процедур, включая процедуры у пациентов с массой тела от 2 кг
- Интерфейс с графическими подсказками и инструкциями для оператора



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Германия
Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191

Россия: ЗАО «Фрезениус СП» · 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел./факс (495) 789 6455

E-mail: represent.ru@fmc-ag.com, sales.ru@fmc-ag.com, marketing.ru@fmc-ag.com · Web: www.freseniusmedicalcare.ru

Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485

Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 355 5871 / 355 4369

Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623

Стратегия заместительной почечной терапии у пациентов с острым почечным повреждением в неотложной медицине

С. И. Рей

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

Strategies for renal replacement therapy in patients with acute kidney injury in intensive care unit

S.I. Rei

Hospital Research Institute for Emergency Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

Острое почечное повреждение у пациентов в критическом состоянии резко ухудшает прогноз заболевания, сопровождается значительной летальностью и неблагоприятными отдаленными исходами. В обзоре представлены современные рекомендации по использованию методов заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, заместительная почечная терапия, интермиттирующий гемодиализ, постоянная заместительная почечная терапия.

Summary

Acute kidney injury is a serious complication that occurs frequently in critically ill patients, and is associated with worse outcomes. The review is presented current recommendations for renal replacement therapy.

Key words: acute kidney injury, renal replacement therapy, intermittent haemodialysis, continuous renal replacement therapy.

Острое почечное повреждение (ОПП) продолжает оставаться одним из наиболее сложных проблем неотложной медицины, сопровождается значительной летальностью, нередко приводит к развитию хронической болезни почек и требует значительных финансовых затрат. Заболеваемость ОПП в общей популяции, по данным ряда авторов, составляет от 1810 до 11000 на миллион человек, и величина этого показателя неуклонно увеличивается из года в год [1, 2]. В крупном мета-анализе [3], включающем более 49 миллионов пациентов, выявлено, что частота развития ОПП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет 31,7 % с летальностью 33,1 %. У больных, которым проводилась заместительная почечная терапия (ЗПТ), летальность достигала 49,4 %. В многоцентровом исследовании AKI-EPI [4], проведенном в 97 ОРИТ 33 стран, выявлено, что ОПП развивается в 57,3 % случаев с летальностью 26,9 %, без ОПП — 7,2 %, достоверно чаще отмечалось развитие хронической болезни почек (ХБП) — 47,7 и 14,8 % соответственно. После выписки из стационара 13,8 % больных, перенесших

ОПП, потребовавшее ЗПТ, нуждались в программном гемодиализе, а через три года их число увеличивалось до 28,1 % [5]. Пациенты с ОПП имеют в 8,8 раза выше риск развития ХБП, в 3,1 раза выше риск прогрессирования почечной дисфункции до терминальной и в 2,0 раза выше риск смерти по сравнению с пациентами без ОПП [6, 7].

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) является основой лечения тяжелого ОПП. Эта область медицины на стыке интенсивной терапии и нефрологии претерпела значительные изменения за последние 20 лет, оказавшись в центре внимания новых технологических и клинических стратегий. ЗПТ все больше и больше используется в отделениях интенсивной терапии не только по почечным показаниям, но и в качестве поддерживающей терапии полиорганной дисфункции. В 2018 году опубликованы результаты сравнения двух крупных европейских эпидемиологических исследований в ОРИТ [8]: SOAP (2002), и ICON (2012). Выявлено, что частота развития ОПП в ОРИТ осталась без изменения и составила 18,3 и 18,5 % соответственно, увеличилась тяжесть состояния пациентов по шкале SAPS

II с 36,5 до 41,9 балла, вместе с тем применение методов ЗПТ достоверно выросло с 9,7 до 12,7 %. Летальность за 10 лет снизилась с 18,5 до 16,8 %, в том числе и у пациентов с ОПП — с 30,2 до 24,8 %.

Улучшению результатов лечения пациентов с ОПП способствовало пристальное внимание к этой проблеме международного медицинского сообщества. В 2000 году в Нью-Йорке под эгидой Американского общества нефрологов и Общества специалистов интенсивной терапии прошла I Международная конференция «Инициатива качества заместительной почечной терапии у больных ОПП» (ADQI) [9]. В 2018 году состоялась уже XX конференция ADQI, посвященная ОПП в сердечно-сосудистой хирургии [10]. В 2012 году были опубликованы рекомендации Международного комитета по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) [11]. Наряду с разработкой классификаций, рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ОПП значимое место принадлежит рекомендациям по улучшению качества ЗПТ,

выработке оптимальной стратегии, срокам начала, модальности, дозе и режимам антикоагуляции, основанных на принципах доказательной медицины.

Выбор метода заместительной почечной терапии

В настоящее время для лечения ОПП применяются четыре группы методов ЗПТ: интермиттирующие (прерывистые), постоянные (продолжительные), продленные (гибридные) и перитонеальный диализ. Номенклатура методов ЗПТ указана в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 804н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Особенностью интермиттирующих процедур ЗПТ является высокая скорость перфузии крови и диализата и небольшая длительность процедур (до 6 часов). Для проведения данных процедур необходимы аппарат «искусственная почка» и система водоподготовки, которая может быть мобильной на 2–3 аппарата (обычно используется в отделениях реанимации) и стационарной (используется в отделениях гемодиализа). Применяются следующие методы ЗПТ: гемодиализ (ИГД), гемодиализ интермиттирующий низкопоточный, гемодиализ интермиттирующий высокопоточный, гемодиализация, гемофильтрация крови, ультрафильтрация крови.

Особенностью постоянной (продолжительной) заместительной почечной терапии (ПЗПТ) является низкая скорость перфузии крови, диализата и (или) замещающего раствора и большая длительность процедур — до 24 часов в сутки. Для проведения ПЗПТ необходимы специальные аппараты, не требующие системы водоподготовки. Применяются процедуры: гемодиализ продолжительный, гемофильтрация крови продолжительная, гемодиализация крови продолжительная.

Продленные (гибридные) методы ЗПТ занимают промежуточное положение между интермиттирующими и постоянными. Их длительность обычно составляет 8–12 часов. Применяются следующие методы: гемодиализ интермиттирующий

продленный (продленный низкоэффективный диализ [SLED]), гемофильтрация крови продленная, ультрафильтрация крови продленная, гемодиализация продленная. Продленные методы могут выполняться как на АИП, так и на аппарате для ПЗПТ, концептуально и технологически совмещают преимущества продолжительных и интермиттирующих процедур ЗПТ. В связи со снижением скорости ультрафильтрации достигаются большая гемодинамическая стабильность, меньшая скорость элиминации растворенных веществ, что препятствует развитию дисэквилибриум-синдрома. Опубликованный в 2015 году мета-анализ [17], сравнивающий применение ежедневного SLED и ПЗПТ, обнаружил отсутствие достоверных различий в летальности, восстановлении почечной функции, удалении жидкости, длительности нахождения в ОРИТ.

Три мета-анализа не выявили достоверных отличий по показателям выживаемости, длительности госпитализации при сравнении ПЗПТ и ИГД [12, 13, 14]. Мета-анализ Nash D. M. и соавт. [15] при анализе ПЗПТ, ИГД и гибридных методик не выявил различий в летальности и восстановлении почечной функции. Необходимо отметить, что в кокрейновском мета-анализе [14] выявлены большая гемодинамическая стабильность ПЗПТ, меньшая потребность в вазопрессорной поддержке. При применении ПЗПТ отмечаются плавная коррекция нарушений внутрисосудистого объема, состава крови и тканевых жидкостей, меньшее влияние на величину внутричерепного давления, большая мобильность аппаратов. Недостатками ПЗПТ являются высокая стоимость проведения процедуры, более низкий клиренс уремических токсинов, применение более значимых доз антикоагулянтов в сравнении с ИГД, длительная иммобилизация пациентов. ИГД предпочтительнее для элиминации низкомолекулярных веществ, в случае коррекции критической гиперкалиемии, острых экзогенных отравлений [16].

Оценивая отдаленные результаты лечения ОПП, при сравнении ПЗПТ и ИГД [18] выявлено, что у пациентов,

получавших ИГД в качестве ЗПТ, чаще развивалась ХБП, требующая проведения программного гемодиализа. В опубликованной в 2016 году работе американских авторов [19] отмечены лучшее восстановление почечной функции на 90-й день при применении ПЗПТ (66,6% ИГД и 75,4% ПЗПТ; $p = 0,02$) и отсутствие достоверных отличий между методами на 365-й день (54,1 и 59,6% соответственно; $p = 0,17$).

При сравнении продолжительной гемофильтрации или гемодиализации или продолжительного гемодиализа необходимо отметить, что мета-анализ [20] не выявил улучшения выживаемости пациентов, потребности в ЗПТ. Не было обнаружено достоверных отличий между группами при сравнении тяжести органной дисфункции, вазопрессорной поддержки. Гемофильтрация и гемодиализация сопровождались более коротким временем жизни гемодиализа по сравнению с продолжительным гемодиализом (в среднем на 7,3 и 5,4 часа соответственно). Не было достоверных различий между группами по клиренсу низкомолекулярных веществ, в то же время при гемофильтрации достоверно выше клиренс среднемолекулярных веществ, таких как: ванкомицин (1,8 кДа) — на 18%, β_2 -микроглобулин (11,8 кДа) — на 94%, IL-1ra (16–18 кДа) — на 77%.

Таким образом, если ОПП не связано с системным воспалением, методом выбора режима ЗПТ может быть продолжительный гемодиализ, в то же время пациентам с ОПП на фоне сепсиса, септического шока, тяжелого острого панкреатита, ожогов, тяжелой сочетанной травмы, вероятно, показано применение продолжительной гемодиализации или гемофильтрации.

В ряде случаев при септическом шоке, тяжелом остром панкреатите, остром респираторном дистресс-синдроме, кардиохирургических вмешательствах, тяжелой сочетанной травме применение ЗПТ возможно на первой стадии ОПП по внепочечным показаниям для коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия,

Таблица
Показания к началу заместительной почечной терапии

Абсолютные показания к началу ЗПТ	
Категория	Характеристика
Гиперкалиемия	Более 6,5 ммоль/л и (или) изменения на ЭКГ
Выраженная гипергидратация	Резистентные отеки (особенно отек легких, головного мозга) у пациентов ОПП
Азотемия	Уровень мочевины в плазме выше 30 ммоль/л
Ацидоз	$\text{pH} \leq 7,15$
Олигоанурия	Диурез менее 200 мл за 12 часов или анурия
Уремические осложнения	Энцефалопатия, перикардит, нейро- и миопатия
Гипермагниемия	Более 4 ммоль/л и (или) анурия / отсутствие глубоких сухожильных рефлексов
Экзогенные отравления	Элиминация диализируемого яда
Тяжелое и (или) быстро прогрессирующее ОПП	III стадия ОПП
Относительные показания к началу ЗПТ	
II стадия ОПП у пациентов в критическом состоянии с полиорганной дисфункцией	

системного воспаления, гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции [21].

Применение продолжительных или продленных процедур ЗПТ возможно у гемодинамически нестабильных пациентов с ОПП, у больных с полиорганной дисфункцией, декомпенсированными нарушениями обмена веществ, требующими постоянного контроля над объемами жидкости и метаболизмом пациента. Необходимо использовать продолжительные или продленные процедуры ЗПТ у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга.

В случаях, когда на первый план выходит активизация пациентов, возможен адекватный контроль жидкости и метаболизма, нужно использовать интермиттирующие или продленные методы ЗПТ. Необходимо использовать методы ЗПТ, исходя из конкретной клинической ситуации, с возможностью смены метода или режимов по мере изменения состояния пациента и динамики почечного повреждения [11, 21, 22, 23].

Перитонеальный диализ (ПД) — метод ЗПТ, в основе которого лежит удаление из крови веществ в результате использования естественной полупроницаемой мембраны организма — брюшины. В брюшную полость вводится расчетное количество

диализирующего раствора определенного состава. Под действием диффузии и ультрафильтрации происходит транспорт воды и растворенных веществ из капилляров брюшины в брюшную полость, что и определяет течение диализа. ПД при ОПП применяется в основном в педиатрии и в регионах с ограниченным финансированием.

Показания к началу ЗПТ

Принимая решение о начале заместительной почечной терапии, клиницисту необходимо взвесить пользу и оценить возможные риски [24]:

- тяжесть ОПП и динамику состояния почечной функции, выявить олигоанурию, наличие осложнений, в первую очередь симптомы перегрузки жидкостью, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния, оценить вероятность восстановления почечной функции, наличие и стадию ХБП, постренальное ОПП, требующее в первую очередь выполнение урологических вмешательств;
- динамику заболевания, приведшего к ОПП, тяжесть органной (внепочечной) дисфункции, наличие дыхательной недостаточности, ИВЛ, динамику респираторного индекса, выраженность нарушений сердечно-сосудистой системы и коагуляционного статуса, возможность элиминации токсических веществ. Необходимо

четко представлять цели терапии и исходя из них, формировать программу лечения, выбирая метод и режимы ЗПТ;

- оценить риски ЗПТ, связанные с сосудистым доступом, нарушениями гемодинамики во время процедуры (гипотония, нарушения ритма сердца), катетер-ассоциированной инфекцией, потерей с процедурой аминокислот, микроэлементов, витаминов, лекарственных препаратов, длительной иммобилизацией, особенно при продолжительных методиках.

KDIGO предложены следующие рекомендации по срокам начала ЗПТ [11].

ЗПТ рекомендуется начинать немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и (или) электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. Решение о начале ЗПТ необходимо принимать не только на основании показателей мочевины и креатинина (SCr), но в большей мере на основании оценки динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом с учетом тяжести органной дисфункции, основного и сопутствующих заболеваний.

Существуют общепринятые показания к немедленному началу ЗПТ у пациентов с ОПП (см. табл.) [16, 22, 24, 25].

- Острая гиперкалиемия ($K \geq 6,5$ ммоль/л особенно при наличии изменений на ЭКГ) при отсутствии эффекта от консервативного лечения. ИГД эффективно устраняет гиперкалиемию. При применении ПЗПТ могут потребоваться первоначальное использование безкалиевых замещающих растворов и выполнение процедур продолжительного гемодиализа с высоким диализирующим потоком 50–60 мл/кг в час, однако необходимо мониторировать уровень калия в крови для предотвращения развития гипокалиемии.
- Выраженная гипергидратация (отек легких, отек головного мозга), возникающая в том числе и в результате избыточной инфузионной терапии, является одним из основных показаний для начала ЗПТ у пациентов в критическом состоянии [25].
- Азотемия с уровнем мочевины в плазме выше 30 ммоль/л. По данным ряда исследований [26], начало ЗПТ при более высоком уровне азота мочевины в крови сопровождалось неблагоприятным исходом.
- Метаболический ацидоз ($pH \leq 7,15$) — распространенное нарушение у пациентов с тяжелым ОПП, обычно поддается коррекции с помощью инфузионной терапии, но вместе с гиперкалиемией, олигоанурией может служить показанием для начала ЗПТ.
- Необструктивная олигоанурия (диурез менее 200 мл за 12 часов) или анурия может рассматриваться показанием для начала ЗПТ только после исключения постренальной ОПП, адекватной коррекции гиповолемии и (или) дегидратации, отсутствия эффекта от приема мочегонных препаратов, согревания пациента.
- Уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия, нейро- и миопатия).
- Гипермагниемия более 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов.
- Элиминация диализируемого яда при острых отравлениях барбитуратами, соединениями

тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, хинином и рядом других токсических веществ [27].

- Тяжелое и (или) быстро прогрессирующее ОПП (III стадия).
- Относительными показаниями к началу ЗПТ являются: предотвращение органных нарушений, поддержание водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, обеспечение восстановления функции почек; использование нутритивной поддержки без ограничения объема, коррекция системной воспалительной реакции, гиперкатаболизма, при септическом шоке, синдроме острого легочного повреждения. В этих ситуациях у пациентов с полиорганной дисфункцией начало ЗПТ возможно уже на II стадии ОПП [28].

Одними из основных нерешенных вопросов остаются сроки и показатели, на которые необходимо ориентироваться при начале ЗПТ. Теоретически более раннее начало ЗПТ должно препятствовать прогрессированию органных нарушений, связанных с почечной дисфункцией. В мета-анализе [29] отмечались лучшее восстановление почечной функции, снижение длительности пребывания в ОРИТ, снижение 28-дневной летальности.

В 2015 и 2016 годах опубликованы результаты трех больших исследований, посвященных срокам начала ЗПТ. В канадском исследовании в группе «раннего начала» [30] ЗПТ начинали проводить в течение 12 часов от момента развития II стадии ОПП (двукратное увеличение SCr, снижение диуреза менее 6 мл/кг за 12 часов, уровень NGAL выше 400 нг/мл.). Госпитальная летальность составила 33 % в группе «раннего начала» и 37 % — «позднего»; $p = 0,74$.

Улучшение выживаемости при «раннем начале ЗПТ» выявлено в РКИ, проведенном в Германии [31], 90-дневная летальность была 39,3 и 54,7 % соответственно. В третьем исследовании [32], группа «раннего начала» должна была включать пациентов с III стадией ОПП,

а «позднего» — с уровнем мочевины выше 40 ммоль/л, выраженной гипергидратацией, олигоурией более 72 часов. Тем не менее в обеих группах отмечались сходные средние показатели SCr — 287,3 и 282,8 мкмоль/л, олигоурия или анурия была у 65 и 62 % пациентов соответственно. Летальность в обеих группах также достоверно не отличалась и составила 48,5 и 49,0 %. В недавнем мета-анализе [33] при сравнении «ранней» и «поздней» групп отсутствовали достоверные отличия в летальности, но, анализируя уровень SCr перед началом ЗПТ в ряде групп, он достоверно не отличался и колебался от 150 до 654 мкмоль/л в «ранних» и от 159 до 920 мкмоль/л в «поздних», что показывает отсутствие четких общепризнанных критериев начала ЗПТ и довольно низкое методологическое качество исследования. Значения показателей, используемые в повседневной клинической практике для принятия решения о начале ЗПТ, представлены в работе Clark E. и соавт. [34]. Среди 119 пациентов, требовавших проведения ЗПТ, у 54 % был септический шок, уровень SCr составил 322 мкмоль/л, оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA — 13,4 балла, pH — 7,25, K^+ — 4,6 ммоль/л, у 64 % была диагностирована III стадия ОПП. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ и началом ЗПТ составляла одни сутки.

В 2018 году опубликованы результаты мета-анализа [35], в котором оценивалась прогностическая ценность биомаркеров для принятия решения о начале ЗПТ. Выявлено, что прогностическая значимость AUC (AUC — площадь под кривой при проведении ROC-анализа) для NGAL в моче составила 0,720; в крови — 0,755; цистатина С — 0,768; тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 и инсулиноподобного фактора роста-связывающего белка 7 — 0,857 по сравнению с SCr — 0,764. Авторы не рекомендуют рутинное использование биомаркеров для принятия решения о начале ЗПТ.

Еще одна работа, опубликованная в этом году [36], посвящена использованию фуросемид — стресс-теста для

выявления группы с тяжелым ОПП, требующим ЗПТ. Если в течение 2 часов после введения фуросемида в дозе 1 мг/кг диурез составлял более 200 мл, то в дальнейшем потребность в ЗПТ была 13,6%, а летальность — 34,1%, если меньше 200 — 86,4 и 60,2% соответственно.

От момента принятия решения о начале ЗПТ требуется некоторое время для катетеризации одной из центральных вен пациента диализным катетером, выполнения рентгенологического контроля органов грудной клетки после его установки, подготовки диализной аппаратуры к работе. По мнению экспертов ADQI, при правильной организации это время не должно быть больше 3 часов [16]. В случаях выполнения процедур ЗПТ по жизненным показаниям (гиперкалиемия с нарушением ритма, отек легких) время должно быть уменьшено.

Преддилюция или постдилюция

Во время выполнения процедур гемофильтрации или гемодиализа введение замещающих растворов возможно до (преддилюция) или после гемофильтра (постдилюция). При преддилюции снижается эффективность удаления низкомолекулярных веществ за счет уменьшения градиента концентрации в результате разведения крови, но несколько увеличивается удаление среднемолекулярных веществ [21]. Более низкая гемоконцентрация внутри гемофильтра снижает риск тромбообразования и удлиняет время его жизни. Применение постдилюции обеспечивает лучший клиренс креатинина и мочевины, так как в этом случае клиренс равен скорости удаления эффлюента [38].

Выбор дозы заместительной почечной терапии

Результаты двух крупных рандомизированных исследований не выявили достоверных различий в уровне летальности при использовании различных доз ЗПТ у пациентов с ОПП. Так, в исследовании Palevsky P. M. и соавт. [39] летальность в группе более интенсивной стратегии (ежедневный ИГД или

SLED, ПЗПТ с предписанной дозой 36,2 мл/кг в час) составила 53,6%, а в менее интенсивной группе (ИГД или SLED через день, доза ПЗПТ — 21,5 мл/кг в час) — 51,5%. Не было достоверных отличий в летальности и в исследовании RENAL при использовании доз 40 и 25 мл/кг в час [40]. Госпитальная летальность составила 44,7% в обеих группах. Несколько работ оценивали применение высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ). Так, у пациентов с септическим шоком и ОПП [41] не выявлено достоверных различий в 28-дневной летальности, тяжести органной дисфункции, улучшении гемодинамики при сравнении групп, которым проводилась ПЗПТ в дозе 70 и 35 мл/кг в час. Летальность составила 37,9 и 40,8% соответственно. В 2014 году опубликованы данные мета-анализа [42], показавшего, что применение ВОГФ не улучшало выживаемость пациентов с сепсисом и ОПП, не было достоверных отличий в восстановлении почечной функции. В 2015 году опубликованы результаты использования ВОГФ у пациентов с кардиогенным шоком [43]. В группах с ПЗПТ в дозе 80 и 35 мл/кг в час не отмечалось различий в 30-дневной летальности (36% в обеих группах), частоте и сроках восстановления почечной функции.

Таким образом, необходимо использовать режимы ЗПТ, обеспечивающие коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного балансов, метаболического статуса, которые будут отвечать нуждам пациентов. Для ИГД или продленных методов ЗПТ рекомендуется минимальная доза $Kt/V = 1,2$ за процедуру (за исключением вводных процедур) или процент снижения мочевины более 60%, $Kt/V = 3,9$ в неделю.

При использовании ПЗПТ, отсутствии гиперкатаболизма нужно применять минимальную достигнутую суточную дозу 20–25 мл/кг в час эффлюента, для чего на практике необходимо назначение большей дозы [11, 22]. При уменьшении времени процедуры (выполнение манипуляций, инструментальных исследований, оперативных вмешательств)

доза должна быть пересчитана. Доза ПЗПТ может быть увеличена при необходимости коррекции метаболизма, кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного балансов, которая будет отвечать потребностям конкретного пациента.

Когда прекращать заместительную почечную терапию

ЗПТ необходимо прекращать, если она более не требуется или когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента, или ЗПТ более не согласуется с целями терапии. Ряд исследований показали, что наиболее достоверным фактором успешного прекращения ЗПТ является темп диуреза [44]. Диурез более 400 мл/сут. является обоснованным пороговым значением, приводящим к правильному принятию решения у 79% пациентов. Прекращение ЗПТ возможно, когда измеренный клиренс SCr превышает 20 мл/мин., и не всегда оправданно в диапазоне 12–20 мл/мин. Не рекомендуется использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ [39].

Заключение

ОПП у пациентов в критическом состоянии резко утяжеляет прогноз заболевания, сопровождается значительной летальностью и неблагоприятными отдаленными исходами. Применение международных рекомендаций, в том числе по применению методов ЗПТ, способствовало снижению летальности. В то же время остаются ряд нерешенных вопросов, касающихся оптимальных сроков и критериев начала ЗПТ в интенсивной терапии.

Список литературы

1. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M., Warnock D.G. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients // *Am J Nephrol.* — 2012. — Vol. 35, N. 4. — P. 349–355.
2. Brown J.R., Rezaee M.E., Marshall E.J., Matheny M.E. Hospital Mortality in the United States following Acute Kidney Injury // *Biomed Res Int.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 4278579.

3. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. World incidence of AKI: a meta-analysis // *Clin J Am Soc Nephrol.*— 2013.— Vol. 8, N. 9.— P. 1482–1493.
4. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // *Intensive Care Med.*— 2015.— Vol. 41, N. 5.— P. 1411–1423.
5. De Corte W., Dhondt A., Vanholder R. et al. Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: a prospective cohort study // *Crit Care.*— 2016.— Vol. 20, N. 1.— P. 256.
6. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Kidney Int.*— 2012.— Vol. 81, N. 5.— P. 442–448.
7. Harel Z., Wald R., Bargman J.M. et al. Nephrologists follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors // *Kidney Int.*— 2013.— Vol. 83, N. 5.— P. 901–908.
8. Vincent J.L., Lefrant J.Y., Kottis K. et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP) // *Intensive Care Med.*— 2018.— Vol. 44, N. 3.— P. 337–344.
9. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit Care.*— 2004.— Vol. 8, N. 4.— P. R204–212.
10. Nadim M.K., Forni L.G., Bihorac A. et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group // *J Am Heart Assoc.*— 2018.— Vol. 7, N. 11.— P. e008834.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int.*— 2012.— Vol. 2, N. 1 (Suppl.)— 138 p.
12. Bagshaw S.M., Berthiaume L.R., Delaney A., Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis // *Crit Care Med.*— 2008.— Vol. 36, N. 2.— P. 610–617.
13. Ghahramani N., Shadrou S., Hollenbeak C. A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure // *Nephrology (Carlton).*— 2008.— Vol. 13, N. 7.— P. 570–578.
14. Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M., Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults // *Cochrane Database Syst Rev.*— 2007.— N. 3.— P. CD003773.
15. Nash D.M., Przech S., Wald R., O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit // *J Crit Care.*— 2017.— N. 41.— P. 138–144.
16. Ostermann M., Joannidis M., Pani A. et al. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy // *Blood Purif.*— 2016.— Vol. 42, N. 3.— P. 224–237.
17. Zhang L., Yang J., Eastwood G.M. et al. Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis // *Am J Kidney Dis.*— 2015.— Vol. 66, N. 2.— P. 322–330.
18. Schneider A.G., Bellomo R., Bagshaw S.M. et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.*— 2013.— Vol. 39, N. 6.— P. 987–997.
19. Liang K.V., Sileanu F.E., Clermont G. et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge // *Clin J Am Soc Nephrol.*— 2016.— Vol. 11, N. 1.— P. 30–38.
20. Friedrich J.O., Wald R., Bagshaw S.M. et al. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis // *Critical Care.*— 2012.— Vol. 16, N. 4.— P. R146.
21. Ronco C., Ricci Z., De Backer D. et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus // *Crit Care.*— 2015.— N. 19.— P. 146.
22. Annigeri R.A., Ostermann M., Tolwani A. et al. Renal Support for Acute Kidney Injury in the Developing World // *Kidney Int Rep.*— 2017.— Vol. 2.— P. 559–578.
23. Ko S.B., Choi H.A., Gilmore E. et al. Pearls & Oysters: the effects of renal replacement therapy on cerebral autoregulation // *Neurology.*— 2012.— Vol. 78, N. 6.— P. e36–e38.
24. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Gibney R.T., Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients // *Crit Care.*— 2009.— Vol. 13, N. 6.— P. 317.
25. Bagshaw S.M., Wald R. Indications and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy Application // *Contrib Nephrol.*— 2018.— Vol. 194.— P. 25–37.
26. Gibney N., Hoste E., Burdman E.A. et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions // *Clin J Am Soc Nephrol.*— 2008.— Vol. 3, N. 3.— P. 876–880.
27. Joannidis M., Forni L.G. Clinical review: timing of renal replacement therapy // *Crit Care.*— 2011.— Vol. 15, N. 3.— P. 223.
28. Wilson F.P., Yang W., Machado C.A. et al. Dialysis versus Nondialysis in Patients with AKI: A Propensity-Matched Cohort Study // *Clin J Am Soc Nephrol.*— 2014.— Vol. 9, N. 4.— P. 673–681.
29. Karvellas C.J., Farhat M.R., Sajjad I. et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Critical Care.*— 2011.— Vol. 15, N. 1.— P. R72.
30. Wald R., Adhikari N.K., Smith O.M. et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury // *Kidney Int.*— 2015.— Vol. 88, N. 4.— P. 897–904.
31. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial // *JAMA.*— 2016.— Vol. 315, N. 20.— P. 2190–2199.
32. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit // *N Engl J Med.*— 2016.— Vol. 375, N. 2.— P. 122–133.
33. Yang X.M., Tu G.W., Zheng J.L. et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Nephrol.*— 2017.— Vol. 18, N. 1.— P. 264.
34. Clark E., Wald R., Levin A. et al. Timing the initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in Canadian intensive care units: a multicentre observational study // *Can J Anaesth.*— 2012.— Vol. 59, N. 9.— P. 861–870.
35. Klein S.J., Brandtner A.K., Lehner G.F. et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.*— 2018.— Vol. 44, N. 3.— P. 323–336.
36. Lumlertgul N., Peerapornratana S., Trakarnvanich T. et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial) // *Crit Care.*— 2018.— Vol. 22, N. 1.— P. 101.
37. Teixeira C., Garzotto F., Piccinni P. et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury // *Crit Care.*— 2013.— Vol. 17, N. 1.— P. R14.
38. Ricci Z., Ronco C. Pre- versus post-dilution CVVH // *Blood Purif.*— 2005.— Vol. 23, N. 4.— P. 338.
39. Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z. et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N Engl J Med.*— 2008.— Vol. 359, N. 1.— P. 7–20.
40. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // *N Engl J Med.*— 2009.— Vol. 361, N. 17.— P. 1627–1638.
41. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P. et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial // *Intensive Care Med.*— 2013.— Vol. 39, N. 9.— P. 1535–1546.
42. Clark E., Molnar A.O., Joannes-Boyau O. et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.*— 2014.— Vol. 18, N. 1.— P. R7.
43. Combes A., Bréchet N., Amour J. et al. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study // *Am J Respir Crit Care Med.*— 2015.— Vol. 192, N. 10.— P. 1179–1190.
44. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H. et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study // *Crit Care Med.*— 2009.— Vol. 37, N. 9.— P. 2576–2582.



Современные возможности экстракорпорального лечения сепсиса. Обзор

С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,
Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского»,
г. Москва

Current extracorporeal management in sepsis care: a review

S. E. Khoroshilov, A. V. Nikulin

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Lytkino, Moscow Region; V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow; Russia

Резюме

Статья посвящена различным аспектам экстракорпоральной детоксикации — динамично развивающейся области медицины, которая предполагает активное применение аппаратных технологий. Сфера их приложения постоянно расширяется, что связано с получением новой информации о механизмах развития заболеваний, в том числе сепсиса, совершенствованием технологии производства полупроницаемых мембран, получением новых сорбционных материалов с уникальной структурой сорбционной матрицы и пр. Обсуждаются достижения фундаментальной иммунологии — расшифровка структуры сотен медиаторов воспаления, досконально изучен механизм межклеточной передачи информации при иммунных реакциях.

Ключевые слова: экстракорпоральная детоксикация, сепсис, эндотоксин, гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция.

Summary

The article is devoted to various aspects of extracorporeal detoxification — dynamically developing field of medicine, which involves the active use of hardware technologies. The scope of their application is constantly expanding, what is associated with obtaining new information about the mechanisms of disease development, including sepsis, improvement of production technology of semi-permeable membranes, obtaining new sorption materials with a unique structure of the sorption matrix etc. Discusses the advances in basic immunology — deciphering the structure of hundreds of inflammatory mediators, the mechanism of intercellular information transfer in immune reactions has been thoroughly studied.

Key words: extracorporeal therapy, sepsis, endotoxin removal, hemodialysis, CRRT; hemoabsorption.

Сепсис — понятие мультидисциплинарное. У инфекциониста и реаниматолога, хирурга и патоморфолога смысловое наполнение термина «сепсис» будет различаться. Попытки дать определение сепсису и установить его причину продолжают с древности, и до сих пор отсутствует ясность в вопросах патогенеза и прогнозирования исходов в конкретных клинических ситуациях. Понятие сепсиса по-разному трактуют не только представители различных научных школ, но нередко специалисты, работающие в разных отделениях одного и того же медицинского стационара. Постановка диагноза часто идет методом доминантной аналогии, базирующемся на личном опыте конкретного врача. Отсюда проистекает высокий риск диагностических ошибок.

Попытка унификации понятийного аппарата и введение стартовых протоколов лечения была предпринята на согласительной Международной конференции пульмонологов и специалистов

по интенсивной терапии в августе 1991 года в Нортбруке. В решениях конференции получила отражение согласованная трактовка понятий при системном воспалительном ответе, сепсисе, тяжелом сепсисе, септическом шоке как различных фазах генерализованной формы инфекции. Было согласовано также отношение к бактериемии, как необлигатному критерию сепсиса, и представление о полиорганной недостаточности, характеризующей фазу тяжелого сепсиса. Принятая на согласительной конференции классификация сепсиса делает акцент на его быструю диагностику и незамедлительное принятие лечебной тактики. Алгоритм диагностики регулярно дополняется и пересматривается на очередных согласительных конференциях [1]. Однако повышение специфичности критериев неизбежно сопряжено с промедлением в распознавании сепсиса и затягиванием диагностического поиска, когда время теряется на сложные и не всегда доступные

лабораторные исследования (например, определение прокальцитонина, пресепсина, газового состава крови).

От правильного диагноза — к правильному лечению, в арсенале которого эфферентные методы играют весомую роль

При критических состояниях происходит прорыв естественных гистогематических барьеров, что приводит к контаминации внутренней среды — проникновению чужеродного биологического материала. Проверку на прочность в конце концов не выдерживают забарьерные лимфоидные структуры, в норме выполняющие надзорную функцию: после фазы гиперактивации иммунной системы наступает иммунопаралич, развиваются тяжелые инфекционные осложнения, приводящие к практически необратимой полиорганной недостаточности. В ответ на внедрение чужеродного антигена эффекторы палеоиммунитета выделяют особые регуляторные белки — цитокины. Секретция цитокинов

является первым ответом иммунной системы на внедрение «чужого», который запускает целую серию реакций и преследует несколько целей [2]:

1. расширение зоны клеточной активации палеоиммунитета с вовлечением в сферу защитной реакции других клеток — эпителиальных, дендритных, эндотелиальных и др.;
2. миграция микрофагов из кровотока в очаг воспаления (поли-нуклеарная стадия воспаления по И. И. Мечникову). Микрофаги, или полиморфно-клеточные лейкоциты, являются мобильными клетками, определяют «аварийное» реагирование в ответ на внедрение инфекционного агента. Они высокочувствительны к хемоаттрактантам и быстро потребляются при ликвидации первичного очага — клетки «одноразового использования».
3. дифференциация макрофагов из моноцитов (моноклеарная стадия воспаления по И. И. Мечникову). Макрофаги — менее мобильные, зато долгоживущие клетки «медленного реагирования». Они синтезируют и секретируют нейтральные протеазы: эластазу, коллагеназу, активатор плазминогена, разрушающие внеклеточные коллагеновые и эластиновые волокна соединительной ткани. Макрофаги — главные клетки, участвующие в растворении и удалении из очага воспаления поврежденной соединительной ткани, что необходимо для последующей реконструкции тканей и перехода воспаления в фибробластическую стадию по И. И. Мечникову [3].

Прекращение действия повреждающего агента сопровождается затуханием воспалительного ответа и полным устранением всех последствий воспалительных реакций. Наступает разрешение воспаления, что является благоприятным исходом альтерации. Это означает прекращение образования цитокинов, исчезновение их из зоны повреждения, прекращение миграции лейкоцитов, восстановление сосудистой проницаемости, удаление

жидкости, белков, продуктов распада микробов и собственных клеток, в том числе нейтрофилов и макрофагов. Исчезновение медиаторов обусловлено спонтанной диффузией из очага воспаления и ферментативной инактивацией, причем система инактивации формируется в ходе самого воспаления [4].

Что происходит, когда гибнет большое количество собственных клеток, когда повреждающий стимул оказывается запредельной интенсивности, микробная нагрузка — колоссальной, а генетически запрограммированный ответ иммунитета — избыточным? Синтез цитокинов приобретает неуправляемый характер, и в кровоток поступает все возрастающее количество медиаторов воспаления. Воспалительный процесс выходит за пределы первичного очага, оказывая отдаленные эффекты. Развивается так называемый системный воспалительный ответ с исходом в полиорганную недостаточность, клинические проявления которой составляют современное содержание понятия «сепсис» [5].

Цитокины значительно различаются по строению, биологической активности и химической структуре. Определение молекулярной структуры всех веществ, опосредующих системный воспалительный ответ, в клинических реалиях невыполнимо и навряд ли необходимо. Однако цитокины обладают рядом общих свойств, характерных для большинства из них. Это молекулярная масса и растворимость в липидах. Размер молекул большинства цитокинов попадает в группу веществ под собирательным названием «средние молекулы». Впервые вещества средней молекулярной массы (СММ) были обнаружены в крови уреми-ческих больных на заре эпохи хронического гемодиализа в середине прошлого века. Продуценты цитокинов — клетки крови — являются обитателями внутрисосудистого сектора, а свои функции реализуют на территории интерстициального сектора. Сосудистая стенка для веществ СММ не представляет преграды в отличие от цитоплазматических мембран. Таким образом, общее

свойство веществ СММ, в том числе цитокинов, — объем распределения, равный объему внеклеточной жидкости организма. Второй физико-химической характеристикой цитокинов является водорастворимость. Растворенные в плазме вещества подвергаются фильтрации в почечных клубочках в отличие от жирорастворимых веществ, биотрансформация которых осуществляется в печени. Гломерулярная фильтрация неизбирательна — в первичной моче оказываются все водорастворимые вещества с молекулярной массой менее 50–60 кДа, в том числе цитокины. Почки, как весьма зависимый от системной перфузии орган, утрачивают свою функцию при сепсисе раньше остальных паренхиматозных органов. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) — важный маркер глобальной гипоперфузии, красноречиво свидетельствующий о неблагоприятном течении сепсиса. Поэтому при септической ОПН гемофильтрация закономерно заняла свое место, как метод замещения и (или) дополнения почечного клиренса цитокинов. Технологические пределы гемофильтрации определяются размероселективностью пор и толщиной мембраны гемофильтра, а также доступным кровотоком в экстракорпоральном контуре. Верхней границей проницаемости мембраны являются 50–60 кДа, то есть размер молекул легкой фракции альбумина. Существенные потери белка могут наблюдаться даже при малом объеме замещения фильтруемой жидкости. Тем самым достижение верхней границы мембранной проницаемости уже не увеличивает эффективность детоксикации, но может значимо снижать безопасность лечения за счет потери крупномолекулярных соединений.

Максимальной эффективностью в лечении септической ОПН обладает гемодиализ. В основе гемодиализа лежит сложный физико-химический процесс трансмембранного переноса в системе «пористая полимерная перегородка — жидкая коллоидная среда». Движущей силой разделения является градиент концентрации растворенных веществ в диализируемой

крови и диализирующей жидкости. [6]. Эффективная сортировка диффундирующих компонентов определяется молекулярным размером растворенных веществ и характеристиками мембраны — размером и количеством пор, ее толщиной и общей площадью [7]. Движущей силой диффузионного массопереноса является концентрационный градиент по обе стороны мембраны, которая не обладает избирательностью по отношению к переносимым молекулам, но ее пропускная способность ограничена размерами пор и толщиной. В свою очередь, громоздкие, неповоротливые молекулы массой 10–50 кДа с трудом преодолевают препятствие толщиной около 100 мкм. Увеличение размера пор небезопасно. Превышение диаметра пор 55–60 кДа приведет к неминуемой утечке коллоидных соединений плазмы, прежде всего альбумина, что является серьезным осложнением при использовании высоких потоков. Современные синтетические мембраны обладают малой толщиной, и точка отсечки проходит по нижней границе белковой массы, что в совокупности создает условия для трансмембранного перемещения молекул средней массы путем диффузии. Тем самым вещества среднемолекулярного диапазона масс становятся доступными для диффузии, и в распоряжении реаниматолога появляется очень мощное средство повышения клиренса средних молекул — регуляция расхода диализирующего раствора. Рост отношения кровотоков / диализирующий раствор увеличивает элиминацию низкомолекулярных веществ на стандартном гемофилт্রে, а среднемолекулярный клиренс обеспечивается конвекционной составляющей.

До недавнего времени сосудистый доступ оставался серьезным лимитирующим фактором детоксикации: объем замещения напрямую зависел от возможности предоставить необходимый минутный кровоток [8]. Катетеры для кратковременного вено-венозного доступа, обладающие оптимальной геометрией просветов и максимальным диаметром, не могут обеспечить эффективный кровоток, превышающий 250 мл/мин. без роста

рециркуляции в сосудистом доступе. Высокого клиренса по веществам СММ удалось достичь нетривиальным путем. Были синтезированы тонкие полисульфоновые мембраны с увеличенным размером пор, тем самым уменьшилась дистанция трансмембранного пробега молекул и коэффициент диффузии для веществ СММ увеличился. Диализаторы на сверхпроницаемых (high cut-off) мембранах обеспечили диффузионный массоперенос средних молекул, сопоставимый с конвекционным, при существенно меньшем кровотоке и без ущерба для прочности мембраны на разрыв. В этом случае клиренс веществ, перенос которых подчиняется закону диффузии, регулируется очень простой и безопасной опцией — потоком диализирующего раствора. Максимально возможный клиренс по средним молекулам для high cut-off — диализаторов достигим лишь на стационарных аппаратах «искусственная почка» с системой водоподготовки для обеспечения диализирующего потока, который в идеале должен двукратно превышать кровоток, что невыполнимо на мобильных аппаратах для ЗПТ с гравиметрическим контролем ультрафильтрации. Проведение гемодиализа на сверхпроницаемых мембранах приводит к снижению цитокинемии при септическом шоке [9], а также уменьшает трехдневную летальность

Таблица 1
Молекулярная масса веществ эффлюента, получаемого при гемодиализации (выражена в Da)

Калий — 19	Аминокислоты — 110 (в среднем)
Мочевина — 60	Норадреналина гидротартрат — 333
Гистамин — 111	Нуклеотиды — 345 (в среднем)
Креатинин — 113	Имипенем — 317
Ацетилхолин — 163	Циластатин — 358
Миоглобин — 17200	Серотонин, витамин С — 176
Интерлейкин-8 — 8800	Сулбактам — 233
Интерлейкин-4 — 19 × 103	Пиперацillin — 518
Интерлейкин-6 — 21 × 103	Тазобактам — 300
Прокальцитонин — 14500	Линезолид — 337
Фактор некроза опухоли α — 17400	Эртапенем — 498
Свободные легкие цепи κ — 23 × 103	Глюкоза — 180
Свободные легкие цепи λ — 45 × 103	Инсулин — 5808
Панкреатическая α-амилаза — 54 × 103	Гелофузин 23200 (в среднем)

при сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности [10].

Таким образом, свойства мембраны современных гемофилтров и диализаторов позволяют полноценно замещать фильтрационную функцию почек и даже превосходить ее по объему фильтрации. Получаемый эффлюент по своему составу сопоставим с первичной мочой и содержит эндогенные вещества, которые в норме реабсорбируются или ресинтезируются почками. Помимо этого, теряются вводимые медикаменты (табл. 1).

Попыткой предотвратить нежелательные потери явилась модификация гемодиализации, при которой производится регенерация ультрафильтрата на ионообменном сорбенте в закрытом контуре с последующей инфузией очищенной жидкости в качестве субституата [11, 12]. При гемодиализации с эндогенной реинфузией гарантированы стерильность, апиrogenность и биосовместимость замещающего раствора, и она хорошо переносится больными, склонными к интрадиализной гипотензии или имеющими выраженные расстройства нутритивного статуса. Сообщений о его применении у септических больных нам найти не удалось. Полноценное замещение реабсорбции для предотвращения потерь растворенных веществ является задачей далекого будущего и пока не ушло дальше

экспериментальных моделей биоискусственной почки [13, 14]. Ежедневные метаболический мониторинг и контроль плазменной концентрации ключевых медикаментов (например, противомикробных средств, антиконвульсантов, гормонов) позволяют корректировать дозы препаратов [15] и нутритивной поддержки. Хуже обстоит дело с потерей сигнальных молекул — гормоноидов, нейропептидов, ростовых факторов и пр., которые управляют вегетативными реакциями организма, регулируя температуру тела, дыхание, артериальное давление, мышечный тонус. При гемофильтрации с высокими объемами замещения или гемодиализе на сверхпроницаемых мембранах создается утечка биологически активных соединений, которые опосредуют дистантную передачу информации гуморальным путем и создают индивидуальный, неповторимый молекулярный профиль организма в конкретный момент времени. Ни оценить, ни возместить подобные потери не представляется возможным, что составляет серьезную и далекую от решения проблему эфферентной медицины.

Цитокиновая теория не является безупречной, но она позволяет удовлетворительно объяснить клиническую эффективность диализно-фильтрационных технологий при сепсисе. Гемофильтрация по так называемым внепочечным показаниям применяется в клинической практике с начала 90-х годов истекшего века. Прошло более 20 лет с тех пор, как идеолог продленного модуса гемофильтрации R. Bellomo подтвердил сначала экспериментальным путем, а потом и в клинической практике конвекционное удаление медиаторов воспаления при сепсисе. По мнению R. Bellomo, гемофильтрация может способствовать устранению или уменьшению проявлений полиорганной недостаточности при сепсисе, преимущественно при развитии ОПН [16]. Автор справедливо полагал, что модификация полупроницаемой мембраны позволит в недалеком будущем решить проблему удаления веществ СММ, к каковым относятся цитокины. Технология мембраностроения и диализной продукции

шагнула далеко вперед [17], наступила эра SSC, и в международных клинических рекомендациях инициативной группы «За выживание при сепсисе» обозначилась позиция не самого высокого уровня доказательности (2B) о том, что гемофильтрация в продленном режиме не дает преимуществ перед интермиттирующим гемодиализом [18]. Пора ли ставить точку в истории внепочечных показаний к гемофильтрации при сепсисе? Огромное количество научных сообщений и колоссальный опыт, накопленный лечебными учреждениями по всему миру, в том числе и отечественными, говорит об обратном. Не доказано — не значит бесполезно. Каждый больной, переживающий критическое состояние, уникален, и это накладывает существенное ограничение на рандомизацию этих больных и применимость статистического аппарата в реаниматологии. Поэтому экспертное мнение или клинический опыт признанного авторитета (уровень доказательности 5) зачастую являются определяющими в принятии решения при лечении септических больных.

Попробуем обозначить слабые места в тактике применения эфферентных методов.

Позднее начало детоксикации, когда патофизиологический субстрат уже потерял актуальность. Например, циркулирующий эндотоксин, запустив цитокиновый каскад, утилизируется антиэндотоксиновыми системами, поэтому применение селективной гемосорбции будет бессмысленно. При развитии полиорганной недостаточности, когда токсикокинетическая фаза эндогенной интоксикации переходит в соматическую, элиминация медиаторов воспаления уже не способна значимо изменить исход заболевания.

Подмена этиотропного лечения детоксикацией. Несомненно, что лечение сепсиса требует обязательной санации первичного очага инфекции с оптимальной противомикробной химиотерапией.

Неверно выбранная модальность лечения и неадекватно подобранные технические параметры по причине низкой осведомленности об аппаратной составляющей лечения или недооценке значимости лечебных параметров. Например, применение сверхпроницаемого диализатора в малопоточном режиме не даст достаточного диффузионного клиренса по средномолекулярным соединениям и не устранил цитокинемию.

Отсутствие информации о текущем иммунном статусе организма. Сепсис — циклический процесс, при котором после гиперактивации иммунной системы наступает фаза компенсаторного противовоспалительного ответа [19]. Подобная смена фаз или их комбинация может наблюдаться неоднократно у одного больного. В фазе угнетения иммунного ответа элиминация про- и противовоспалительных медиаторов, скорее всего, окажет малопрогнозируемый эффект.

Переоценка роли цитокинемии. Основные события разворачиваются *in situ*, и сепсис протекает по варианту диссеминированного локального воспаления в тканях. Воздействие через кровь не достигает тканевого уровня [20].

Расширительное толкование показаний к детоксикации на основании отдельных симптомов, например, лихорадки, или изолированного повышения концентрации прокальцитонина в крови. С другой стороны, резистентную к антипиретикам или физическими методами охлаждения гипертермию у больных высокого сердечно-сосудистого риска (постинфарктный кардиосклероз, ранние сроки после кардиохирургического вмешательства) можно рассматривать как относительное показание к детоксикации и охлаждению крови через экстракорпоральный контур. Тем самым теплотерия из побочного явления становится лечебным.

Конверсия осложнения в показание возможна и для такого традиционного критерия безопасности, как трансмембранная потеря белка. При

гаммапатиях в крови накапливается избыток парапротеинов, синтезируемый моноклоновыми плазмócитами. Болезнь Бенс-Джонса характеризуется гиперпродукцией легких цепей иммуноглобулинов, которые беспрепятственно фильтруются в почечных клубочках. Реабсорбция свободных легких цепей приводит к повреждению канальцевого эпителия нефронов, образованию цилиндров с последующей обструкцией просвета канальцев и развитию почечной недостаточности. Поражение почек — наиболее частое висцеральное проявление (50–90 %) при множественной миеломе и одна из основных причин сокращения продолжительности жизни больных. Плазмаферез традиционно применяется для удаления парапротеинов. Когда развивается диализзависимая почечная недостаточность, диффузионное удаление легких цепей в ходе сверхпроницаемого гемодиализа потенцирует лечебный эффект плазмафереза и способствует восстановлению почечной функции [21, 22, 23].

Ограничение детоксикации одним методом. Выбор метода детоксикации определяется молекулярным профилем интоксикации, которая при сепсисе носит многокомпонентный характер и зависит от фазы септического процесса. На начальных этапах сепсиса устранение пускового фактора может предотвратить дальнейший каскад медиаторных реакций. Бактериальный эндотоксин — один из самых мощных триггеров патогенетической цепи системного воспалительного ответа, освобождающийся при разрушении клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. По химической структуре эндотоксин является липополисахаридом, обладающим амфифильными свойствами. Диапазон молекулярной массы липополисахарида варьирует в широких пределах от 2,5 до 70,0 кДа за счет варибельной длины О-цепи. При массивной эндотоксинемии нарушается кровоток в микрососудах и развивается гипоперфузия тканей, составляя клинические проявления септического шока и ранней полиорганной недостаточности.

Прервать патогенетическую цепочку на этапе эндотоксинемии возможно путем селективной элиминации липополисахарида из кровотока путем гемосорбции — физико-химического процесса извлечения из крови вещества за счет комплементарного взаимодействия по типу «антиген-антитело». Селективная гемосорбция — высокоэффективный метод купирования системных проявлений эндотоксинемии вплоть до выведения больного из септического шока [24, 25], но лишь при условии полноценной санации первичного очага инфекции и своевременности гемосорбции. При развернутой картине полиорганной недостаточности и наличии активного источника эндотоксинемии попытка изолированной гемосорбции будет носить характер симптоматической терапии (лечение анализов крови). В этом случае целесообразно сочетание физико-химических принципов элиминации — сорбция липополисахарида, конвекционное удаление токсинов СММ, диффузионная элиминация низкомолекулярных уремических токсинов (когда развилась почечная недостаточность). При достаточной оснащенности лечебного подразделения решить конкретную клиническую задачу не составит труда. Обратимся к опыту немецких коллег, которые продемонстрировали нетривиальный подход в лечении больных с острой печеночной недостаточностью. Аппаратная составляющая была реализована в виде модуля искусственной почки, работающего по принципу т.н. молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) [26]. Принцип МАРС заключается в диффузии жирорастворимых низкомолекулярных токсинов через мембрану высокопроницаемого диализатора в альбуминовую донорскую среду, которая используется в качестве диализирующего раствора для крови. Гидрофобные токсины небольшой молекулярной массы через мембрану диффундируют в диализирующий раствор, где связываются с молекулами альбумина. Низкомолекулярные токсические субстанции также свободно диффундируют в диализат,

а крупные (глобулины, гормоны, ферменты) остаются в крови за счет размероселективности пор мембраны диализатора. При проведении альбуминового диализа удаляются жирорастворимые токсины — билирубин, желчные кислоты, фенолы, меркаптаны, индолы, эндогенные бензодиазепины, избыток триптофана и ароматических аминокислот, ложные медиаторы и нейротрансмиттеры (фенилэтиламин, октопамин), а также водорастворимые субстанции — аммиак, мочевины, креатинин и другие уремические токсины. Далее за счет рециркуляции альбумина-диализата через сорбент (активированный уголь) и анионо-обменную смолу осуществляются делигандизация и восстановление связывающей способности насыщенного токсинами донорского альбумина. Такая опосредованная детоксикация в альбуминовом контуре позволяет селективно удалять токсические субстанции, не изменяя баланс регуляторных и адаптационных молекул в плазме крови пациента. Завершается цикл очистки альбумина в капиллярах низкопроницаемого диализатора, мембрана которого снаружи омывается стандартным диализирующим раствором. На этом этапе водорастворимые низкомолекулярные токсины переходят из донорского альбумина в раствор, тем самым определяя диффузионный клиренс по «мелким» молекулам. Такая опосредованная детоксикация в альбуминовом контуре позволяет селективно удалять токсические субстанции, не изменяя баланс регуляторных и адаптационных молекул в плазме крови больного. Наличие низкопроницаемого диализатора (diaFlux) в альбуминовом контуре способствует удалению накапливающихся при острой почечной недостаточности уремических токсинов, имеющих малую молекулярную массу. Описанная модель изящно объединяет в одно целое главные физико-химические принципы эфферентологии — сорбцию, конвекцию и диффузию. В условиях *in vitro* показано, что замена diaFlux на диализатор со сверхпроницаемой мембраной позволяет значительно снизить концентрацию цитокинов IL-6

и TNF- α [27]. Таким образом можно перекрыть весь молекулярный спектр интоксикации, который наблюдается при сепсисе. Не исключено, что альбуминовый диализ может найти применение в лечении септических больных.

Циклически-волновое развитие медицины обусловило возрождение интереса к сорбционной технологии и ее дальнейшее развитие в составе альбуминового диализа, а также в виде высокоселективной элиминации эндотоксина.

Доступные для практического применения неселективные сорбционные колонки в основном содержат модифицированный гранулированный активированный уголь — гемосорбент очень большой емкости. Однако, несмотря на доказанную способность элиминации угольными сорбентами широкого спектра токсинов, целесообразность их применения при сепсисе до настоящего времени остается под вопросом.

Одним из перспективных направлений представляется использование в качестве гемосорбента сверхсшитых полистиролов, которые позволяют элиминировать из биологических жидкостей соединения с разнообразными физико-химическими свойствами за счет оригинальной внутренней структуры, а также наличия мезо-, микро- и нанопористой поверхности [28, 29].

Создание сшивающих мостиков между молекулами полистирола позволяет получить пространственную сетку. Такой материал нерастворим, но набухает, увеличивая свой объем, в тех жидкостях, в которых растворяется исходный линейный полистирол. Способность к набуханию обратно пропорциональна степени сшивания сополимера, поэтому межмолекулярные сшивки уплотняют полимерный материал. Тем не менее при определенных условиях сшивки могут не уплотнять, а, наоборот, разрыхлять полимерную сетку. Все зависит от того, каково взаимное расположение цепей и узлов сетки в пространстве, то есть топология сетки, какова природа сшивок и в каких условиях они возникли между полимерными цепями. Роль

межмолекулярных мостиков в полимерной сетке вполне очевидна: связывая две полимерные цепи, мостик лишает их независимости, не дает им разойтись в пространстве под воздействием механического усилия или вклинивающихся между цепями молекул растворителя. При синтезе растущие полистирольные цепи связываются узлом сшивки, что создает в сополимере единую трехмерную пространственную сеть. В результате стохастического сшивания цепей образуемая совокупность ячеек имеет самые различные размеры и изоманные пространственные конфигурации, взаимно пронизывая друг друга, причем каждая из них до отказа заполнена фрагментами других ячеек. Узлы сшивки не позволяют связанным цепям удалиться друг от друга. В каждой замкнувшейся посредством узлов ячейке оказываются захваченными множество соседних цепей и циклов, большинство из которых не имеют возможности освободиться. Благодаря сшивкам материал становится более плотным, однако значительно уменьшается его способность к деформации и набуханию. Если в процессе сшивания в систему, помимо связываемых в сетку полимерных цепей, ввести разбавитель, то степень взаимного переплетения ячеек окажется малой, поскольку каждая ячейка захватит больше разбавителя, чем полимерной материи. Подвижность подобной ячеистой структуры значительно увеличивается. При заданной постоянной степени сшивания сетки изменение количества разбавителя резко меняет топологию и, следовательно, свойства образующихся сеток. Введение большого количества длинных и жестких мостиков между развернутыми цепями полимера в присутствии избытка растворителя превращает раствор полимера в жесткий гель — пространственную сетку, заполненную растворителем. Испарение растворителя сопровождается уменьшением объема геля, однако сближению полимерных цепей препятствуют жесткие мостики-распорки. Преодолевая сопротивление распорок и накапливая большие напряжения в жесткой

ажурной конструкции полимерной сетки, материя при окончательном высушивании достигает определенной, но не максимально возможной плотности. Так, плотность сверхсшитого полистирола приближается к $0,7 \text{ г/см}^3$, тогда как у исходного полистирола она равнялась $1,05 \text{ г/см}^3$. Таким образом, в результате сшивания материал не уплотнился, а парадоксальным образом сжался и приобрел внутреннее напряжение. Взаимное межмолекулярное притяжение фрагментов полимерных молекул уравнивается напряжением искаженной сжатием ячеистой сети. Учет взаимного проникновения циклов-ячеек позволил получить ячеистый полимер уникальной топологии с измененными свойствами. Внутренняя напряженность структуры стремится уменьшиться и тем самым создает движущую силу для поглощения (сорбции) любых молекул в пустоты размером порядка нескольких десятков нанометров [30].

Подобные свойства внутренней структуры позволяют значительно увеличить неспецифическую сорбционную емкость материала, а модификация функциональных групп поверхности гранул может задать требуемую селективность для удаления конкретных молекулярных соединений. Хотя для клинического применения сверхсшитые полистиролы еще недоступны, предполагается высокая безопасность гемосорбции на их основе. В экспериментальных исследованиях показано меньшее повреждающее действие полистирольных сорбентов на клетки крови лабораторных животных и донорской человеческой крови по сравнению с гранулированным активированным углем: не выявлено разрушения лейкоцитов, агрегация тромбоцитов отличалась в 3,1 раза, а интенсивность контактного гемолиза была меньше на 74–80 % в сравнении с таковым при перфузии гранул активированного угля [31]. Гемосорбция на основе сверхсшитых полистиролов позволяет существенно снизить концентрацию провоспалительного цитокина TNF- β и липополисахарида в крови лабораторных животных, что открывает многообещающие

перспективы в лечении системного воспалительного ответа у реанимационных больных [32], составив конкуренцию современным мембранным и сорбционным методам.

Важными свойствами материала, способного сорбировать ЛПС, являются наличие пор большого диаметра с гидрофобной поверхностью и свободный доступ к их объему. Следует отметить, что физиологической активностью (способностью активировать иммунную систему и повышать экспрессию цитокинов) ЛПС обладают в предельно низких концентрациях, измеряемых в пг/мл, поэтому задача максимально полного и эффективного их удаления является чрезвычайно важной. Насыщение не-селективного сорбента разнообразными веществами в ходе гемоперфузии значительно снижает способность наполнителя к поглощению ЛПС. Идеальный гемосорбент должен обладать мультимодальностью, то есть сочетать в себе свойства селективного и неизбирательного сорбента [33]. Создание мультимодальных сорбентов возможно за счет методов поверхностной модификации пористых полимерных материалов биоспецифическими лигандами, не оказывающими негативного влияния на их пористую структуру. Кандидатами могут быть новые полимерные материалы, способные эффективно адсорбировать цитокины и относительно малые молекулы, но в то же время содержать на поверхности достаточно лигандов, эффективно удаляющих эндотоксины [34].

Изложенная информация предназначена для врачей-интенсивистов, сталкивающихся в ежедневной практике с лечением септических больных.

Список литературы

- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8): 775–87.
- Черешнев В. А., Черешнева М. В. Иммунологические механизмы локального воспаления // *Медицинская иммунология*. 2011. — Т. 13. — № 6. — С. 557–568.
- Мечников И. И. Вопросы иммунитета. Избранные труды / М.: Издательство Академии Наук СССР, 1951. — 736 с.
- Переда М. С., Березнякова А. И., Кононенко Н. М. Патологічна фізіологія. Національний підручник / М. С. Переда, А. І. Березнякова, Н. М. Кононенко та ін. — Львів, 2015. — 496 с.
- Simpson S. Q. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest*. 2018 Jan; 153 (1): 34–38.
- Кнулянец И. А. (гл. ред.) Химическая энциклопедия в пяти томах. Том 3. — М., Научное издательство «Большая Российская энциклопедия», 1992. — 641 с. (статья «Мембранные процессы разделения», 38 с.)
- Тимашев С. Ф. Физико-химия мембранных процессов. — М., Химия, 1988. — 240 с.
- Хорошилов С. Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.37 / ГУ «НИИ ОР РАМН», Москва, 2008. — 210 с.
- Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., et al. Removal of Procalcitonin and Selected Cytokines during Continuous Veno-Venous Hemodialysis Using High Cutoff Hemofilters in Patients with Sepsis and Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2018; 46 (2): 153–159.
- Villa G., Chelazzi C., Moretti E., et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One*. 2017 Feb 16; 12 (2).
- Aucella F. [Hemodiafiltration with endogenous reinfusion]. *G Ital Nefrol*. 2012 May-Jun; 29 Suppl 55: S72–82.
- Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol*. 2007; 158: 94–102.
- Jansen J, De Napoli IE, Fedecostante M, et al. Human proximal tubule epithelial cells cultured on hollow fibers: living membranes that actively transport organic cations. *Sci Rep*. 2015 Nov 16; 5: 16702.
- Song JH, Humes HD. The bioartificial kidney in the treatment of acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009 Dec; 10 (12): 1227–34.
- Gilbert D. N., Chambers H. F., et al (eds.) *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 48th Edition. — Antimicrobial Therapy, 2018. — 262 p.
- Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med*. 1993 Apr; 21 (4): 522–6.
- Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. *Blood Purif*. 2014; 38 (3–4): 167–73.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan; 36 (1): 296–327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008 Apr; 36 (4): 1394–6.
- Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15; 125 (8): 680–7.
- Kellum JA, Bellomo R. Hemofiltration in sepsis: where do we go from here? *Crit Care*. 2000; 4 (2): 69–71.
- Walther C, Podoll AS, Finkel KW. Treatment of acute kidney injury with cast nephropathy. *Clin Nephrol*. 2014 Jul; 82 (1): 1–6.
- Gerth HU, Pohlen M, Görlisch D, et al. Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 May 6; 11 (5).
- Громова Е. Г. Детоксикация при неотложных состояниях в онкологии: доклад на VIII Всероссийском научно-методическом семинаре «Клиническая трансфузиология и гемостазиология с позиций доказательной медицины», Краснодар, 5–7 декабря 2013 г.
- Shum HP, Leung YW, Lam SM, et al. Alteco endotoxin hemoadsorption in Gram-negative septic shock patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Dec; 18 (12): 783–8.
- Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Dec; 63 (6): 475–83.
- Mitzner SR. Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann Hepatol*. 2011 May; 10 Suppl 1: S21–8.
- Dominik A, Stange J, Pfensig C, et al. Reduction of elevated cytokine levels in acute/acute-on-chronic liver failure using super-large pore albumin dialysis treatment: an in vitro study. *Ther Apher Dial*. 2014 Aug; 18 (4): 347–52.
- Даванков В. А., Цюрупа М. П. Сверхсшитые полистирольные сорбенты. Структура, свойства, применение // *Palmarium Academic Publishing*, 2012. — 76 с.
- Пастухов А. В. Физико-химические свойства и структурная подвижность сверхсшитых полистиролов: диссертация ... доктора химических наук: 02.00.06 / [Место защиты: Институт элементоорганических соединений РАН]. — Москва, 2008. — 390 с.; ил. РГБ ОД, 71 09-2/79.
- Пастухов А. В., Даванков В. А., Сидорова Е. В. и др. Деформация сополимеров стирола с дивинилбензолом и сверхсшитых полистиролов в процессах поглощения и десорбции растворителей // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2007. — № 3. — С. 467–476.
- Анисимова Н. Ю., Должикова Ю. И., Даванков В. А. и др. Гемосовместимость наносорбентов на основе сверхсшитых полимеров стирола серии Стиросорб // *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. — № 1. — С. 23–27.
- Anisimova N. Yu., Gromova E. G., Kuznetsova L. S., Sitdikova S. M., Kiselevskii M. V. Dynamics of elimination of bacterial endotoxins and cytokines from the blood of tumor patients with sepsis in hemoperfusion using carbon adsorbents // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* — 2011. — V. 151 (Issue 5). — P. 622–624.
- Морозов А. С., Бессонов И. В., Нуждина А. В., Писарев В. М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 82–107.
- Полимерный сорбент, способ его получения и использования: Пат. 2653125 Рос. Федерация / Бессонов И. В., Морозов А. С., Копицына М. Н.; заявитель и патентообладатель АО «Перспективные медицинские технологии». — № 2017117852; заявл. 23.05.2017; опубл. 07.05.2018, Бюл. № 13. — 41 с.



Липополисахаридная адсорбция адсорберами Alteco у больных с сепсисом и септическим шоком

Е. Г. Громова¹, С. П. Логинов², М. В. Киселевский¹, Н. П. Кротенко²,
Ю. И. Должикова¹, Р. Я. Власенко¹, Л. С. Кузнецова¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

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

LPS-adsorber in patients with septic shock

E. G. Gromova, S. P. Loginov, M. V. Kiselevsky, N. P. Krotenko, Yu. I. Dolzhikova, R. Ya. Vlasenko, L. S. Kuznetsova
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

Резюме

Целесообразность применения технологии селективной сорбции липополисахарида (ЛПС) на ранних этапах развития грамотрицательного сепсиса с целью купирования каскада патологических реакций признана многими исследователями. Данные о применении селективного LPS-адсорбера Alteco немногочисленны. Данная работа — еще одна попытка проанализировать эффективность эфферентной терапии и применения ЛПС-адсорбции, в частности, при тяжелых формах грамотрицательного сепсиса. В исследование были включены 20 пациентов с грамотрицательным сепсисом. Критериями включения в исследование: клинические признаки септического шока, уровень РСТ более 2 нг/мл и концентрация эндотоксина (по LAL-тесту) более 0,72. Пациенты получали от 1 до 6 процедур гемоперфузии с применением ЛПС-адсорбера Alteco. Снижение уровня ЛПС после гемоперфузии сопровождалось нормализацией или улучшением клинических и лабораторных показателей. У пациентов до и после каждой процедуры гемоперфузии определяли значения следующих показателей: интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 в сыворотке и смывах с ЛПС-адсорбера; концентрацию ЛПС в сыворотке определяли с помощью LAL-теста и модифицированного теста сгустка микрогеля. Полученные клинико-лабораторные данные отчетливо показали, что LPS-адсорбер (Alteco) способен элиминировать из кровотока не только ЛПС, но избыток цитокинов. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейших рандомизированных исследований эффективности ЛПС-адсорберов у больных с сепсисом и септическим шоком для уточнения показаний к их применению.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, LPS-адсорбер Alteco, ЛПС, интерлейкины.

Summary

20 patients with gram-negative sepsis were enrolled in the study. The criteria for including patients into the study were as follows: clinical signs of septic shock, procalcitonin blood concentration more than 2 ng/ml. The patients received from 1 to 6 hemoperfusion procedures applying LPS-adsorber. Duration of each procedure was 2 hours. The following values were determined in the patients before and after each hemoperfusion procedure: the values of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 in serum and washout from LPS-adsorber; concentrations of LPS in serum LPS-adsorber were measured by LAL-test and modified micro gel clot test. The decrease in the level of LPS was accompanied by the normalization of clinical and laboratory indicators. In particular, in the group of surviving patients there was a significant increase in mean arterial pressure, a decrease in body temperature and a decrease in the catecholamine load and the PCT level. LPS-adsorber (Alteco) is able to eliminate from the bloodstream not only LPS, but excess cytokines. The obtained data testify to the prospects of further randomized studies of the efficacy of LPS-adsorbers in patients with sepsis and septic shock to clarify the indications for their use.

Key words: sepsis, septic shock, Alteco LPS adsorber, LPS, interleukins.

Введение

Сепсис в отделениях интенсивной терапии остается ведущей причиной заболеваемости и смертности. Липополисахарид (эндотоксин) — микрофрагмент бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Интерлейкины, другие медиаторы воспаления, активированные клетки иммунной системы являются наиболее важными факторами, инициирующими и реализующими патогенез сепсиса [1, 2, 5, 7, 8].

Основной доктриной в лечении сепсиса была и остается стандартная концепция терапии, предполагающая санацию источника инфекции, антимикробную и мультиорганную поддерживающую терапию.

Однако многочисленные исследования последних лет показали, что попавшие в системный кровоток бактериальные токсины или эндогенные медиаторы иммунной системы являются не только пусковым, но и поддерживающим триггером синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной

недостаточности (ПОН). Сложнейшей задачей остается устранение данных факторов с целью нивелирования этих эффектов.

В связи с этой проблемой в последнее время все большее значение приобретают методы экстракорпорального очищения крови, применение которых ассоциировано, по мнению ряда исследователей, с более низкой смертностью при тяжелых формах сепсиса [15]. Особая клиническая эффективность направленного удаления триггеров и медиаторов сепсиса продемонстрирована у кардио-хирургических больных после применения селективных ЛПС-адсорберов [17].

Alteco® LPS Адсорбер применяется в клинической медицине с 2007 года. В качестве связывающего эндотоксин элемента выступает синтетический пептид НАЕ 27, который покрывает поверхность пористой полиэтиленовой матрицы, располагающейся в виде пластин внутри колонки, общей площадью 3,3 м². Адсорбция эндотоксина осуществляется за счет ионных и гидрофобных взаимодействий

липидного радикала молекулы ЛПС и пептида HAE 27. Сорбционная емкость одного картриджа — 7500 единиц эндотоксина [14].

Опубликованные исследования о клиническом применении LPS-адсорберов Altesco основаны на результатах лечения небольших групп пациентов. Показаны безопасность применения LPS-адсорберов Altesco, а также эффективность данной методики в снижении концентрации эндотоксина [6, 8].

В последующих работах была показана статистически значимая ассоциация гемоперфузии с применением колонок Altesco у пациентов с септическим шоком со снижением активности эндотоксина, значительным уменьшением тяжести органного повреждения, улучшением клинических и лабораторных показателей и снижением летальности [4]. Наряду с этим обнадеживающие данные получены отечественными учеными при использовании селективной сорбции эндотоксина у пациентов с абдоминальным сепсисом [16].

Одно из первых открытых контролируемых проспективных рандомизированных одноцентровых исследований начато в Китае в 2010 году в группе пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Исследование прекращено в 2012 году досрочно в связи с отсутствием достоверных различий в продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ, 28-дневной летальности, изменениях показателей индекса оксигенации и тяжести состояния между группой, где применялась адъювантная экстракорпоральная терапия с использованием колонок Altesco и группой контроля [11]. В 2015 году группой скандинавских клиник было начато пилотное многоцентровое стратифицированное двойное слепое рандомизированное исследование клинической эффективности LPS-адсорбера Altesco. Исследование включает 32 пациента с абдоминальным и урогенитальным сепсисом. В качестве плацебо использована аналогичная колонка с немодифицированной поверхностью полиэтиленовых дисков [10]. Однако к настоящему времени результаты этого клинического исследования не опубликованы.

Таким образом, небольшой опыт применения данной методики и противоречивые литературные данные затрудняют адекватную оценку ее терапевтического потенциала и делают актуальным клиническое исследование ее эффективности, предложенное в данной работе.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 взрослых пациентов (12 мужчин, 8 женщин) с септическим шоком грамотной этиологии, госпитализированных в отделения

реанимации ГКБ им. С. П. Боткина в период с января 2015 по июнь 2016 года. Контрольную группу не формировали по этическим соображениям.

У 18 пациентов сепсис развился в 1–5-е сутки после операции, у 2 неоперированных пациенток гинекологического профиля сепсис явился следствием гнойного эндометрита, хориоамнионита. Возраст пациентов составил от 18 до 78 лет. У пациентов хирургического профиля, оперированных как в плановом ($n = 4$), так и экстренном ($n = 14$) порядке, перитонит, обусловленный нарушением целостности кишечника, наблюдался в 6 случаях, у 6 пациентов был диагностирован острый панкреатит, у 2 — эмпиема плевры, в 2 случаях — перфорация пищевода. У пациенток гинекологического профиля в одном случае был гнойный метроэндометрит, во втором — гнойный хориоамнионит, эндометрит. Уросепсис наблюдался у 2 пациентов на фоне мочекаменной болезни, пиелонефрита. Органная недостаточность развивалась в разные сроки послеоперационного периода и пребывания в ОРИТ. Так, острая дыхательная недостаточность отмечена у 18 больных, в 16 случаях потребовавшая применения ИВЛ.

ОПН отмечена у 17 больных. Из них 12 пациентам потребовалась заместительная почечная терапия.

Острая печеночная недостаточность диагностирована у 7 пациентов; острая сосудистая — у 17, парез кишечника — у 12, неврологический дефицит — у 8. Клинически значимая гипотензия, потребовавшая введения вазопрессоров, отмечена у 16 пациентов. Тяжесть состояния больных по шкале APACHE 2 оценивалась в среднем в 29 ± 4 балла, 14 ± 3 балла по шкале SOFA.

Сопутствующая патология (табл. 1) в значительной мере влияла на тяжесть состояния пациентов, описанных в данном исследовании.

Критериями включения пациентов в исследование были: клинические признаки септического шока в соответствии с действующими общепринятыми международными критериями диагностики сепсиса, концентрация прокальцитонина крови более 2 нг/мл, уровень эндотоксина более 0,72 по LAL-тесту, более 0,6 ЕАА. В данное исследование не вошли пациенты с наличием противопоказаний к введению гепарина, а также с некорректируемой медикаментозно гипотензией.

Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign — 2016. Антимикробная терапия проводилась в деэскалационном режиме с динамической коррекцией по результатам

Таблица 1
Основная и сопутствующая патология в исследуемой группе пациентов

Основная патология	Число пациентов	Сопутствующая патология	Число пациентов
Перфорация / ранение кишечника / несостоятельность анастомоза	6	ХОБЛ	8
Острый панкреатит	6	Ожирение	6
Эмпиема плевры	2	Сахарный диабет, инсулинзависимый	5
Перфорация пищевода	2	Мультифокальный атеросклероз	5
Гнойный метроэндометрит	2	Хроническая алкогольная интоксикация	3
Пиелонефрит	2	ХБП, консервативно-курабельная стадия	3

Таблица 2
Данные микробиологических исследований

Микроорганизм	Частота обнаружения при исследовании	
	Гемокультуры	Трахеального аспирата
<i>E. coli</i>	6	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	–
<i>Enterobacter spp.</i>	5	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3
<i>Serratia marcescens</i>	2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	–
<i>Burkholderia (P.) cephalica</i>	1	–

микробиологических исследований. Старт адьювантной терапии — селективной ЛПС-адсорбции проводился в течение 12 часов с момента развития септического шока.

Критерием экстренной лабораторной диагностики наличия синдрома воспалительного ответа (СВО) являлся иммунохроматографический экспресс-тест на прокальцитонин с результатом более 10 нг/мл.

В крови 16 пациентов была идентифицирована положительная гемокультура, у 10 пациентов микроорганизмы высевались при исследовании трахеального аспирата. Спектр выявленных у больных исследуемой группы микроорганизмов представлен в табл. 2. У 6 пациентов выявлена ассоциация грам-негативной и грам-положительной флоры (*Enterococcus faecalis*).

Сосудистый доступ обеспечивался двухпросветным катетером (12–14 Fr.), установленным в доступную центральную вену по общепринятым методикам и утвержденным в стационаре.

Процедуры сорбции проводились на LPS-адсорбере шведской фирмы Altesco в первые 12 часов после установки диагноза «сепсис» с использованием аппарата Multifiltrate (Fresenius). Экстракорпоральный контур и сорбент подготавливались и заполнялись в соответствии с инструкциями производителя.

Длительность каждой процедуры составляла 2 часа. Скорость кровотока устанавливалась в пределах 90–120 мл/мин. в соответствии с рекомендациями производителя. Антикоагуляция осуществлялась с помощью нефракционированного гепарина — болюсное введение в начале процедуры ~40 Ед./кг с последующей постоянной инфузией в дозировке ~20 Ед./кг в час. Адекватность антикоагуляции оценивалась с помощью определения показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени свертывания (АСТ).

У пациентов с выраженными проявлениями почечной недостаточности, проявлявшейся нарастанием уровня азотемии — креатинина ($n = 10$) 510 ± 170 мкмоль/л, мочевины ($n = 8$) 42 ± 8 ммоль/л, олиго- или анурией ($n = 10$), гиперкалиемией ($n = 6$) $6,8 \pm 0,4$ ммоль/л, возникла необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в виде бикарбонатного гемодиализа на аппарате Fresenius 4008 с использованием фильтров High-flux.

Лабораторно-клиническая оценка состояния пациентов производилась на следующих этапах: до начала ЛПС-адсорбции и через 12 часов после последней процедуры. Определение уровня эндотоксина и прокальцитонина в крови пациентов осуществлялось ежедневно. Наличие липополисахарида в крови определялось количественным хромогенным методом на основе ферментной реакции LAL-тестом с уровнем эндотоксина в плазме 5 МЕ/мл.

Образцы сывороток крови хранили при -70°C .

Смывы с сорбентов исследовали после окончания процедуры гемоперфузии. Для этого образцы сорбента в 5 мл 0,9-процентного раствора NaCl (pH 7,2–7,4) перемешивали на шейкере, затем центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. Определение концентраций цитокинов в сыворотке крови (IL-10, IL-8, IL-6, IL-1, IL-4, IL-18) проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Уровень ЛПС определяли с использованием коммерческих наборов на основе LAL-теста (Hbt, Голландия; HyClon, США). Сравнения между группами проводились с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с помощью корреляционного теста рангового порядка Спирмена. $P < 0,05$ считались значимыми.

Результаты

В среднем сепсис диагностировали на вторые (1–5-е) сутки нахождения в ОРИТ. Для поддержания адекватной перфузии и оксигенации у всех пациентов проводились двух-трехкомпонентная симпатомиметическая терапия и пролонгированная ИВЛ. Пациентам проводили от 1 до 6 процедур гемоперфузии с использованием LPS-адсорбера до достижения устойчивого снижения уровня ЛПС. Динамика клинических и лабораторных показателей до и после гемоперфузии представлена в табл. 3 и 4.

Осложнений, связанных с индивидуальной непереносимостью сорбента Altesco, аллергических реакций, геморрагических и тромботических осложнений не отмечено ни в одном случае. Гемодинамический профиль в процессе процедуры оценивался как стабильный; транзитное снижение артериального давления у 11 пациентов на 10% в первые 15 минут после начала гемоперфузии не потребовало коррекции вазопрессорной поддержки.

28-дневная выживаемость больных с септическим шоком при применении гемоперфузии составила 25%, при этом все выжившие пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии (табл. 3).

Непосредственными причинами смерти были резистентная к медикаментозной терапии сердечно-сосудистая недостаточность (ССН) на фоне продолжающегося септического шока (у 8 пациентов), нарушения сердечного ритма (у 3 пациентов), отек головного мозга с вклиниванием на фоне декомпенсации полиорганной недостаточности (у 4 пациентов).

В группе выживших пациентов на фоне проведения гемоперфузии отмечалась нормализация показателей гемодинамики, что позволило существенно уменьшить вазопрессорную поддержку. На этом фоне отмечалось снижение уровня лейкоцитоза и количества юных форм

Таблица 3
Выживаемость больных с момента постановки диагноза «сепсис»

7-дневная выживаемость	14-дневная выживаемость	28-дневная выживаемость	Выписаны из стационара
10 / 20	7 / 20	5 / 20	5 / 20

Таблица 4
Динамика клинических и лабораторных показателей до и через 12 часов после гемоперфузии с сорбентом Altesco

Показатели	Исходно	Выжившие	Умершие	p1	p2
Число больных	20	5	15	–	–
АД ср., мм. рт. ст.	52,7 (46–66)	68 (58–79)	58 (52–70)	0,03	ns
ЧСС, уд./мин.	99 (91–121)	96 (87–109)	102 (96–115)	ns	ns
ФВлж по Teicholz, %	55 (40–68)	62 (45–65)	60 (40–70)	ns	ns
Адреналин, мкг/кг в мин.	0,2 (0,1–0,4) (n = 20)	0,12 (0,08–0,2)	0,15 (0,1–0,3)	0,02	0,04
Норадреналин, мкг/кг в мин.	0,35 (0,1–0,4) (n = 20)	0,08 (0,05–0,15)	0,2 (0,15–0,25)	0,01	0,03
Дофамин, мкг/кг в мин.	7 (5–9) (n = 3)	–	7 (5–9)	–	ns
Добутамин, мкг/кг в мин.	6 (4–9) (n = 2)	–	6 (4–9)	–	ns
PaO ₂ / FiO ₂	230 (154–286)	321 (242–359)	294 (196–315)	0,01	0,03
Температура тела, °C	39,5 (38,3–40,1)	37,8 (37,4–39,0)	38,2 (37,9–39,2)	0,02	0,02
Тромбоциты, 1 × 10 ⁹ /л	78 (40–116)	72 (46–110)	69 (42–121)	ns	ns
Лейкоциты, 1 × 10 ⁹ /л	22,2 (19,4–38,4)	15 (9,6–24,1)	28,2 (21,5–41,7)	0,01	0,04
Частота обнаружения незрелых форм нейтрофилов в ОАК	53% (42–64)	46% (34–53)	49% (38–58)	0,02	ns
CRP, мг/л	88,8 (57,7–124,5)	64 (42–79,3)	82,4 (61,5–130,2)	0,03	ns
PCT, нг/мл	14,29 (6,22–22,1)	8,6 (5,3–13,7)	12,4 (8,1–19,4)	0,01	ns
ЛПС (ЕАА)	0,8 (0,66–0,9)	0,58 (0,54–0,58)	0,72 (0,68–0,83)	0,01	0,04
D-димер, нг/мл	3460 (2430–7240)	2275 (1860–3150)	3270 (2640–6880)	0,02	ns
APACHE II	29 ± 3	18 ± 4	26 ± 3	0,01	ns
SOFA	14 ± 3	11 ± 2	12 ± 1	0,03	ns
Концентрация лактата крови, ммоль/л	4,6 (2,8–8,1)	2,8 (2,4–4,4)	4,2 (3,2–6,5)	0,02	ns

Примечание: p₁ — сравнение исходных клинико-лабораторных показателей и результатов лечения у выживших пациентов; p₂ — сравнение исходных клинико-лабораторных показателей и результатов лечения у умерших пациентов.

лимфоцитов, а также уменьшение уровня PCT в среднем с 14,29 до 8,60 нг/мл. О снижении тяжести состояния пациентов свидетельствуют показатели шкал APACHE II и SOFA. В группе умерших пациентов также наблюдалась тенденция к нормализации регистрируемых параметров, однако эти изменения были менее выраженными (табл. 4).

У 50% пациентов отмечался высокий или чрезвычайно высокий исходный уровень содержания ЛПС в сыворотке крови. Концентрация эндотоксина в крови после гемоперфузии, как правило, снижалась от 2 до 10 раз по сравнению с исходными значениями. Лишь у одного пациента было отмечено увеличение концентрации ЛПС после завершения цикла гемоперфузии на фоне нарастания тяжести клинической картины сепсиса.

Для достижения стабильного снижения концентрации ЛПС в подгруппе пациентов, в которой изначальный уровень ЛПС был более 0,8 ЕАА, требовалось от 2 до 6 последовательных процедур гемоперфузии с повтором через 24 часа для достижения стойкого снижения уровня эндотоксина до 0,58 ЕАА или ниже. У остальных пациентов с относительно невысоким исходным уровнем ЛПС не удалось обнаружить значимых изменений этого параметра после процедур гемоперфузии (см. рис.).

После гемоперфузии отмечалось снижение IL-6 и IL-8 в тех случаях, когда исходные концентрации этих цитокинов превышали 100 пг/мл. У этих больных после процедуры гемоперфузии отмечалось снижение содержания в крови этих медиаторов воспаления практически до нулевых значений. Вместе с тем в смывах с колонок после проведения процедуры определялись высокие концентрации IL-6 и IL-8, достигающие 300 пг/мл, что может свидетельствовать о высокой сорбционной емкости гемосорбентов для цитокинов. Остальные исследованные про- и противовоспалительные цитокины у больных с септическим шоком находились в пределах физиологических колебаний, и их уровень существенно не изменялся после гемоперфузии.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что LPS-адсорбер (Altesco) позволяет эффективно элиминировать из кровотока бактериальный эндотоксин даже при чрезвычайно высоких концентрациях этого триггера системной воспалительной реакции. При этом следует отметить, что для достижения стабильного снижения уровня ЛПС в крови пациентов, как правило, недостаточно одной

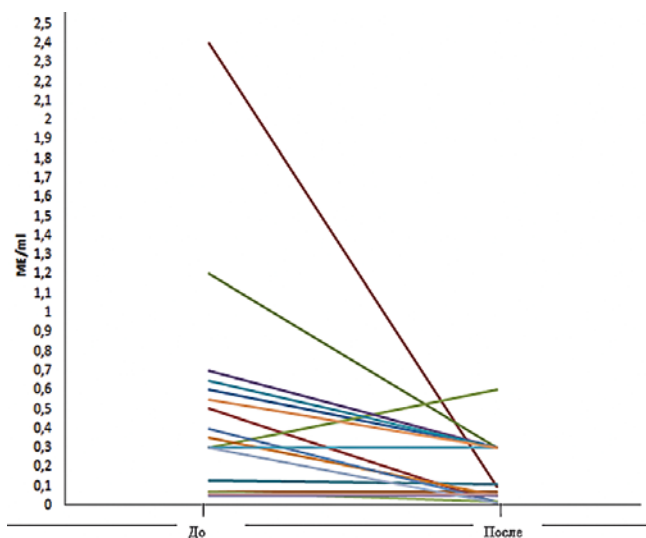


Рисунок. Изменения уровня ЛПС после гемоперфузии.

процедуры гемосорбции, поскольку в большинстве случаев через сутки отмечался повторный рост ЛПС. Поэтому потребовалось от 2 до 6 последовательных ежедневных гемоперфузий для достижения стойкого снижения концентрации ЛПС.

Снижение уровня ЛПС сопровождалось нормализацией либо значительным улучшением клинических и лабораторных показателей. В частности, в группе выживших пациентов отмечены достоверное увеличение среднего артериального давления, снижение температуры тела и уменьшение катехоламиновой нагрузки и уровня PCT. LPS-адсорбер (Alteco) способен элиминировать из кровотока не только ЛПС, но избыток цитокинов. Циркуляция избыточных количеств этих эндогенных медиаторов провоцирует развитие патофизиологических нарушений, приводящих к развитию органной и полиорганной недостаточности. Исследование цитокинового профиля у больных с септическим шоком позволило установить, что из шести исследуемых цитокинов (IL-10, IL-8, IL-6, IL-1, IL-4, IL-18) значимо повышены только концентрации IL-6 и IL-8. Вероятной причиной повышенного содержания в крови IL-6 является его гиперпродукция резидентными макрофагами, в частности, купферовскими клетками печени в ответ на действие ЛПС, которая, как установлено ранее, коррелирует с синтезом белков острой фазы [3], в то время как IL-8 высвобождается макрофагами и эндотелиальными клетками в ответ на бактериальную инфекцию [13].

ЛПС-адсорбция с использованием колонок Alteco позволяет элиминировать из кровотока как этиологический фактор развития сепсиса — молекулы эндотоксина, так и ключевые элементы его патогенеза — медиаторы воспаления, активированные лейкоциты, что представляет собой эффективный патогенетический подход [12, 13].

Выводы

1. Гемоперфузия с помощью селективного LPS-адсорбера Alteco приводит к значительному снижению уровня эндотоксина, улучшению клинических и лабораторных показателей.

2. Гемоперфузия с помощью селективного LPS адсорбера Alteco позволяет значительно снизить концентрацию ключевых медиаторов сепсиса.
3. В смывах с сорбента выявлены значительные концентрации ЛПС и IL, что свидетельствует о высокой сорбционной емкости сорбента и возможной диссоциации циркулирующих в крови больных с сепсисом крупных молекулярных комплексов.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что гемоперфузия с применением селективного LPS адсорбера Alteco патогенетически обоснована и перспективна в комплексе интенсивной терапии больных с грамотрицательным сепсисом и септическим шоком. Целесообразны дальнейшие рандомизированные исследования.

Список литературы

1. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Ситдикова С.М., Киселевский М.В. Динамика элиминации бактериальных эндотоксинов и цитокинов из крови онкологических больных с сепсисом при гемосорбции с использованием угольных сорбентов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 151 (5): 560–2.
2. Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. Селективная и неселективная гемосорбция в интенсивной терапии онкологических больных с тяжелым сепсисом. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2011; 4 (18): 29–33.
3. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 2: 14–9.
4. Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J. A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. Blood Purif. 2011; 32: 303–9.
5. Angus D. C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303–10.
6. Blomquist S., Gustafsson V., Manolopoulos T., Pierre L. Clinical experience with a novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery. Perfusion. 2009; 24 (1): 13–7.
7. Cinel I, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit Care med 2009; 37: 291–304.
8. Kulabukhov V. V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52 (7): 1024–5.
9. Kaukonen K. M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. JAMA. 2014; 311 (13): 1308–16.
10. Lipcsey M, Tenhunen J, Sjölin J, Frithiof R, Bendel S, Flaatten et al. Abdominal Septic Shock — Endotoxin Adsorption Treatment (ASSET) — endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. Trials. 2016; 17 (1): 587–597.
11. Shum H.P., Leung Y.W., Lam S.M., Chan KCh, Yan WW. Alteco endotoxin hemoabsorption in Gram-negative septic shock patients. Indian J Crit Care Med. 2014; 18 (12): 783–8.
12. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013; 41 (9): 2209–20.
13. Zhou M., Cheng S, Yu J., Lu Q. Interleukin-8 for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis PLoS One. 2015; 10 (5): e0127170.
14. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D., Plushch M., Samsonova N. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. Blood Purif. 2009; 14: 28 (3): 227–233.
15. Ronco C., d'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andrikos E., Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. / Анестезиология и реаниматология, 2005, № 2, с. 87–91.
16. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузнецов А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. / Общественная реаниматология, 2009. 5 (6): 83.
17. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций: проспективное рандомизированное исследование. Анестезиология и реаниматология. 2010; 6: 60–65.



Современные подходы к коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержке пациентов с острой церебральной недостаточностью (обзор)

Д. М. Сабилов, С. Э. Хайдарова

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Узбекистана, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Modern approaches to correction of metabolic disorders and nutritional support of patients with acute cerebral insufficiency (literature review)

D. M. Sabirov, S. E. Khaydarova

Tashkent Institute for Post-Graduate Medical Education, Tashkent, Uzbek Republic

Резюме

Острая церебральная недостаточность — сложный симптомокомплекс, инициирующий развитие неспецифических реакций гиперметаболизма с нарушением обмена белков, жиров, углеводов. Оценка нутритивного статуса — необходимый компонент стратегии интенсивной терапии у таких пациентов, так как развивающаяся в результате грубых нарушений метаболизма и отсутствия адекватной нутритивной поддержки питательная недостаточность сопровождается увеличением летальности. Появление современных методов нейромониторинга позволило существенно расширить представления о влиянии глюкозы на церебральный метаболизм. Борьба с гипергликемией признана первостепенной задачей при коррекции расстройств углеводного обмена у данной категории больных, так как это напрямую связано с прогнозом заболевания. Предотвращение гипералиментации, сбалансированный компонентный состав, включение препаратов, способных влиять на метаболические, иммунные и воспалительные процессы (фармаконутриентов) — все это является задачами адекватной нутритивной поддержки в рамках интенсивной терапии у больных с острой церебральной недостаточностью.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность, нутритивная поддержка, гипергликемия, фармаконутриенты.

Summary

Acute cerebral insufficiency is a complex symptom complex that initiates the development of nonspecific reactions of hypermetabolism with violation of the metabolism of proteins, fats, carbohydrates. Evaluation of nutritional status is a necessary component of intensive care strategy in such patients, as developing as a result of gross violations of metabolism and lack of adequate nutritional support, nutritional deficiency is accompanied by an increase in mortality. The emergence of modern neuromonitoring methods has significantly expanded the notion of the effect of glucose on cerebral metabolism. The fight against hyperglycemia is recognized as the primary task in correcting disorders of carbohydrate metabolism in this category of patients, since this is directly related to the prognosis of the disease. Preventing hyperalimentation, balanced component composition, inclusion of drugs that can affect metabolic, immune and inflammatory processes (pharmaconutrients) are all tasks of adequate nutritional support in intensive care in patients with acute cerebral insufficiency.

Key words: brain injury, nutritional support, hyperglycemia, pharmaconutrition.

Острая церебральная недостаточность (ОЦН) — симптомокомплекс различных нарушений количественного и качественного уровня сознания, взаимодействия афферентных и эфферентных систем центральной нервной системы. Причинами таких нарушений могут являться как первичные нарушения центральной нервной системы (травма, инсульт, инфекция, опухоль), так и вторичные (энцефалопатия вследствие гипоксии, токсико-метаболического, мультифакторного воздействия). ОЦН является предпосылкой для развития критического состояния и рассматривается как полиэтиологичный вариант синдрома системного воспалительного ответа, сопряженный с формированием «патологических» систем и их дальнейшим динамическим изменением [3, 5, 8, 14].

Возникающий при ОЦН выброс медиаторов, инициирующих развитие неспецифических реакций гиперметаболизма с комплексным нарушением обмена белков, углеводов, липидов, усиленным расходом углеводно-липидных резервов и распадом тканевых белков, влечет за собой возникновение синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма [2, 18, 21, 41].

Точные сроки развития и выраженность синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма у пациентов с ОЦН окончательно не определены. Потери азота могут достигать 30 г в сутки и более, а выраженность метаболических нарушений колеблется в зависимости от объема и характера поражения головного мозга [11]. Особенностью же развития метаболических нарушений при ОЦН является вовлечение процессов

саморегуляции метаболизма нервной ткани. Следствием этого является разобщение окислительного фосфорилирования с развитием лактатацидоза, переход на анаэробное дыхание и снижение соотношения АТФ/АДФ [9, 10].

Повышение уровня норадреналина приводит к стимуляции альфа-адренорецепторов и снижению продукции инсулина. Как результат — гипергликемия и возрастание потребления глюкозы в инсулинонезависимых тканях. В свою очередь, повышение содержания адреналина сопровождается стимуляцией бета-адренорецепторов, что приводит к росту уровня инсулина и одновременно глюкагона (активация печеночного гликогенолиза). Феномен снижения толерантности к экзогенно вводимой глюкозе и повышения резистентности к инсулину в литературе описывают как «диабет травмы» [21, 45, 64].

Таблица 1

Концепция НП: нарушения питания и условия их возникновения

Питательная недостаточность
1. Питательная недостаточность на фоне воспалительных процессов
- Питательная недостаточность на фоне хронических воспалительных процессов (кахексия): - кахексия на фоне онкологических заболеваний и другие специфические формы кахексии - Питательная недостаточность на фоне острых заболеваний и травм
2. Питательная недостаточность без воспалительных процессов
3. Питательная недостаточность при отсутствии какого-либо заболевания:
- связанная с нарушениями аппетита; - связанная с социально-экономическими факторами
Саркопения
Синдром дряхлости
Избыточное питание
1. Избыточный вес 2. Ожирение (по типам)
Нарушения обмена микронутриентов
1. Дефицит 2. Избыток
Синдром возобновленного кормления

Некомпенсированный синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма ведет к более ранним и более тяжелым изменениям в гиппокампе, что может вносить свой вклад в отсроченные механизмы нейрональных повреждений в этой области. На фоне гипогликемии при тяжелой ОЦН может наблюдаться нейрогликопения, что является прогностически неблагоприятным признаком. Ряд авторов полагают, что гипергликемия при ОЦН — не только проявление резистентности к инсулину и сниженной толерантности к глюкозе, но и свидетельство нейрогликопении в виде эндогенного образования глюкозы, не купируемого даже экзогенным введением инсулина [4, 14, 15, 39].

Считается, что первостепенной задачей при коррекции нарушений метаболизма у больных с ОЦН является коррекция гипергликемии, которая связана с прогнозом заболевания у данной категории пациентов. В работах С. С. Петрикова (2009) [14] показано, что коррекция гипергликемии у больных с ОЦН должна проводиться без агрессивной инсулинотерапии, так как она может привести к гипогликемии (снижение концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости условно «интактных» отделов головного мозга ниже 1,49 ммоль/л) и ухудшить состояние вещества головного мозга [13, 14, 15, 53, 57].

Появление современных методов нейромониторинга позволило существенно расширить представления о влиянии концентрации глюкозы в артериальной крови на церебральный метаболизм [14]. Kofler M. et al. [43] рекомендуют использование тканевого микродиализа в рутинном контроле за концентрацией глюкозы в ткани головного мозга во время энтерального питания (ЭП) у пациентов с острыми субарахноидальными кровоизлияниями. Это позволяет в режиме реального времени определить концентрацию глюкозы, лактата, пирувата, глицерола и глутамата в интерстициальной жидкости головного мозга [30].

Развивающаяся в результате грубых нарушений метаболизма тяжелая питательная недостаточность (ПН) требует целенаправленной диагностики расстройств метаболизма и подбора своевременной нутритивной терапии [5, 22, 53, 57].

Доказано, что у больных с ОЦН снижение энергетической ценности вводимого питания на 10 ккал в сутки сопровождается увеличением летальности на 30–40%, а отсроченное начало питания (с 5-х или 7-х суток) приводит к увеличению летальности в 2 и 4 раза [18].

В процессе коррекции нарушений метаболизма с помощью нутритивной поддержки (НП) должен осуществляться непрерывный клинико-лабораторный мониторинг. Важным

аспектом такого мониторинга является предотвращение гипералиментации, что может быть ассоциировано с повышением потребления энергии, потребности в кислороде, усиленной выработкой углекислого газа, развитием жировой дистрофии печени и угнетением иммунного ответа [32, 48]. Сбалансированная программа питания позволяет предупредить развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) и ускорить реабилитацию таких пациентов, повысить эффективность проводимого лечения [10, 12, 19, 20, 25, 46, 55, 100].

Оценка нутритивного статуса — необходимый компонент построения стратегии нутритивной поддержки (НП) у пациентов с ОЦН [16, 29, 34, 36]. Разница в подходах к определению наличия белково-энергетической недостаточности (БЭН) у неврологических пациентов как диагноза побудила мировое сообщество к выработке единых критериев. Для оптимальной коррекции имеющихся нарушений нутритивного статуса, типы питательной недостаточности (ПН) были разделены по своей этиологической составляющей (табл. 1) [24].

Стоит обратить внимание, что при наличии сознания оценивать нутритивный статус авторы рекомендаций предлагают с помощью шкалы NRS-2002 [1]. К тому же у пациентов старшей возрастной группы для более объективной оценки степени ПН к шкале NRS-2002 может быть добавлена шкала MNA (Mini Nutritional Assessment) [44]. Имеющиеся при поступлении хронические заболевания уже сами по себе определяют наличие ПН и нарушений белкового обмена, что тоже должно приниматься во внимание [2, 39]. А основным показателем тяжести нарушений белкового обмена после развития критического состояния и эффективности нутритивной поддержки служит азотистый баланс [12, 47].

Способы коррекции БЭН у больных с ОЦН

Безусловными показаниями к проведению НП у пациентов с ОЦН являются [14]:

- уровень бодрствования 13 баллов и меньше по шкале комы Глазго (ШКГ);

- наличие бульбарных расстройств;
- качественные изменения сознания: психомоторное возбуждение, вегетативное состояние;
- выраженная астения, не позволяющая адекватно питаться самостоятельно;
- неадекватное самостоятельное питание (менее 30 % потребности в жидкости и белке);
- гипопроteinемия менее 60 г/л (или) гипоальбуминемия менее 30 г/л.

У пациентов с ОЦН в ясном сознании важно оценивать степень дисфагии [1]. Нейрогенная орофарингеальная дисфагия развивается не только у пациентов с бульбарными нарушениями, но и у пациентов с полушарными инсультами. По данным ESPEN до 60 % пациентов с инсультами имеют нарушения глотания. Стойкая дисфагия может приводить к развитию аспирационного синдрома. При этом случаи ПН у таких больных варьируют от 7 до 15 % в остром периоде заболевания, и от 22 до 35 % после двух недель болезни [1]. Диагностика этиологии и механизма нейрогенной дисфагии необходима с целью определения стратегии питания и профилактики развития аспирационной пневмонии.

Во время перорального кормления пациента с ОЦН в сознании о высокой вероятности дисфагии свидетельствуют следующие признаки [1]:

- кашель или покашливание (до, во время и после глотка);
- затруднение при жевании;
- изменение качества голоса во время или после глотания, хрипота;
- затрудненное дыхание, прерывистое дыхание после глотания;
- слюнотечение и неспособность сглатывать слюну;
- выпадение пищи изо рта во время еды;
- срыгивание;
- смазанная речь.

Целесообразным считается мультидисциплинарный подход в диагностике и коррекции ПН у больных с ОЦН [22,65]. При подозрении на развитие дисфагии приглашается специалист по глотанию, который уже более подробно проводит дифференциальную диагностику.

Определение стратегии перорального питания более актуально по большей части для реабилитационного периода. В остром же периоде в условиях ОРИТ предпочтение лучше отдавать энтеральному питанию (ЭП).

В настоящее время общепризнанными являются преимущества энтерального доступа, что обусловлено большей безопасностью данного метода, физиологичностью и значимостью для трофического обеспечения самой пищеварительной системы. Доказано, что энтеральное введение смеси способно поддерживать структурную целостность и разностороннюю функцию ЖКТ, обеспечивая сохранение барьера, отделяющего кишечную микрофлору от системной циркуляции. Кроме этого, к преимуществам ЭП относят доказанный эффект в сокращении числа гнойно-септических осложнений [7].

Противопоказаниями к ЭП (вне зависимости от уровня сознания) служат [1, 15]:

- рефрактерный шок;
- декомпенсированный метаболический ацидоз;
- непереносимость сред для проведения НП;
- тяжелая некупируемая гипоксия;
- грубая некорректируемая гиповолемия;
- желудочно-кишечное кровотечение и остаточный объем в желудке более 500 мл;
- ишемия кишки, ее обструкция, абдоминальный компартмент-синдром.

Следует отметить, что комбинация ПП и ЭП возможна в случае, когда суточная доставка энергетических субстратов энтерально не достигает 60 % от расчетной суточной дозы [30]. Ming-Chao F., et al. (2016) считает, что оптимальным для пациентов с ОЦН является сочетание ЭП и ПП. Предпочтение какого-либо одного способа доставки нутриентов сопровождается увеличением длительности пребывания в ОРИТ и летальности [50].

Chaudhry R. et al [26] в результате наблюдения 3 343 пациентов с ОЦН установили, что слишком раннее или слишком позднее наложение

чрезкожной гастростомы может также негативно влиять на исход заболевания.

Единого мнения по поводу оптимальной методики программы нутритивной поддержки у больных с ОЦН в литературе нет.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что непрерывное ЭП обеспечивает адекватное и своевременное поступление энергосубстратов. Вместе с тем анализ мультицентровых исследований у хирургических больных оставляет дискуссионным вопрос о преимуществах ЭП перед парентеральным [35].

Дисбактериоз у пациентов ОРИТ может влиять на исходы заболевания, поэтому целесообразным считается включение в программу НП пробиотиков у всех больных [18, 42].

Несмотря на доказанное развитие стрессовой гипергликемии у пациентов с ОЦН, необходимо помнить, что одной из причин гипергликемии может быть неадекватная субстратная нагрузка. В связи с этим необходимо соблюдать следующие принципы: постепенно нарастающее введение питательных субстратов, мониторинг метаболического ответа и расчет базовой потребности пациента в объеме основного обмена [12].

Фармаконутриенты в программе НП у больных с ОЦН

Фармаконутриенты — препараты, способные влиять на метаболические, иммунные и воспалительные процессы у больных, находящихся в критическом состоянии. Включение их в программу коррекции метаболических нарушений в настоящее время считается перспективным и широко изучается [17, 28].

Пациенты, страдающие ОЦН, могут иметь сопутствующий «тлеющий» источник стрессовой реакции — онкологическое заболевание, диабет, почечную или печеночную недостаточность [58]. Другие метаболические факторы также могут служить препятствием для адекватного иммунного ответа и должны быть приняты во внимание [63].

Глутамин, основная аминокислота в тканях организма, является

субстратом для почечного и печеночного глюконеогенеза, а также анаболическим компонентом для роста мышечной ткани и включен в поддержание кислотно-основного баланса почек [31, 40, 41]. Снижение пула глутамината ведет к нарушению иммунного ответа и развитию патологических состояний и нарушениям белкового обмена [27, 37]. В литературе представлены исследования, которые свидетельствуют о том, что при дефиците глутамината нарушается пролиферация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов [17]. И НП без адекватного количества глутамината не предотвращает его дефицит. Экспериментальные данные показали, что при введении энтерального глутамината снижается бактериальная транслокация в условиях катаболизма и повышенной кишечной проницаемости [54, 59, 66]. По рекомендациям ESPEN (2016), глутамин можно вводить парентерально, если его энтеральная доставка недостаточна [63].

Доказано, что использование энтерального глутамината в комплексном лечении пациентов с внутричерепными кровоизлияниями способствует более раннему восстановлению функций ЖКТ и уменьшению количества гнойных осложнений [2, 15].

Несмотря на то что исследования последних лет, рассматривающие влияние введения глутамината на коррекцию метаболических нарушений, гетерогенны (McRae, исследование результатов 22 мета-анализов), прослеживается тенденция, указывающая на положительное влияние этой аминокислоты на длительность госпитализации, количество гнойных осложнений и смертность [48].

Şankayaİ в исследовании на крысах было выдвинуто предположение, что на ранних стадиях сепсиса введение глутамината может оказывать положительный эффект на сохранение нервно-мышечной проводимости [23].

Однако, по сведениям Van Zanten (2015), результаты 12 последних крупных мета-анализов показали, что уровень глутамината может влиять только на отсроченную летальность (в том числе исследование REDOX,

Van Zanten [60]), и дополнительное введение глутамината у пациентов с его изначально высоким уровнем несет большие негативные последствия. Например, у пациентов с сепсисом только высокий (не низкий) уровень глутамината в плазме крови влияет на летальность [37].

Rotovnik K. N. [56] в исследовании с участием 73 пациентов, проходящих предоперационную полиохимиотерапию, пришел к выводу, что введение энтерального глутамината в дозе 30 г в сутки может оказывать противовоспалительную активность. Ранняя НП с использованием смесей, содержащих глутамин и аргинин, снижает выраженность интоксикационного синдрома у больных после полиохимиотерапии. По сведениям Gunst и Van den Berghe, целесообразность применения глутамината и его высоких доз остается неясной, так же как и способы его введения [35, 94]. В исследовании Vermeulen M. A. с использованием изотопов было доказано, что введение дополнительных доз глутамината энтерально не оказывает никакого влияния на оборот цитруллин и синтез аргинина [61]. В результате анализа материала исследователи пришли к выводу, что эффекты от введения глутамината (так же как и селена) зависят от дозы, длительности применения, комбинаций с другими фармаконутриентами и особенностей нозологии пациентов [31].

Аргинин в составе НП также относится к фармаконутриентам. Среди главных свойств аргинина можно выделить усиливающее воздействие на цитотоксические свойства лимфоцитов и синтез белка (через стимуляцию секреции СТГ). Однако включение аргинина в состав НП у больных с сепсисом является дискуссионным за счет чрезмерного образования оксида азота и опосредованного влияния на сосудистый тонус. В литературе описан дозозависимый эффект аргинина и необходимости добавления в смеси цитруллина как главного источника эндогенного цитруллина [27]. По данным зарубежных авторов, положительное влияние на иммунный ответ аргинин проявляет

в сочетании с омега-3 жирными кислотами. Сведений об эффективности добавления аргинина в программу НП у больных с ОЦН в литературе крайне мало.

Ginguay A. в своей работе объединяет следующие результаты, описывающие потенциальные преимущества и недостатки включения дополнительных количеств определенных аминокислот в состав НП [33]:

- при всех преимуществах глутамината использование его у пациентов с полиорганной недостаточностью не является целесообразным;
- таурин имеет потенциальные положительные эффекты при наличии синдрома реперфузии;
- использование цитруллина на животных показало его значительное положительное влияние на микроциркуляторное русло;
- добавление аргинина не несет отрицательного влияния на метаболизм больного в условиях критического состояния, особенно при пониженном производстве оксида азота.

Ранее было установлено, что омега-3 жирные кислоты способны потенцировать усиление иммунного ответа, изменять соотношение про- и противовоспалительных медиаторов [2, 46, 49].

Ogawa et. al на небольшой выборке (n = 19) показали, что энтеральное использование эйкозапентаеновой и гамма-линоленовой кислот может служить профилактикой образования стресс-язв у пациентов спинальной хирургии, требующих длительной иммобилизации [52]. Убедительных данных об отрицательных эффектах омега-3 жирных кислот в литературе нет [51, 63].

Таким образом, несмотря на доказанную эффективность и множество вариантов проведения нутритивной поддержки, вопрос об оптимизации и безопасности нутритивной поддержки пациентов с ОЦН остается открытым.

Список литературы

1. Алашеев А. М., Белкин А. А., Вознюк И. А. и др. Российские клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных с острыми

- нарушениями мозгового кровообращения. // Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. - М., -2010. - С.5-15.
2. Арыкан Н.Г., Стец В.В., Зырянов В.А., Любимов М.Д., Шестопапов А.Е. Парентеральное питание, содержащее омега-3 жирные кислоты, в коррекции метаболических расстройств у хирургических больных. // Доктор.ру. -2016.-№ 10(127)- С. 51-57.
 3. Белкин А.А. Острая церебральная недостаточность/ А.А. Белкин, Давыдова Н.С., Левит А.Л., Лейдерман И.Н. //Острая церебральная недостаточность. Методические рекомендации. УГМУ. Екатеринбург.-2014.— С. 1-2
 4. Боткина А.С. Современные аспекты нутритивной поддержки // Трудный пациент. 2008.— Т. 6.-№ 9. С. 41-44.
 5. Гаджиева Н.Ш. Основные закономерности развития нарушений белкового и энергетического обмена у больных с острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза.// Автореферат канд.мед.наук. Екатеринбург.— 2007.— С. 56-108.
 6. Зырянов В.А., Панова Н.Г., Любимов М.Д., Шестопапов А.Е. Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы.// Лечащий врач. 2016.-№ 4.-С.86-90.
 7. Иванов С.В. Сравнение методов исследования компонентного состава тела у пациентов с недостаточностью питания. Актуальные проблемы медицины и биологии: материалы науч.-практ. конф.— СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2010.— С. 130.
 8. Исраилова В.К., Айткожин Г.К., Утегенова Ж.А., Абдымомунова Ж.А. Энтеральное питание у пациентов при инсульте в интенсивной терапии. // Вестник Казанского национального медицинского университета.—2016.-№ 1.— С. 34-35.
 9. Карпунин А.Ю. Церебральный ангиоспазм у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой/А.Ю. Карпунин, С.С. Петриков, В.В. Крылов //Неврологический журнал.-2015.-Т.20(1).-С.42-48.
 10. Крылов В.В., Петриков С.С. Нейрореанимация. Практическое руководство.— М.: ГЭОТАР-Медиа.2010.-176 с.
 11. Крылов В.В., Петриков С.С., Солодов А.А. и др. Принципы интенсивной терапии у больных с субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва аневризм головного мозга.//Неотложная медицинская помощь.-2013.-№ 4-С.48-52.
 12. Луфт В.М. Нутритивная коррекция стрессорной гипергликемии: возможности и коррекция/В.М. Луфт//Материалы съезда ФАР.— 2012.-С.297-298.
 13. Петриков С.С. и др. Влияние концентрации глюкозы в плазме крови на уровень глюкозы в интерстициальной жидкости головного мозга у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы головного мозга //Материалы съезда ФАР.—М.—2012.-С.383-384
 14. Петриков С.С., Крылов В.В., Рык А.А. Состояние кишечного тракта и метаболизм глюкозы как лимитирующие факторы парентерально-энтерального питания больных с внутричерепными кровоизлияниями //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2009.-№ 2.-С.34-38.
 15. Петриков С.С., Солодов А.А., Клычкова Е.В., Тазина Е.В., Годков М.А., Рык А.А., Крылов В.В. «Эффективность и безопасность парентерального питания у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящимися в критическом состоянии» Журнал имени Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2016. Том№ 1.-С.15-20.
 16. Снеговой А.В., А.И. Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных // Практ. онкология.—2009.— Т. 10.— № 1.— С. 49-57.
 17. Цветков Д.С. Возможности использования фармаконутриентов в лечении больных с сепсисом // Инф. в хир.— 2008.— № 4.— С. 14-20.
 18. Шестопапов А.Е., Григорьев А.Г. Метаболическое лечение и нутритивная поддержка в интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности у больных перитонитом // Вестн. интенс. тер.— 2010.— № 3.— С. 59-63.
 19. Alazawi W, Pirmadid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. //Ann. Surg.— 2016.-№ 64.-P.-73-80.
 20. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelmy N, Bertz H, Fearon K, et al.ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.// Clin. Nutr.— 2017.-№ 36.-P.11-48.
 21. Argiles J. M. The 2015 ESPEN Sir David Cuthbertson Inflammation as the driving force for muscle wasting in cancer. // Clin. Nutr.— 2017-V 36.— Is.3.-P.798-803.
 22. Bell F., Cash C., Hamilton A. et.al.The importance of nutrition support in early intensive interdisciplinary therapy for brain injury patient. //Clin.Nutr.-2015.-V. 5 -Is.5.— P.199
 23. Çankaya İ, Boyacılar Ö, Demirağ K, Uyar M, Moral A. Neuromuscular Dysfunction in Experimental Sepsis and Glutamine.// Balkan Med. J.— 2016.— Vol. 33.— Is.3.— P.267-74.
 24. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. // Clin. Nutr.— 2017.-№ 36.-P.49-64.
 25. Chapple LA., Chapman M., Shalit N., et al. Barriers to Nutrition Intervention for Patients with a traumatic brain injury. //JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.-2017.— Jan 1
 26. Chaudhry R., Kukreja N., Tse A., et al. Trends and outcomes of Early versus Late Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Placement in patients with traumatic brain injury: Nationwide Population-based Study.// J. Neurosurg Anesthesiol.-2017- Vol 28- Is.4.
 27. Curi, R., Lagranha, C.J., Doi, S.Q., et al.Molecular Mechanisms of Glutamine Action // J. Cell.Physiol.— 2005.— № 204.— P. 392-401.
 28. Dunne DF, Jack S, Jones L, Lythgoe DT, Malik HZ, Poston GJ, et al. Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection.// Br. J. Surg.— 2016.-№ 103.— P.504-12.
 29. Elia M, Normand C, Norman K, Laviano A, Norman K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. // Clin. Nutr.— 2016.-№ 35.-P.370-80.
 30. Esteve, E., Ricart, W., Fernandez-Real, J. M. Dyslipidemia and inflammatory: an evolutionary conserved mechanism // Clin. Nutr.— 2005.— Vol. 24.— № 1.— P.16-31
 31. Festen B., Van Zanten AR. The end of an era of pharmaconutrition and immunonutrition trials for the critically-ill patient? // Minerva Anesthesiol.-2016.-Vol 82.-Is 3-P.262-4
 32. Gillis C, Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. // Anesthesiology.— 2015.-№ 123.— P.1455-72.
 33. Ginguay A, De Bandt JP, Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.— 2016.— Vol.19.— Is.2-P 161-9/
 34. Grass FG, Benoît M, Coti Bertrand P, Sola J, Schœfer M, Demartines N, et al. Nutritional status deteriorates postoperatively despite preoperative nutritional support.// Ann. Nutr. Metab.— 2016.— № 68.-P.291-7.
 35. Gunst J, Van den Berghe G. Parenteral nutrition in the critically ill. // Curr. Opin. Crit. Care.— 2017.— Vol. 23.— Is.2.— P. 149-158
 36. Gustafsson UO, Oppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. // World J. Surg.— 2016.— № 40.— P.1741-7.
 37. Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Glutamine and Antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial.// JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.— 2015.-№ 39.— № 401-9.
 38. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2016;23:900e7.
 39. Jaramillo C., Johnson A., Singh R., Vasylyeva T.L. Metabolic disturbances in patient with cerebral palsy and gastrointestinal disorders. //Clin.Nutr.— 2016.— № 16.— P.30-35
 40. Kang K, Shu XL, Zhang YS, Liu XL, Zhao J. Effect of glutamine enriched nutrition support on surgical patients with gastrointestinal tumor: a metaanalysis of randomized controlled trials. //Chin. Med. J.— 2015.-№ 128.-P. 245e51.
 41. Klek S, Scislo L, Walewska E, Choruz R, Galas A. Enriched enteral nutrition may improve short term survival in stage IV gastric cancer patients, randomized controlled trial. Nutrition 2016 [Epub ahead of print].
 42. Koekkoek KW, van Zanten AR. Nutrition in the critically ill patient. // Curr. Opin. Anaesthesiol.— 2017.— Vol. 30.— Is.2-P.178-185
 43. Kofler M., Schiefecker A. J., Beer R. et al. Enteral nutrition increases interstitial brain glucose levels in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients. J. Cereb. Blood Flow Metab.— 2017.— № 1
 44. Lambert E, Carey S. Practice guideline recommendations on perioperative fasting. A systematic review. // J. Parenter. Enteral. Nutr.— 2016.-№ 40.-P.1158-65.
 45. Mabvuure NT, Roman I, Khan OA. Enteral immunonutrition versus standard enteral nutrition for patients undergoing oesophagogastric resection for cancer. // Int. J. Surg.— 2013.-№ 11.— P.122-7.
 46. Martine, J.M., Stapleton, R.O. Omega-3 fatty acids in critical illness // Nutr.Rev.— 2010.— Vol. 68.— № 9.— P. 531-541.
 47. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C., et al.A.S.P.E.N. Board of Directors, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.).// J. Parenter. Enteral. Nutr.— 2016.— № 40.— P. 159-211.

48. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. // *Biomed Rep.* — 2017. — Vol. 6. — Is. 5. — P. 576–584
49. McSorley ST, Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Postoperative systemic inflammatory response, complication severity, and survival following surgery for colorectal cancer. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2016. — № 23. — P. 2832–40.
50. Ming-Chao F., Qiao-Ling W., Wei F., et al. Early Enteral Combined with Parenteral nutrition treatment for severe traumatic brain injury: effects on immune function, nutritional status and outcomes. // *Chin. Med. Sci.* — 2016. — Vol 31. — Is. 4. — P 213–220.
51. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco F, Brugiotti C, et al. Perioperative standard oral nutrition supplements versus immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an enhanced recovery (ERAS) protocol: a multicenter randomized clinical trial (SONV) study. // *Medicine (Balt)*. — 2016. — № 95. — P 3704.
52. Ogawa K. Effect of Enteral Nutrition with Eicosapentaenoic and Gamma-Linolenic Acid for Preventing pressure ulcers in patients after neurosurgery. // *Clin. Nutr.* — 2016. — № 35. — sup. 1. — P. 248.
53. Parkin, M. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events / M. Parkin, S. Hopwood, D. A. Jones et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol. 25. — P. 402–413.
54. Probst P, Keller D, Steimer J, Gmür E, Haller A, Imoberdorf R, et al. Early combined parenteral and enteral nutrition for pancreaticoduodenectomy - retrospective cohort analysis. // *Ann. Med. Surg.* — 2016. — № 6. — P. 68–73.
55. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. // *Intensive Care Med.* — 2017. — Vol. 43. — Is. 3. — P. 380–398.
56. Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Žagar T, Mrevlje Ž. Influence of enteral glutamine on inflammatory and hormonal response in patients with rectal cancer during preoperative radiochemotherapy. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2017. — Vol. 71. — № 5. — P. 671–673
57. Schlenk, F. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / F. Schlenk, A. Nagel, D. Graetz et al. // *Inten. Care Med.* — 2008. — Vol. 34. — P. 1200–1207.
58. Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, Elia M, Shenkin A, Sobotka L. Meta-analysis is not enough: the critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. // *Clin. Nutr.* — 2016. — № 35. — P. 748–57.
59. Van de Berge G. The 2016 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: Interfering with neuroendocrine and metabolic responses to critical illness: From acute to long-term consequences. // *Clin. Nutr.* — 2016. — Vol. 36. — Is. 2. — P. 348–354.
60. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. // *JAMA.* — 2014. — № 312. — P. 514–24.
61. Vermeulen MA, Brinkmann SJ, Buijs N et al. Enteral Glutamine Administration in Critically Ill Nonseptic Patients Does Not Trigger Arginine Synthesis. // *J. Nutr. Metab.* — 2016:1373060. doi: 10.1155/2016/1373060. Epub 2016 Apr 20.
62. Vespa, P. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study / P. Vespa, M. Bergsneider, N. Hattori et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol. 25, № 6. — P. 763–774.
63. Weimann A., Braga M., Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // *Clin. Nutr.* — 2017. — № 36. — P. 623–650
64. Yeh DD, Fuentes E, Qurashi SA, Cropano C, Kaafarani H, Lee J, et al. Adequate nutrition may get you home: effect of caloric/protein deficits on the discharge destination of critically ill surgical patients. // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2016. — № 40. — P. 37–44.
65. Yuce Sari S., Yazici G., Yuce D. The effect of glutamine and arginine-enriched nutritional support on quality of life in head and neck cancer patients with IMRT. // *Clin. Nutr.* — 2016. — № 11. — P. 67–69
66. Ziegler TR, May AK, Hebbard G, Easley KA, Griffith DP, Dave N, et al. Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients: an American multicenter randomized controlled trial. // *Ann. Surg.* — 2016. — № 263. — P. 646–55.

«БИОТЕХМЕД – 2018» — форум, посвященный биомедицинским технологиям

Форум, который прошел в Геленджике 9–11 сентября, это не только пространство, позволяющее выстроить диалог между участниками отрасли, но и выставочная площадка, позволяющая показать последние достижения фармацевтической и медицинской отраслей.

«БИОТЕХМЕД» — ключевой форум по биомедицинским технологиям в нашей стране, который активно развивается — за три года существования число его посетителей удвоилось. В этом году на нем побывали 1 468 делегатов из 77 регионов России и 17 стран.

Участниками мероприятия стали более 300 российских и международных компаний.

Всего в рамках деловой программы прошло 19 открытых панелей и два закрытых совещания, в которых приняли участие 210 спикеров. На экспозиции было представлено 22 стенда, а в демонстрации новейших биомедицинских технологий задействовано 33 компании-партнера.

Генеральным партнером мероприятия выступил Российский экспортный центр.

Экспорт медицинских услуг и оборудования стал одной из ключевых тем форума. Основная проблема фармацевтической отрасли в России — это сложность и высокая стоимость проведения испытаний на зарубежных рынках для получения международных сертификатов, которые дают возможность поставлять свою продукцию за рубеж.

Партнерами форума выступили: РВК; биотехнологическая компания Biosad; Центр развития перспективных технологий; «Техмаш»; «Швабе»; Национальный центр информатизации; «Такеда Россия»; «Фармасинтез»; «НПП «Фармаклон»; Siemens Healthineers; MSD; «ГосНИИ ОЧБ», «ИРВИН 2», «Диапроцесс», «ПОЗИС», «ГЕРОФАРМ».

Состоялись пресс-конференции ключевых участников пленарного заседания, РЭЦ, презентация физиотерапевтического аппарата для коррекции артериального давления «Швабе».

Завершился «БИОТЕХМЕД – 2018» финалом конкурса биомедицинских проектов «Стартап-ралли – 2018».



Оптимальные метаболические ориентиры по доставке белка и энергии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с тяжелой травмой

С. В. Пономарев^{1,2}, И. Н. Лейдерман³, Э. П. Сорокин^{1,2}, Е. В. Шилева¹

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

²БУЗ УР «Городская клиническая больница № 9» Минздрава Удмуртской Республики, г. Ижевск

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Optimal metabolic targets for provision of protein and energy in severe trauma patients in ICU

S. V. Ponomarev, I. N. Leyderman, E. P. Sorokin, E. V. Shilyaeva

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; City Clinical Hospital № 9, Izhevsk; Ural State Medical University, Ekaterinburg; Russia

Резюме

Одним из компонентов клинической картины тяжелой сочетанной травмы является синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Нутритивная поддержка играет важную роль в улучшении клинических исходов. До настоящего времени не определены целевые уровни доставки белка и энергии пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелой травмой. Цель исследования. Определить оптимальные метаболические ориентиры по обеспечению пациентов ОРИТ с травмой груди и живота (ПГЖ) белком и энергией, оказывающие влияние на показатели клинического исхода. Материалы и методы. В исследование включили 86 пациентов ОРИТ с тяжелой ПГЖ. Приоритетной методикой в программе нутритивной поддержки было раннее энтеральное питание. Определяли критический уровень доставки белка и энергии на третьи сутки лечения в ОРИТ путем пошагового увеличения доставки белка на 0,1 г/кг в сутки, начиная с 0,5 г/кг в сутки и доставки энергии на 1 ккал/кг в сутки, начиная с 20 ккал/кг в сутки и сформировали по две группы сравнения соответственно. Результаты. Выявили статистически значимый уровень доставки белка и энергии, который составил не менее 1,3 г/кг в сутки по белку и не менее 31 ккал/кг в сутки по энергии. Средняя продолжительность лечения в стационаре пострадавших группы «Б > 1,3 г/кг в сутки» (n = 64) была на 1,6 койко-дня меньше, чем в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» (n = 22), p = 0,03; у группы «Е > 31 ккал/кг в сутки» (n = 62) была на 1,8 койко-дня меньше, чем в группе «Е < 31 ккал/кг в сутки» (n = 24), p = 0,011. Нозокомиальные инфекционные осложнения развились у 8 (13%) пациентов в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки», в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» — у 8 (36%) пациентов ($\chi^2 = 4,68$; p = 0,031). В группе «Е > 31 ккал/кг в сутки» — у 7 (11%) пациентов, а в группе «Е < 31 ккал/кг в сутки» — у 9 (38%) пациентов ($\chi^2 = 6,21$; p = 0,013). Выводы. Доставка пациентам ОРИТ с ПГЖ белка в количестве не менее 1,3 г/кг в сутки и энергии не менее 31 ккал/кг в сутки на третьи сутки лечения в ОРИТ позволяет достоверно уменьшить частоту развития нозокомиальных инфекционных осложнений и продолжительность лечения в стационаре.

Ключевые слова: метаболизм, потребность в белке, энергопотребность, нутритивная поддержка, тяжелая травма груди и живота, нозокомиальные инфекционные осложнения.

Summary

One of the most important components of the clinical pattern of severe trauma is hypermetabolism-hypercatabolism syndrome. Nutritional support plays significant role in improving clinical outcomes of ICU patients. The goal of this trial was to determine the optimal metabolic targets for protein and energy provision for severe trauma ICU patients, improving the indicators of clinical outcome and reducing the infectious complications rate. Materials and methods. 86 ICU patients with severe trauma of chest and abdomen were included. Priority in nutritional support was previously enteral nutrition. The critical level of protein and energy provision on the 3rd day of treatment in the ICU was determined by incrementally increasing protein delivery by 0.1 g/kg per day, starting from 0.5 g/kg per day and energy delivery to 1 kcal/kg per day, starting from 20 kcal/kg per day and forming 2 comparison groups, respectively. Results. The statistically significant level of protein provision was 1.3 g/kg per day and more for protein and 31 kcal/kg per day and more for energy targets. The average length of stay (LOS) in the hospital of the group «Protein > 1.3 g/kg per day» (n = 64) was 1.6 day less than in the group «Protein < 1.3 g/kg per day» (n = 22), p = 0.03; the group «Energy > 31 kcal/kg per day» (n = 62) demonstrated significantly lower LOS in the hospital (1.8 day) than the group «Energy < 31 kcal/kg per day» (n = 24), p = 0.011. Nosocomial infectious complications were found out in 8 (13%) patients in the group «Protein > 1.3 g/kg per day», in the group «Protein < 1.3 g/kg per day» in 8 (36%) patients ($\chi^2 = 4.68$; p = 0.031). In the group «Energy > 31 kcal/kg per day» infectious complications rate was 11%, and in the group «Energy < 31 kcal/kg per day» — 38% ($\chi^2 = 6.21$; p = 0.013). Summary. Protein provision at least 1.3 g/kg per day and energy of at least 31 kcal/kg per day on the 3rd day of ICU treatment led to significant reduction of nosocomial infectious complications rate and LOS in the hospital.

Key words: optimal metabolic targets for the delivery of protein and energy, nutritional support, severe trauma of chest and abdomen, nosocomial infectious complications.

Введение

Проблемы, связанные с травматизмом, оказывают огромное влияние на экономические и медико-социальные проблемы общества: высокую инвалидизацию и смертность, значительную стоимость медицинской помощи, прямые и косвенные потери вследствие утраты трудового потенциала общества [1].

Основные патогенетические факторы тяжелой сочетанной травмы формируют синдром взаимного отягощения с изменением адаптационных механизмов в ответ

на травму, что ведет к возрастанию тяжести и резистентности травматического шока, увеличению объема и степени кровопотери, инфекционным осложнениям, полиорганной недостаточности (ПОН) и тяжелым нарушениям метаболизма в виде синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма [2–5].

Наименее изученной частью универсальных патофизиологических сдвигов, характеризующих критическое состояние, остается метаболическая составляющая. Метаболические нарушения, развивающиеся при тяжелой

травме, характеризуются повышенными энергопластическими потребностями, выраженным катаболизмом в сочетании с толерантностью тканей к усвоению питательных веществ [5–8]. Нерешенной проблемой является отсутствие обоснованных данных об оптимальных метаболических ориентирах при проведении нутриционной поддержки как по количеству необходимого белка, так и по энергетическому обеспечению пациентов ОРИТ. Наиболее авторитетные исследования в этой области указывают на более благоприятное течение критического состояния при доставке белка свыше 1,1 г/кг в сутки и энергии в объеме, превышающем 60 % от суточной потребности [9–12]. Однако речь идет о гетерогенной группе реанимационных пациентов, что вызывает вопросы и требует конкретизации у пациентов ОРИТ с тяжелой травмой.

Цель исследования

Определить оптимальные метаболические ориентиры по обеспечению пациентов ОРИТ с тяжелой травмой белком и энергией, влияющие на основные показатели нутриционного статуса, улучшающие показатели клинического исхода и уменьшающие частоту инфекционных осложнений.

Материалы и методы

По дизайну исследование было проспективным, одноцентровым рандомизированным, открытым, контролируемым. Набор пациентов осуществлялся на клинической базе городской клинической больницы № 9 г. Ижевска с января 2013 по июль 2016 года. В исследование вошли 86 пострадавших с тяжелой травмой груди и живота. Критерии включения (необходимо наличие всех указанных критериев): возраст от 18 до 75 лет; необходимость интенсивной терапии в условиях ОРИТ не менее 48 часов. Критерии исключения (достаточно наличия одного критерия): АРАСНЕ II > 25 баллов; сопутствующая декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца; онкопатология; предшествующая химиотерапия; тяжелая черепно-мозговая травма.

Приоритетным в нутриционной поддержке было раннее энтеральное питание, которое начинали в течение первых 24 часов. При развитии синдрома кишечной недостаточности (два и более балла по шкале GIF) в программу нутриционной поддержки включали дополнительное парентеральное питание или осуществляли полное парентеральное питание.

Противопоказаниями к проведению ЭП являлись:

- рефрактерный шок;
- тяжелая гипоксия ($\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст.);
- гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 80$ мм рт. ст.);
- острая некомпенсированная кровопотеря;
- декомпенсированный метаболический ацидоз с рНарт. < 7,2;
- сывороточный лактат арт. > 3 ммоль/л;
- механическая кишечная непроходимость;
- продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение;
- непереносимость компонентов энтеральной смеси.

ЭП осуществляли гравитационно-капельным (пассивным) методом через стандартные инфузионные системы без фильтра, через специальные системы для энтерального питания с пластиковыми мешками.

Перед стартом ЭП проводили промывание желудка до чистых промывных вод. С целью активизации перистальтики в желудок вводили эритромицин 200 мг в 100 мл 0,9% NaCl. Через 30–40 минут начинали ЭП. Стартовый объем энтерального питания составлял 300–500 мл, вводился со скоростью 30–40 мл/час или маленькими болюсами по 50 мл через час. Через каждые 6 часов оценивали остаточный объем желудка (ООЖ). При ООЖ > 50 % от введенного количества смеси уменьшали скорость введения, объемы болюсов или кратность введения. С целью дополнительной фармакологической коррекции моторной функции ЖКТ использовали парентерально метоклопрамид, мотилиум, прозерин. В ночное время НП не проводили, назогастральный зонд открывали, утром оценивали сброс по нему за сутки. При ООЖ < 50 % доставленного объема питания на следующие сутки количество смеси увеличивали на 500 мл, а скорость введения или объем болюса — на 30–50 мл в час. Самая высокая скорость введения смеси составила 150 мл/час, наибольший объем болюса — 200 мл, максимальное суточное количество энтерального питания — 2000–2500 мл.

В качестве критериев эффективности НП использовали продолжительность лечения в ОРИТ и стационаре, динамику основных показателей нутриционного статуса (общий белок, альбумин, лимфоциты) и частоту развития нозокомиальных инфекционных осложнений.

Диагноз нозокомиальной пневмонии устанавливали на основании национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых, 2009 год». Диагностика других локусов инфекции была основана на федеральных клинических рекомендациях «Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, 2014 год».

Потребность в белке определяли по суточной экскреции азота с мочой. Определение суточной потребности в энергии производили методом непрямой калориметрии с использованием метабологафа МПР6–03 «Тритон».

При определении критического уровня доставки белка, влияющего на клиническое течение травматической болезни, у данных пациентов производили расчет количества доставленного белка на 1 кг массы тела на третьи сутки лечения в ОРИТ. Этот показатель варьировал от 0,5 до 2,0 г/кг в сутки. Сформировали две группы сравнения. Значимый уровень доставки белка составил 1,3 г/кг в сутки и более. Данный показатель определили в результате пошагового увеличения доставки белка на 0,1 г/кг в сутки, начиная с 0,5 г/кг в сутки. Этих пациентов включили в группу «Б > 1,3 г/кг в сутки». Также в нее включили пострадавших, выписанных из ОРИТ на третьи сутки лечения, которые с первым диетическим столом продолжали прием энтеральной смеси в режиме sip feeding в объеме 500–1000 мл в сутки на протяжении 3–5 дней. Суммарное количество пострадавших в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» — 64. Группа «Б < 1,3 г/кг в сутки» была образована больными, которым доставлялся белок менее 1,3 г/кг в сутки (n = 22).

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ с учетом уровня доставки белка

	Группа «Б > 1,3 г/кг в сутки» (n = 64) М (95% ДИ)	Группа «Б < 1,3 г/кг в сутки» (n = 22) М (95% ДИ)	Уровень значимости, Р
ISS, баллы	19,3 (17,3–21,4)	22,3 (18,9–25,6)	0,06
Возраст, годы	36,3 (33,2–39,3)	37,4 (32,4–42,3)	0,57
ИМТ, кг/м ²	23,0 (22,1–23,9)	24,9 (23,3–26,6)	0,02
Длительность транспортировки, мин.	68 (59–77)	54 (46–62)	0,21
Время до операции, мин.	50 (40–60)	49 (33–64)	0,96

Таблица 2
Оценка тяжести состояния по шкалам APACHE II, SOFA, ШКГ, количеству признаков MOF и СВР в динамике

Шкалы	Группа	Этапы исследования			
		1-е сутки М (95% ДИ)	3-и сутки М (95% ДИ)	5-е сутки М (95% ДИ)	7-е сутки М (95% ДИ)
Apache II, баллы	Б > 1,3 г/кг в сутки	9,9 (8,6–11,2)	7,5 (4,3–10,7)	5,1 (2,6–7,6)	9,5 (–22,3–41,3)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	11,7 (9,4–13,9)	8,5 (6,4–10,5)	6,7 (5,0–8,4)	5,0 (2,3–7,7)
ШКГ, баллы	Б > 1,3 г/кг в сутки	14,0 (13,6–14,4)	14,3 (13,3–15,2)	14,8 (14,2–15,3)	14,5 (8,1–20,9)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	13,4 (12,3–14,5)	14,1 (13,4–14,7)	14,1 (13,2–15,1)	14,5 (13,9–15,1)
MOF, количество признаков	Б > 1,3 г/кг в сутки	2,3 (1,9–2,7)	1,6 (0,6–2,6)	1,3 (0,4–2,1)	2,0 (–10,7–14,7)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	3,2* (2,7–3,7)	1,6 (1,1–2,1)	1,1 (0,4–1,7)	0,9 (–0,1–1,8)
SOFA, баллы	Б > 1,3 г/кг в сутки	3,2 (2,6–3,8)	2,5 (1,2–3,7)	1,8 (0,4–3,1)	2,5 (–3,9–8,9)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	5,0* (4,0–6,1)	3,1 (2,1–4,2)	2,4 (1,3–3,5)	2,0 (0,2–3,8)
SIRS, количество признаков	Б > 1,3 г/кг в сутки	2,5 (2,3–2,7)	1,6 (1,1–2,2)	1,5 (0,5–2,5)	3,0 (–9,7–15,7)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	2,4 (2,1–2,7)	2,0 (1,6–2,3)	1,6 (1,1–2,1)	1,6 (0,7–2,5)

Примечание: * — различия сравниваемых параметров между группами статистически достоверны; p < 0,05.

Таблица 3
Суточная экскреция азота, потребность в белке и энергии в динамике

Показатели	Группа	Этапы исследования			
		1-е сутки М (95% ДИ)	3-и сутки М (95% ДИ)	5-е сутки М (95% ДИ)	7-е сутки М (95% ДИ)
Экскреция азота, г в сутки	Б > 1,3 г/кг в сутки	17,1 (15,3–18,8)	20,8 (16,1–25,5)	23,7 (3,2–44,3)	31,6 (–11,6–74,8)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	17,3 (14,6–19,9)	17,4 (13,9–20,9)	18,9 (11,2–26,7)	25,5 (4,6–46,3)
Потребность в белке, г в сутки	Б > 1,3 г/кг в сутки	108,1 (99,7–116,4)	126,0 (98,2–153,9)	140,0 (67,8–212,2)	197,7 (–71,1–466,4)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	113,5 (101,5–125,6)	112,6 (96,8–128,3)	121,8 (86,5–157,0)	154,6 (65,5–243,7)
Потребность в энергии, ккал в сутки	Б > 1,3 г/кг в сутки	2248 (2074–2421)	2620 (2040–3199)	2913 (1410–4415)	4108 (–1508–9724)
	Б < 1,3 г/кг в сутки	2362 (2112–2612)	2344 (2017–2671)	2534 (1801–3267)	3217 (1366–5069)

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим показателям, тяжести травматического повреждения и времени оказания помощи. Между группами выявили достоверное различие в ИМТ (p = 0,02). Он соответствовал показателям нормального типа питания (табл. 1).

При поступлении и в динамике на 3-и, 5-е и 7-е сутки тяжесть состояния оценивали по шкалам APACHE II, SOFA, Глазго, количеству признаков СВР и MOF. При таком формировании сравниваемых групп на момент поступления в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» отмечали большее количество признаков органной дисфункции по MOF — в среднем 3,2 [2,7–3,7] балла. В группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» этот показатель составил 2,3 [1,9–2,7] балла; p = 0,01. Среднее количество баллов по шкале SOFA в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» было 5,0 [4,0–6,1], в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» — 3,2 [2,6–3,8] балла;

p = 0,003. По другим шкалам статистически значимых различий не зафиксировали (табл. 2).

При оценке на 3-и, 5-е и 7-е сутки лечения в ОРИТ показатели в группах сравнения были примерно одинаковыми и не имели статистически значимой разницы (табл. 2).

В обеих группах регистрировали характерные изменения метаболизма по типу развития синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Максимальную потребность в белке и энергии зарегистрировали на седьмые сутки травматической болезни. Изменения были однотипны и статистически недостоверны (табл. 3).

При определении критического уровня доставки энергии, влияющего на клиническое течение травматической болезни, у данных пациентов производили расчет количества доставленной энергии на третьи сутки лечения в ОРИТ. Этот показатель варьировал от 15,3 до 40,0 ккал/кг в сутки. Сформировали две группы сравнения. Значимый уровень

Таблица 4
Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ с учетом уровня доставки энергии

	Группа «Е > 31 ккал/кг в сутки» (n = 62) М (95% ДИ)	Группа «Е < 31 ккал/кг в сутки» (n = 24) М (95% ДИ)	Уровень значимости, Р
ISS, баллы	19,4 (17,3–21,6)	21,8 (18,6–25,0)	0,10
Возраст, годы	36,2 (33,1–39,2)	37,5 (32,8–42,3)	0,54
ИМТ, кг/м ²	23,1 (22,2–24,0)	24,6 (23,0–26,2)	0,09
Длительность транспортировки, мин.	68 (59–78)	54 (46–63)	0,18
Время до операции, мин.	51 (40–61)	47 (32–61)	0,68

Таблица 5
Оценка тяжести состояния по шкалам APACHE II, SOFA, ШКГ, количеству признаков MOF и СВР в динамике

Шкалы	Группа	Этапы исследования			
		1-е сутки М (95% ДИ)	3-и сутки М (95% ДИ)	5-е сутки М (95% ДИ)	7-е сутки М (95% ДИ)
Аpache II, баллы	Е > 31 ккал/кг в сутки	9,8 (8,5–11,1)	6,6 (3,1–10,0)	4,7 (1,1–8,2)	7,0 (7,0–7,0)
	Е < 1,3 ккал/кг в сутки	11,8 (9,8–13,9)	8,8 (6,8–10,7)	6,7 (5,2–8,1)	5,8 (2,9–8,7)
ШКГ, баллы	Е > 31 ккал/кг в сутки	14,0 (13,6–14,4)	14,9 (14,6–15,1)	15,0 (15,0–15,0)	15,0 (15,0–15,0)
	Е < 1,3 ккал/кг в сутки	13,3* (12,3–14,3)	13,9 (13,2–14,5)	14,1 (13,3–15,0)	14,4 (13,9–15,0)
MOF, количество признаков	Е > 31 ккал/кг в сутки	2,2 (1,8–2,6)	1,4 (0,2–2,7)	1,2 (–0,1–2,4)	1,0 (1,0–1,0)
	Е < 1,3 ккал/кг в сутки	3,3* (2,8–3,7)	1,7 (1,2–2,1)	1,1 (0,5–1,7)	1,1 (0,1–2,1)
SOFA, баллы	Е > 31 ккал/кг в сутки	3,2 (2,6–3,8)	2,1 (0,7–3,50)	1,5 (–0,5–3,50)	3,0 (3,0–3,0)
	Е < 1,3 ккал/кг в сутки	5,0* (4,1–6,0)	3,2 (2,2–4,2)	2,4 (1,4–3,3)	2,0 (0,5–3,5)
SIRS, количество признаков	Е > 31 ккал/кг в сутки	2,5 (2,3–2,7)	1,7 (1,0–2,3)	1,2 (–0,1–2,4)	2,0 (2,0–2,0)
	Е < 1,3 ккал/кг в сутки	2,4 (2,1–2,7)	1,9 (1,6–2,3)	1,7 (1,2–2,2)	1,9 (0,9–2,9)

Примечание: * — различия сравниваемых параметров между группами статистически достоверны; p < 0,05.

Таблица 6
Суточная экскреция азота, потребность в белке и энергии в динамике

Показатели	Группа	Этапы исследования			
		1-е сутки М (95% ДИ)	3-и сутки М (95% ДИ)	5-е сутки М (95% ДИ)	7-е сутки М (95% ДИ)
Экскреция азота, г в сутки	Е > 31 ккал/кг в сутки	16,7 (15,0–18,4)	20,8 (15,5–26,1)	26,6 (3,2–44,3)	28,2 (28,2–28,2)
	Е < 31 ккал/кг в сутки	18,2 (15,2–21,3)	17,8 (14,4–21,2)	19,7 (13,2–26,1)	27,4 (12,3–42,4)
Потребность в белке, г в сутки	Е > 31 ккал/кг в сутки	106,4 (98,4–114,4)	125,2 (94,6–155,7)	140,6 (–182,8–463,9)	176,5 (176,5–176,5)
	Е < 31 ккал/кг в сутки	117,4 (103,9–130,9)	114,0 (98,4–129,7)	125,0 (93,3–156,7)	165,3 (92,5–238,0)
Потребность в энергии, ккал в сутки	Е > 31 ккал/кг в сутки	2213 (2047–2379)	2601 (1965–3236)	2926 (–3834–9686)	3666 (3666–3666)
	Е < 31 ккал/кг в сутки	2442 (2161–2723)	2374 (2049–2699)	2600 (1942–3259)	3440 (1928–4951)

доставки энергии составил не менее 31 ккал/кг в сутки. Данный показатель определили в результате пошагового увеличения доставки энергии на 1 ккал/кг в сутки, начиная с 20 ккал/кг в сутки. Также в нее вошли пациенты, выписанные из ОРИТ на третьи сутки лечения, которые с первым диетическим столом продолжали прием энтеральной смеси в режиме sip feeding в объеме 500–1000 мл/сутки на протяжении 3–5 дней. Эти пациенты вошли в группу «Е > 31 ккал/кг в сутки» (n = 62). Группу «Е < 31 ккал/кг в сутки» составили больные, у которых количество доставленной энергии было менее 31 ккал/кг в сутки (n = 24).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим показателям, тяжести травматического повреждения и времени оказания помощи (табл. 4).

При оценке на 3-и, 5-е и 7-е сутки лечения в ОРИТ показатели в группах сравнения были примерно одинаковыми и не имели статистически значимой разницы (табл. 5).

В обеих группах регистрировали характерные изменения метаболизма по типу развития синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Максимальные потребности в белке и энергии зарегистрировали на седьмые сутки травматической болезни. В обеих группах зафиксировали однотипные статистически недостоверные изменения (табл. 6).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием лицензионной программы Statistica 10.0 и статистической надстройки приложения Excel для Windows 10. Для проверки нормальности распределения данных выполняли W-тест Shapiro-Wilk,

визуально-графические тесты (гистограмма, ящичная диаграмма, прямая теоретически нормального распределения). Нормального распределения признаков не наблюдали, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Для количественных признаков данные были приведены как среднее арифметическое значение (М) и границы (в скобках) 95-процентного доверительного интервала (ДИ), в виде медианы (Ме) и границ межквартильного интервала (в скобках) percentile 25–75 %. Для качественных признаков приводили долю в процентах от числа всех наблюдений. Сравнительный анализ количественных признаков выполняли с помощью критерия Манна-Уитни. Для статистического анализа качественных признаков использовали четырехпольную таблицу, по которой рассчитывали критерий «хи-квадрат» (χ^2). При анализе качественных признаков от 9 до 5 случаев применяли поправку Йейтса, при количестве от 0 до 4 рассчитывали двойной точный критерий Фишера. Для определения отношения частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора, вычисляли относительный риск RR (relative risk).

Для всех статистических критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевую гипотезу (отсутствие различий) отвергали, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

Нутриционную поддержку в сравниваемых группах начинали в течение первых 24 часов лечения пациентов в ОРИТ. Количество доставленного белка в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» на протяжении всего времени лечения было больше, чем в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки»: на 3-и сутки — 98,4 [90,3–106,5] и 55,9 [44,9–66,9] г в сутки, $p < 0,01$; на 5-е сутки — 95,5 [47,2–143,8] и 58,6 [42,8–74,3] г в сутки, $p = 0,037$ соответственно (рис. 1). В группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» количество доставленного белка на третьи сутки лечения в ОРИТ составило 78 % от потребности, в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» — 50 %.

Количество доставленной энергии в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» было больше на протяжении всего времени лечения в ОРИТ, чем в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки»: на 1-е сутки — 670 [580–760] и 513 [350–675] ккал в сутки, $p = 0,045$; на 3-и сутки — 2203 [1968–2438] и 1433 [1207–1660] ккал в сутки, $p < 0,01$; на 5-е сутки — 2314 [1420–3208] и 1593 [1349–1837] ккал в сутки, $p = 0,037$, соответственно (рис. 2).

В перерасчете на кг массы тела количество доставленного белка в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» также было выше. При этом статистически значимо данные показатели различались на третьи сутки. В группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» среднее значение составило 1,6 [1,4–1,8] г/кг в сутки, в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» — 0,8 [0,6–0,9] г/кг в сутки, $p < 0,01$ (рис. 3).

В результате проведенной нутриционной поддержки не зарегистрировали достоверных изменений в дефиците белка и энергии. При этом в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки»

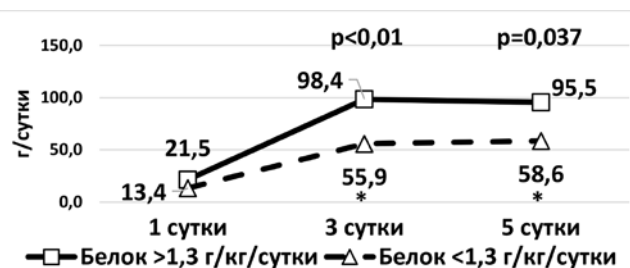


Рисунок 1. Динамика показателя доставленного белка в группах сравнения.

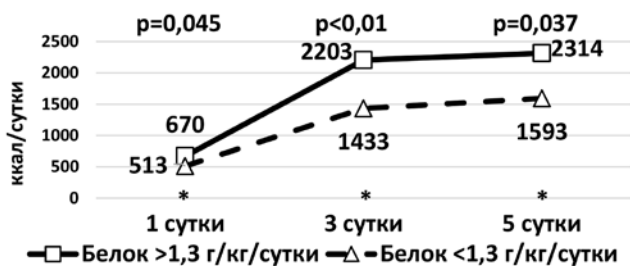


Рисунок 2. Динамика показателя доставленной энергии в группах сравнения.

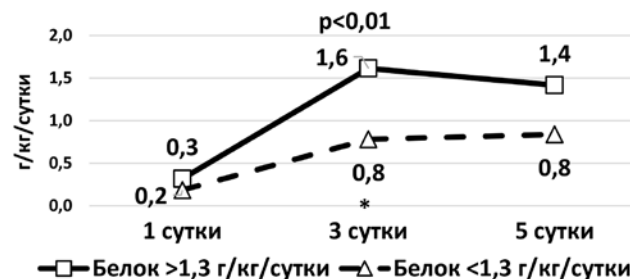


Рисунок 3. Динамика показателя доставленного белка на кг массы тела.

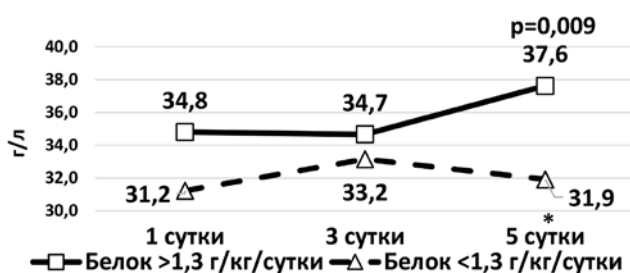


Рисунок 4. Динамика уровня альбумина сыворотки крови в группах сравнения.

доставка большего количества белка отразилась на основных показателях нутриционного статуса пациентов. На пятые сутки лечения в ОРИТ разница в сывороточном уровне альбумина имела статистическую значимость: в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» — 37,6 [34,0–41,2] г/л, в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» — 31,9 [29,4–34,5] г/л; $p = 0,009$. Показатели общего белка и лимфоцитов крови статистически достоверно не отличались (рис. 4).

Нозокомиальные инфекционные осложнения развились у пациентов обеих групп: в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» зарегистрировали 8 (13 %), в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» — 8 (36 %) пациентов (табл. 7). В каждой группе

Таблица 7
Распределение инфекционных осложнений по локусам инфекции у пациентов с ТГЖ в зависимости от уровня доставленного белка

	Группа «Б > 1,3 г/кг в сутки» (n = 64)	Группа «Б < 1,3 г/кг в сутки» (n = 22)	Уровень значимости, р
Нозокомиальная пневмония (в том числе ВАП) из них:	2	2	0,270
- ранняя/поздняя НП	2	2	
- ранняя/поздняя ВАП	0	0	
- инфекция ТБД (бронхит)	0	2	0,063
Инфекция области хирургического вмешательства в том числе:	7	5	0,280
- глубокая разреза	5	5	
- органа/полости	2	0	
Всего пациентов	8	8	0,031

Таблица 8
Длительность лечения в стационаре

	Группа «Б > 1,3 г/кг в сутки» (n = 64) М (95% ДИ)	Группа «Б < 1,3 г/кг в сутки» (n = 22) М (95% ДИ)	Уровень значимости Р
Длительность лечения в стационаре, сутки	16,1 (14,4–17,8)	17,7 (15,4–20,0)	0,03

один пациент имел по два локуса инфекции. Различия были статистически достоверны, χ^2 с поправкой Йейтса = 4,68; $p = 0,031$.

Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ с травмой груди и живота в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки» был в 2,9 раза выше, чем в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки» (RR = 2,9 [1,24–6,82]; $p = 0,014$).

При статистическом анализе в частоте развития нозокомиальных инфекционных осложнений по различным локусам инфекции достоверных различий не выявили.

Напротив, длительность пребывания пациентов в стационаре различалась достоверно (табл. 8). Продолжительность лечения в стационаре пострадавших группы «Б > 1,3 г/кг в сутки» была на 1,6 койко-дня меньше, чем в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки», и составила 16,1 [14,4–17,8] и 17,7 [15,4–20,0] койко-дня соответственно; $p = 0,03$ (табл. 8).

При сравнении групп, полученных при определении критического уровня доставки энергии, нутриционную поддержку в обеих группах начинали в течение первых 24 часов лечения пациентов в ОРИТ. Количество доставленной

энергии в группе «Е > 31 ккал/кг в сутки» на протяжении всего времени лечения было больше, чем в группе «Е < 31 ккал/кг в сутки»: на 1-е сутки — 674 [581–766] и 516 [365–668] ккал в сутки, $p = 0,04$; на 3-и сутки — 2257 [1977–2538] и 1477 [1262–1693] ккал в сутки, $p < 0,01$ соответственно (рис. 5). В группе «Е > 31 ккал/кг в сутки» количество доставленной энергии на третьи сутки составило 87 % от потребности, в группе «Е < 31 ккал/кг в сутки» — 62 %.

Количество доставленного белка в группе «Е > 31 ккал/кг в сутки» было больше на протяжении всего времени лечения в ОРИТ, чем в группе «Е < 31 ккал/кг в сутки»: на третьи сутки — 99,6 [89,9–109,3] и 59,0 [48,0–69,9] г в сутки, $p = 0,01$, соответственно (рис. 6).

В перерасчете на 1 кг массы тела количество доставленной энергии в группе «Е > 31 ккал/кг в сутки» также было выше. При этом статистически значимо данные показатели различались на 1-е и 3-е сутки: на 1-е сутки в группе «Е > 31 ккал/кг в сутки» — 9,8 [8,5–11,2] ккал/кг в сутки, в группе «Е < 31 ккал/кг в сутки» — 7,3 [5,2–9,4] ккал/кг в сутки, $p = 0,033$; на 3-и сутки — 37,4 [32,6–42,2] и 20,7 [17,4–24,1] ккал/кг в сутки соответственно; $p < 0,01$ (рис. 7).

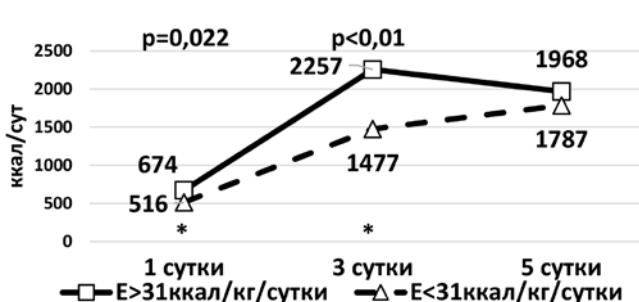


Рисунок 5. Динамика показателя доставленной энергии в группах сравнения.

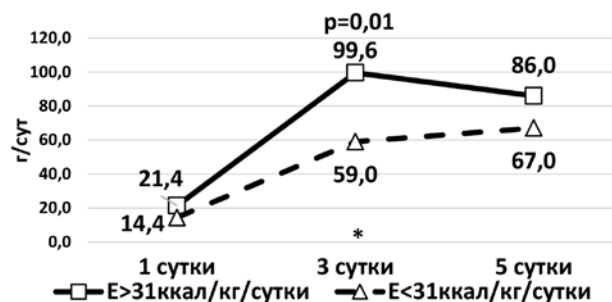


Рисунок 6. Динамика показателя доставленного белка в группах сравнения.

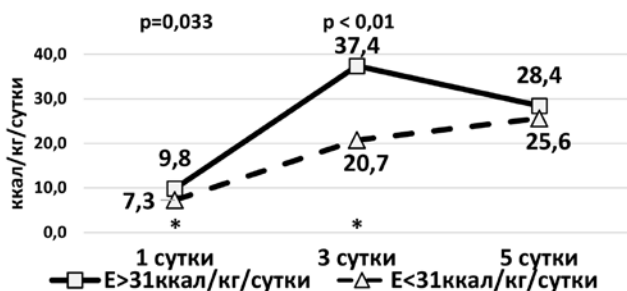


Рисунок 7. Динамика показателя доставленной энергии на 1 кг массы тела.

Питание, проводимое пациентам группы «E > 31 ккал/кг в сутки», позволило доставить большее количество энергии, что отразилось на основных показателях их нутриционного статуса. При этом на 1-е сутки уровень альбумина составил в группе «E > 31 ккал/кг в сутки» 34,9 [33,2–36,7] г/л, в группе «E < 31 ккал/кг в сутки» — 31,2 [28,7–33,7] г/л; $p = 0,031$, на 5-е сутки — 37,4 [32,4–42,4] и 32,7 [30,1–35,3] г/л соответственно; $p = 0,039$ (рис. 8). Показатели общего белка и лимфоцитов не имели статистически достоверных отличий.

Нозокомиальные инфекционные осложнения развились у пациентов обеих групп: в группе «E > 31 ккал/кг в сутки» зарегистрировали 7 (11 %) пациентов, а в группе «E < 31 ккал/кг в сутки» — 9 (38 %) пациентов (табл. 9). В каждой группе один пациент имел по два локуса инфекции. Различия были статистически достоверны; χ^2 с поправкой Йейтса = 6,21; $p = 0,013$.

Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов с травмой груди и живота в группе «E < 31 ккал/кг в сутки» был в 3,3 раза выше, чем в группе «E > 31 ккал/кг в сутки» (RR = 3,3 [1,39–7,91]; $p = 0,0067$).

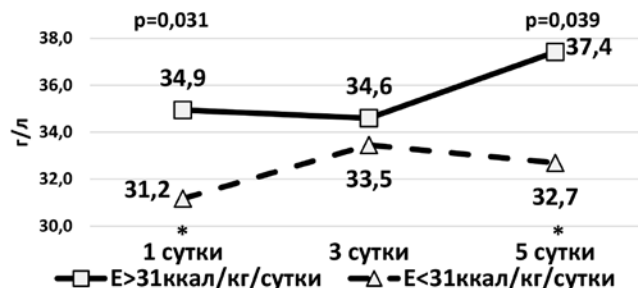


Рисунок 8. Динамика уровня альбумина в группах сравнения.

При статистическом анализе в частоте развития нозокомиальных инфекционных осложнений по различным локусам инфекции достоверно значимых различий не получили.

Показатель длительности пребывания в стационаре достоверно различался в группах сравнения (табл. 10). Так, продолжительность лечения в стационаре пострадавших группы «E > 31 ккал/кг в сутки» была на 1,8 койко-дня меньше, чем у пациентов группы «E < 31 ккал/кг в сутки», и составила 16,0 [14,3–17,7] и 17,8 [15,7–19,9] койко-дня соответственно; $p = 0,011$.

Обсуждение

Тактика нутриционной поддержки влияет на течение травматической болезни у пострадавших с травмой груди и живота. Доставка белка на третьи сутки лечения пациентов в ОРИТ 1,3 г/кг в сутки и более (78 % от суточной потребности в группе «Б > 1,3 г/кг в сутки») по сравнению с 50 % в группе «Б < 1,3 г/кг в сутки») и энергии 31 ккал/кг в сутки и более (87 % от суточной потребности в группе «E > 31 ккал/кг в сутки» по сравнению с 62 % в группе «E < 31 ккал/кг в сутки») достоверно улучшает основные

Таблица 9
Распределение инфекционных осложнений по локусам инфекции у пациентов с ТГЖ в зависимости от уровня доставленной энергии

	Группа «E > 31 ккал/кг в сутки» (n = 62)	Группа «E < 31 ккал/кг в сутки» (n = 24)	Уровень значимости P
Нозокомиальная пневмония (в том числе ВАП) из них:	2	2	0,31
- ранняя/поздняя НП	2	2	
- ранняя/поздняя ВАП	0	0	
Инфекция ТБД (бронхит)	0	2	0,076
Инфекция области хирургического вмешательства, в том числе:	6	6	0,14
- глубокая разреза	4	6	
- органа / полости	2	0	
Всего пациентов	7	9	0,013

Таблица 10
Длительность лечения в стационаре

	Группа «E > 31 ккал/кг в сутки» (n = 62) М (95% ДИ)	Группа «E < 31 ккал/кг в сутки» (n = 24) М (95% ДИ)	Уровень значимости P
Длительность лечения в стационаре, сутки	16,0 (14,3–17,7)	17,8 (15,7–19,9)	0,011

показатели нутриционного статуса. В обоих вариантах сравнительного анализа было показано, что проводимая нутритивная поддержка обеспечивала статистически достоверно большее количества белка и энергии на 3-и и 5-е сутки. Это позволило достичь достоверно более высокого уровня альбумина сыворотки крови на пятые сутки лечения в ОРИТ в обеих группах сравнения. Статистически достоверно снизилась частота развития нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов, получавших нутритивную поддержку, соответствующую оптимальным метаболическим ориентирам ($p = 0,031$ по белку и $p = 0,013$ по энергии). Развитие нозокомиальных инфекционных осложнений являлось фактором, увеличивающим продолжительность нахождения пациентов группы «Б < 1,3 г/кг в сутки» и «Е < 31 ккал/кг в сутки» в стационаре на 1,6 ($p = 0,03$) и на 1,8 койко-дня ($p = 0,011$) соответственно. Подобные результаты были получены в некоторых международных исследованиях, но в поливалентных ОРИТ. Allingstrup M. J. и соавт. показали более высокую выживаемость в группе пациентов с доставкой белка более 1,1 г/кг в сутки. При этом уровень потребления энергии не влиял на результат. Heidegger C. P. С соавт. и Weije P. С соавт. опубликовали данные, что строгое возмещение 100-процентных энергозатрат и доставка 1,2–1,3 г/кг в сутки белка с третьих суток лечения и далее достоверно способствуют снижению 28-дневной летальности, частоты нозокомиальных инфекций, длительности ИВЛ, уменьшению расхода антибиотиков у пациентов поливалентной ОРИТ.

Заключение

Достижение оптимальных метаболических ориентиров по количеству доставляемого белка (1,3 г/кг в сутки и более) и энергии (31 ккал/кг в сутки и более) на третьи сутки лечения в ОРИТ достоверно улучшает основные показатели нутриционного статуса (уровень альбумина сыворотки крови), снижает частоту развития нозокомиальных инфекций и уменьшает длительность пребывания в стационаре на 1,6–1,8 койко-дня.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Королев В. М. Эпидемиологические аспекты сочетанной травмы. Дальневосточный медицинский журнал. 2011; (3): 124–8.
2. Галатина Е. А., Агаларян А. Х., Шерман С. В. Анализ результатов хирургического лечения абдоминальных повреждений при политравме у детей. Политравма. 2013; (3): 43–50.
3. Мешаков Д. П. Особенности интенсивной терапии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой головы и груди. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012; 9: (2): 22–6.
4. Самохвалов И. М., Щеголев А. В., Гаврилин С. В., Недомолкин С. В., Мешаков Д. П. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь пострадавшим с политравмой. СПб.: ИнформМед. 2013.
5. Энтеральное и парентеральное питание: национальное руководство. Под ред. А. И. Салтанова, Т. С. Поповой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
6. Лейдерман И. Н., Николенько А. В., Сивков О. Г. Нутритивная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы: Учебно-методическое пособие для врачей, клинических ординаторов, врачей интернов. М., 2010.
7. Клиническое питание больных в интенсивной медицине: практическое руководство. Под ред. В. М. Луфта, С. Ф. Багненко. СПб.: «Арт-Экспресс», 2013.
8. Шестопапов А. Е., Пасько В. Г., Стец В. В. Нутритивная поддержка у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2011; (4): 35–40.
9. Allingstrup M. J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A., Espersen K., Hartvig Jensen T., Wiis J. et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. Clin Nutr. 2012; (31): 462–8.
10. Heidegger C. P., Berger M. M., Graf S., Zingg W., Darmon P., Costanza M. C. et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. The Lancet. 2013; 381: (9864): 385–93.
11. Singer P., Anber R., Cohen J., Shapiro H., Shalita-Chesner M., Lev S. et al. The Tight Calorie Control Study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Int Care Med. 2011; (37): 601–9.
12. Weije P., Stapel S. N., Groot S., Driessen R. H., de Jong E., Girbes A. R. et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2012; 36: (1): 60–8.

Reference

1. Korolev V. M. Epidemiological aspects of combined trauma. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2011; (3): 124–8. (in Russian)
2. Galyatina E. A., Agalaryan A. H., Sherman S. V. Analysis of the results of surgical treatment of abdominal injuries in polytrauma in children. Politravma. 2013; (3): 43–50. (in Russian)
3. Meshakov D. P. Features of intensive care in patients with severe combined trauma of head and chest. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2012; 9: (2): 22–6. (in Russian)
4. Samohvalov I. M., Schegolev A. V., Gavrilin S. V., Nedomolkin S. V., Meshakov D. P. Anesthetic and resuscitation care for victims with polytrauma. Sankt-Peterburg: InformMed, 2013. (in Russian)
5. Enteral and parenteral nutrition: national guidelines. Pod red. Saltanova A. I., Popovoj T. S. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (in Russian)
6. Leyderman I. N., Nikolenko A. V., Sivkov O. G. Nutritive support in intensive care unit. Standard algorithms and protocols. Moscow, 2010. (in Russian)
7. Clinical nutrition of patients in intensive care: practice guideline. Pod red. V. M. Lufta, S. F. Bagненко. Sankt-Peterburg: "Art-Express", 2013. (in Russian)
8. Shestopalov A. E., Pas'ko V. G., Stec V. V. Nutritive support in victims with severe combined trauma. Medicinskij alfavit. Neotlozhnaya medicina. 2011; (4): 35–40. (in Russian)
9. Allingstrup M. J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A., Espersen K., Hartvig Jensen T., Wiis J. et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. Clin Nutr. 2012; (31): 462–8.
10. Heidegger C. P., Berger M. M., Graf S., Zingg W., Darmon P., Costanza M. C. et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. The Lancet. 2013; 381: (9864): 385–93.
11. Singer P., Anber R., Cohen J., Shapiro H., Shalita-Chesner M., Lev S. et al. The Tight Calorie Control Study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Int Care Med. 2011; (37): 601–9.
12. Weije P., Stapel S. N., Groot S., Driessen R. H., de Jong E., Girbes A. R. et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2012; 36: (1): 60–8.



Памяти друга и коллеги, профессора Сергея Владимировича Смирнова,
25 лет беспрерывно руководившего ожоговым центром
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Итоги 25-летней работы ожогового центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

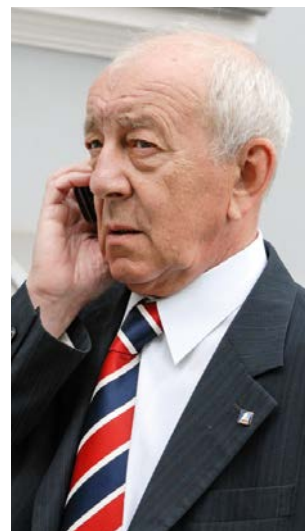
А. С. Ермолов, А. Ш. Хубутия, А. В. Сачков, К. С. Смирнов,
Т. Г. Спиридонова, Н. А. Карасев, Б. Л. Курилин, Е. В. Кислухина

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

Results of 25 year work of Burn Treatment Centre of Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky

A. S. Ermolov, A. S. Khubutiya, A. V. Sachkov, K. S. Smirnov, T. G. Spiridonova, N. A. Karasev, B. L. Kurilin, E. V. Kislukhina

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia



С. В. Смирнов
(1939–2017)

Резюме

Проведена оценка и представлены результаты работы ожогового центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского после реконструкции. На основании 25-летнего опыта работы представлены рекомендации по структуре ожогового центра. Представлены направления основных научных разработок и эффективность их внедрения в клиническую практику, подтвержденные значительным улучшением результатов лечебной деятельности.

Ключевые слова: ожоговая травма, структура ожогового центра, научные разработки, результаты лечебной деятельности.

Summary

The review of work of Burn Treatment Centre of Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky after reconstruction was made. On the grounds of 25 years of working the recommendations for organization of burn treatment centre were presented. We presented trends of the main scientific developments and the effectiveness of their implementation in clinical practice which were confirmed by a significant improvement in the results of treatment activities.

Key words: thermal trauma, structure of burn treatment centre, scientific developments, results of clinical practice.

Актуальность

В последние десятилетия значимость термических поражений необычайно возросла, что обусловлено высокой их частотой. Ожоговая травма составляет от 6 до 12% всех несчастных случаев в быту и на производстве и занимает третье место среди прочих травм в Российской Федерации, при этом летальность среди тяжело обожженных остается высокой даже в специализированных стационарах, причем около трети пострадавших составляют дети [1].

Актуальность проблемы определяется также трудностью и длительностью лечения пострадавших, частым развитием контрактур с выходом на инвалидность и все еще высокой летальностью при тяжелых формах поражения. По данным Российского ожогового центра, летальность от термической травмы составляет 8,3% от всех травматологических поражений, а летальность среди больных с глубокими ожогами — 15% [2].

Ожоговая травма вызывает комплекс патологических изменений внутренних органов. Патологический процесс, в котором ожоговая рана и обусловленные ею висцеральные патологические изменения находятся во взаимосвязи и взаимодействии, представляет собой нозологическую

форму, называемую ожоговой болезнью. Ожоговая болезнь развивается при поверхностных ожогах более 25–30% площади тела или глубоких более 10%.

Обширные термические поражения часто сопровождаются термоингаляционной травмой, что в значительной степени отягощает течение ожоговой болезни, ведет к поражениям различных органов и систем организма, развитию гнойно-септических осложнений, вследствие этого исходом ожоговой болезни нередко являются инвалидизация и смерть пациента [3].

Цель работы

Оценить эффективность оказания медицинской специализированной помощи больным с ожоговой травмой в ожоговом центре многопрофильного стационара, оказывающего скорую и неотложную помощь.

Материалы и методы

Для определения эффективности работы Городского ожогового центра НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского был проведен анализ основных статистических показателей деятельности за 25 лет в период с 1992 по 2017 год.

Изучены среднегодовые показатели, представленные в отдел медицинской статистики и внесенные в официальные формы отчетности (формы № 30 и 14, утвержденные постановлением Госкомстата РФ от 10.09.02 № 175); количество пролеченных больных, средний день работы койки в году, оборот койки, средний койко-день, показатели летальности.

Данные подвергнуты стандартной статистической обработке с использованием пакета компьютерных программ MS Excel 2010. В результате определяли тенденцию к росту (снижению) с помощью выравнивания динамических рядов методом наименьших квадратов. Тенденции тренда оценивали сравнением величин темпа прироста и начального темпа тенденции.

Результаты

В структуре клинических отделений НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ожоговое отделение (на 60 коек) было организовано в 1966 году. Пострадавшие с термической и ингаляционной травмой реанимационного профиля направлялись в отделение общей реанимации, где из 18 коек, куда направлялись пациенты всех профилей (травматологического, хирургического, нейрохирургического и др.), были выделены две койки для пациентов с термической травмой.

Недостаточное количество коек, большой поток разнопрофильных реанимационных пациентов обуславливали короткие сроки проведения и недостаточность интенсивной терапии, которая сводилась зачастую к проведению противошоковой терапии, что приводило к высоким показателям летальности при термической травме.

В 1992 году после утверждения программы реконструкции и переоснащения НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского было принято решение о реконструкции корпуса № 3 и размещении в нем ожогового центра.

С точки зрения специальных аспектов лечения, предупреждения и ограничения внутригоспитальных инфекций для ожогового центра желательной является высокая степень автономии. Наличие собственных перевязочных и операционных, палат реанимации и интенсивной терапии является обязательным, собственного приемного отделения — желательным, при этом планировка помещений ожоговых стационаров должна исключать возможность пересечения «чистых» и «грязных» технологических потоков.

В конце 1995 года после проведения реконструкции с учетом санитарных нормативов в структуре ожогового центра были организованы четыре подразделения, обеспечивающие полный лечебно-диагностический цикл в соответствии с международными стандартами: приемно-диагностическое отделение, ожоговое отделение на 40 коек, отделение интенсивной терапии на 10 коек и операционный блок. Соотношение реанимационного и госпитального коечного фонда должно составлять 1:4.

Основные технологии и лечебные методики, используемые в ожоговом центре:

- все виды местного лечения ожоговых ран различной этиологии, в том числе с применением всего спектра современных препаратов для местного лечения, а так-

же атравматических перевязочных средств, с применением синтетических эквивалентов кожи, с использованием препаратов, включающих эпителиальный фактор роста, с использованием методики постоянного отрицательного давления;

- хирургическое и консервативное лечение ран, в том числе с использованием ксенопластики (препаратов из дермы животных), хирургическое и консервативное лечение ран с применением биоэквивалентов кожи на основе современных биотехнологий, все виды раннего хирургического лечения глубоких ожогов, а также все виды пластического хирургического закрытия раневых дефектов;
- лечение обширных ран и профилактика трофических расстройств с использованием флюидизирующего суппорта (установки с эффектом воздушной подушки на основе «сухой жидкости») типа «Клиниatron», «Сатурн», «Редактрон»;
- методики восстановительного лечения, консервативного лечения и профилактики рубцов, включая компрессионную противорубцовую терапию с применением компрессионных текстильных изделий, а также лечебную физкультуру, массаж и мануальную терапию;
- методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза, детоксикации, афферентной терапии и гемофильтрации, включая методики небулайзерной ингаляционной терапии;
- все методики общего, регионального и местного обезболивания.

В силу того, что ожоговый центр является структурным подразделением НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, специализирующегося на оказании экстренной медицинской помощи, и работает в тесном взаимодействии со всеми лечебными и диагностическими и научными подразделениями стационара, то при наличии сочетанной патологии, многофакторных поражениях, тяжелой сопутствующей патологии, диагностически трудных случаях используются все возможности клинического многопрофильного стационара с наличием эндоскопического и рентгенологического отделений, отделения радиоизотопной диагностики, компьютерной томографии и ядерно-магнитной резонансной томографии, отделения функциональной диагностики, КДЛ с иммунологической и бактериологической лабораториями, неотложной сосудистой хирургии, травматологических, хирургических, нейрохирургического, неврологического, гинекологического, кардиологических, кардиохирургических отделений, а также соматопсихиатрического отделения Городского центра лечения острых отравлений с отделением реанимации и интенсивной терапии и токсикологической лабораторией.

Штат Городского ожогового центра НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского составляет:

- приемно-диагностическое отделение врачи — 1 человек, средний медицинский персонал — 8 человек, младший медицинский персонал — 11 человек;
- ожоговое отделение на 40 коек насчитывает врачей — 11 человек, средний медицинский персонал — 26 человек, младший медицинский персонал — 16 человек;

- отделение интенсивной терапии ожогового центра на 10 коек — врачебный персонал — 10 человек, средний медицинский персонал — 19 человек и младший медицинский персонал — 6 человек;
- научное подразделение острых термических поражений включает шесть врачебных ставок.

За 25 лет работы ожогового центра проводилась большая научная работа по проблемам лечения ожоговой болезни, профилактике и лечению ее осложнений, а также по разработке новых прогрессивных медицинских технологий при лечении термической травмы.

Научные достижения апробировались и внедрялись в НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского и непосредственно оказывали влияние на клинические показатели лечения пациентов с термической травмой в России:

- организованы работа приемно-диагностического отделения ожогового центра с применением типовых схем лечебно-диагностического процесса в остром периоде ожоговой болезни и прогнозирование исхода оказания медицинской помощи [4, 5, 6, 7, 8];
- внедрена активная хирургическая тактика при лечении глубоких ожогов, которая заключалась в раннем хирургическом иссечении некротизированных тканей. Некрозэктомии на раннем течении ожоговой травмы позволяют уменьшить интоксикацию, сокращают число осложнений и снижают летальность. При ограниченных глубоких ожогах и радикальном иссечении некрозов стали выполнять одномоментно и аутодермопластику, что приводило к быстрому восстановлению кожного покрова [9, 10, 11]. Разрабатывался метод экстремальной аэрокриотерапии;
- совместно с Институтом биологии развития им. Н. К. Кольцова был разработан биологический эквивалент кожи, создан банк кожных и эпидермально-клеточных трансплантатов для терапии ожогов, ран и трофических язв с применением повязок на основе коллагена и аллофибробластов для местного лечения ран [12, 13, 14, 15];
- впервые изучению были подвергнуты больные с крайне тяжелым ингаляционным поражением трахеобронхиального дерева и легких, разработана схема необходимых лечебных мероприятий, включающих превентивную интубацию трахеи, бронхоскопическую санацию, трахеостомию, интенсивную вентиляцию легких [16, 17, 18]. Были разработаны новые методы лечения с эндобронхиальным применением низкоинтенсивного лазера [19, 20], раствора мирамистина [21] и геля коллагена [22] при эрозивно-язвенном поражении слизистой трахеобронхиального дерева у пострадавших с ингаляционной травмой. С целью восстановительного лечения стали применять биомеханотерапию;
- разработаны алгоритмы диагностики, профилактики и лечения хирургических осложнений у пострадавших с ожоговой травмой. Изучены клинические проявления на основании результатов эндоскопических исследований морфологических изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной

кишки у больных с термической травмой, а также изучен патогенез острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта с кровотечениями и перфорациями. В результате чего были разработаны методы профилактики и тактика лечения [23, 24]. Другая важная хирургическая проблема у обожженных — тромбозы магистральных вен и ТЭЛА, изучение которой продолжается [25, 26, 27];

- были изучены проблемы гнойно-септических осложнений, прежде всего пневмонии и сепсиса [28, 29, 30, 31], вопросы искусственного питания [32, 33], применения пектинов и бактериофагов [34], иммунокоррекции у больных с тяжелыми ожогами [35];

За это время были опубликованы 473 печатные работы (из них 16 монографий), получены 14 патентов, защищены четыре диссертации (из них одна докторская).

Организация ожоговой реанимации позволила увеличить поток тяжелого контингента больных, значительно расширился объем реанимационной помощи. Около 50% пострадавших с термической травмой (300–500 пациентов в год) при поступлении госпитализировались непосредственно на реанимационные койки. Такое же количество госпитализировалось в реанимационное отделение повторно, в основном после обширных оперативных вмешательств.

Новые технологические условия реконструированного и переоснащенного ожогового центра и широкое внедрение новых методов диагностики и комплексной терапии сразу стали отражаться на результатах лечения при ожоговой травме. В настоящее время практически отсутствуют рубцовые изменения, нарушающие функции конечностей, снизились такие ранее распространенные осложнения, как желудочно-кишечные кровотечения, сепсис.

В настоящее время в ожоговый центр поступает значительно более тяжелый контингент пациентов с обширной термической травмой. При этом отмечается значительный прирост пациентов с ингаляционной травмой: изолированной — с 9,6 до 21,6%, комбинированным поражением (ингаляционная травма с ожогами тела) — с 2,8 до 7,3% в год.

Эффективность новой структуры ожогового центра и внедрение разработанной комплексной интенсивной терапии подтверждены снижением показателей летальности: реанимационной с 37 до 12%, общей — с 22,2 до 9,9%, госпитальной — с 11,6 до 0,14%; а также основными показателями лечебной деятельности: средний койко-день в клинике снизился с 28,5 до 18,7, реанимационный койко-день — с 6,8 до 4,7. Оборот койки в реанимации увеличивался с 37,9 до 64,3 в 2017 году, оборот койки в отделении менялся в пределах от 14,0 до 17,6.

Выводы

Эффективность оказания медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в условиях ожогового центра определяется его структурой, уровнем профессиональной подготовки медицинских кадров, степенью оснащенности медицинского учреждения современным лечебно-диагностическим оборудованием и применением новых медицинских технологий.

Оптимальным для ожогового центра является расположение на территории многопрофильной больницы в отдельном здании.

Список литературы

1. Азолов В.В., Жегалов В.А. Основные тенденции динамики ожогового травматизма в России и показатели лечения обожженных за последние 20 лет. // Актуальные проблемы термической травмы: Материалы междунар. конф. — СПб, 2002. — С. 28–30.
2. Воробьев А.В., Жегалов В.А., Перетягин С.Н., Пономарева Н.А. История и этапы развития комбустиологической службы в России. // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2009. — № 6. — С. 45–48.
3. Смирнов С.В. Прошлое, настоящее и будущее комбустиологии в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского: актовая речь 24.12.09. М: НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. — 2009. — 10 с.
4. Ермолов А.С., Смирнов С.В., Карасев Н.А., Курилин Б.Л., Кислухина Е.В., Киселевская-Бабинина И.В., Васильев В.А. Анализ основных показателей работы московского городского ожогового центра после модернизации. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2016. — № 1. — С. 60–62.
5. Хубутя М.Ш., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г., Борисов В.С., Шахламов М.В., Логинов Л.П., Смирнов К.С., Брыгин П.А. Особенности оказания специализированной помощи в многопрофильном скоромощном стационаре при массовом поступлении обожженных. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2012. — № 4. — С. 30–33.
6. Смирнов С.В., Логинов Л.П., Борисов В.С. Ошибки оказания лечебной помощи обожженным на догоспитальном этапе. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. — 2012. — № 1. — С. 42–46.
7. Хубутя М.Ш., Смирнов С.В., Борисов В.С., Кочемасов М.К. Возможность специализированного учреждения скорой помощи в ликвидации массовых поражений при термической травме. // Медицина катастроф. — 2012. — № 4. — С. 26–28.
8. Костомарова А.Г., Смирнов С.В., Логинов Л.П., Потапов В.И., Бук Т.Н., Брыгин П.А. Ретроспективный анализ медицинских последствий пожаров на территории Москвы. // Медицина катастроф. — 2007. — № 3 (59). — С. 10–12.
9. Сачков А.В., Смирнов С.В., Мигунов М.А., Степанова Ю.В., Литинский М.А. Перемещение лучевого лоскута на сосудистой ножке для устранения дефекта кисти после электроожога. // Трансплантология. — 2016. — № 3. — С. 37–40.
10. Sachkov A.V., Smirnov S.V., Shakhlov M.V. [A.V. Satchkov, S.V. Smirnov, M.V. Shakhlov] Tissue expansion for plantar defect closure. Cadaveric model and case report. // Wound medicine. — 2013. — Vol. 2–3. — P. 1–2.
11. Смирнов С.В., Борисов В.С., Соколова Т.А., Чернега Е.Н., Картавая О.А. Восстановление мягких тканей головы после обширного кожного дефекта ее волосистой части. // Нейрохирургия. — 2008. — № 2. — С. 44–46.
12. Pokhitonov D.Y., Borovkova N.V., Filippov O.P., Klyukvin I.Y., Khvatov V.B., Ponomarev I.N., Shugai S.V., Andreev Y.V., Smirnov S.V., Zhirkova E.A. [Д.Ю. Похитонов, Н.В. Боровкова, О.П. Филиппов, И.Ю. Ключевин, В.Б. Хватов, И.Н. Пономарев, С.В. Шугай, Ю.В. Андреев, С.В. Смирнов, Е.А. Жиркова. Experimental substantiation and clinical use of a combination of dermal matrix with allogenic or autologous cells for the treatment of extensive traumatic wounds. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2014. — V. 157, N5. — P. 705–710.
13. Похитонов Д.Ю., Боровкова Н.В., Филиппов О.П., Ключевин И.Ю., Хватов В.Б., Пономарев И.Н., Шугай С.В., Андреев Ю.В., Смирнов С.В., Жиркова Е.А. Экспериментальное обоснование и клиническое применение комбинации дермального матрикса с аллогенными или аутологичными клетками для лечения обширных травматических ран. // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2014. — № 2. — С. 127–132.
14. Smirnov S.V., Shakhlov M.V., Litinsky M.A., Yanshin D.V., Sachkov A.V., Obolensky V.N. [С.В. Смирнов, М.В. Шахламов, М.А. Литинский, Д.В. Яншин, А.В. Сачков, В.Н. Оболенский]. Polyurethane foam covering for wounds, burns and ulcers. // Wound Medicine. — 2013. — Vol. 2–3. — P. 6–8.
15. Колокольчикова Е.Г., Сычевский М.В., Жиркова Е.А., Смирнов С.В., Бочарова В.С. Морфологическая оценка влияния коллагеновой повязки на заживление ожоговых ран IIIa степени. // Трансплантология. — 2010. — № 3–4. — С. 64–67.
16. Депятева С., Шмелев Е., Смирнов С., Брыгин П. Этапное лечение больных с изолированной термоингаляционной травмой. // Врач. — 2013. — № 2. — С. 63–66.
17. Левицкая Н.Н., Гасанов А.М., Пинчук Т.П., Брыгин П.А., Смирнов С.В. Современные возможности эндоскопического лечения ингаляционной травмы и ее осложнений. // Эндоскопическая хирургия. — 2012. — № 2. — С. 55–59.
18. Брыгин П.А., Бочаров Д.Э., Сычевский М.В., Смирнов С.В., Логинов Л.П. Ожоги и ингаляционная травма. Тактика догоспитального этапа. // Медицина критических состояний. — 2007. — № 1. — С. 36–42.
19. Смирнов С.В., Матвеев С.Б., Шахламов М.В., Спиридонова Т.Г., Годков М.А., Борисов В.С., Ключникова Е.В., Смирнов К.С. Влияние лазерной гемотерапии на эндогенную интоксикацию обожженных. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2012. — № 1. — С. 24–26.
20. Галанкина И.Е., Деметьева, И.В. Смирнов С.В., Пинчук Т.П., Майоров Г.А., Брыгин П.А. Эндоскопическая и морфологическая оценка эффективности эндоброхиальной лазерной терапии при ингаляционной травме. // Российский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 19–23.
21. Гуляев А.А., Смирнов С.В., Логинов Л.П., Майоров Г.А. Эффективность мирамистина в профилактике инфекционных бронхолегочных осложнений ингаляционной травмы. // Неотложная медицина в мегаполисе: науч. материалы междунар. форума, г. Москва, 13–14 апр. 2004 г. — М., 2004. — С. 61–62.
22. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Логинов Л.П., Борисов В.С., Жиркова Е.А., Сачков А.В. и др. Диагностика, профилактика и лечение бронхолегочных осложнений у пострадавших с ожогами кожи и ингаляционной травмой: методические рекомендации № 20 / под ред. М.Ш. Хубутя. — М., 2017. — 40 с.
23. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Титова Г.П., Калашников А.Ю. Острые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта как проявление системного воспалительного ответа у обожженных. // Медицина критических состояний. — 2006. — № 6. — С. 31–38.
24. Ermolov A.S., Smirnov S.V., Spiridonova T.G. et al. Endogenous intoxication as a leading cause of acute gastroduodenal haemorrhages in burns patients. // Annals of burns and fire disasters. — 2001. — Vol. XIV, N3. — Suppl. 119–125.
25. Борисов В.С., Смирнов С.В., Ключникова Е.В., Тверитнева Л.Ф., Сергеева Е.И., Набатчикова Н.А. Возможности применения адекватной антикоагулянтной терапии у пациента с термической травмой из группы высокого риска развития тромбозомболических осложнений на фоне рецидивирующего кишечного кровотечения. // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2015. — № 1. — С. 48–50.
26. Ключникова Е.В., Тазина Е.В., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Борисов В.С., Годков М.А. Взаимосвязь уровня эндогенных факторов сосудистой регуляции и показателей системы гемостаза у больных с ожоговой травмой. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2014. — № 4. — С. 59–66.
27. Борисов В.С., Смирнов С.В., Галанкина И.Е., Каплунова М.Ю. Особенности течения тромбозомболии легочной артерии у пациентов с термической травмой. // Лечение и профилактика. — 2017. — № 3 (23). — С. 18–23.
28. Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Смирнов С.В., Боровкова Н.В., Борисов В.С., Логинов Л.П., Андреев Ю.В. Нозокомиальная пневмония у пострадавших с ожогами и ингаляционной травмой. // Анестезиология и реаниматология. — 2017. — № 6. — 436–441.
29. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Лазарева Е.Б., Евдокимова Н.В., Меньшикова Е.Д. Особенности бактериемии и сепсиса у больных с термической травмой. // Медицинский афавит. — 2011. — № 3. — Неотложная медицина. — № 1. — С. 18–21.
30. Ермолов А.С., Смирнов С.В., Хватов В.Б., Лазарева Е.Б., Истратов Л.П., Колокольчикова Е.Г., Боровкова Н.В., Сычевский М.В. Предупреждение местных гнойно-некротических осложнений у пострадавших с ожогами IIIa степени. // Стерилизация и госпитальные инфекции. — 2007. — № 4.
31. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Лазарева Е.Б., Хватов В.Б., Боровкова Н.В., Биткова Е.Е., Теселкин Ю.О., Меньшиков Д.Д. Системный воспалительный ответ у обожженных: бактериемия и сепсис. // Медицина критических состояний. — 2006. — № 5. — С. 37–44.
32. Смирнов С.В., Лященко Ю.Н., Рык, А.А., Хватов В.Б. Современные подходы к питательной поддержке в интенсивной терапии пациентов с термической травмой в стационаре скорой помощи. // Скорая медицинская помощь. — 2010. — № 1. — С. 25–38.
33. Рык А.А., Бочаров Д.Э., Спиридонова Т.Г., Лященко Ю.Н., Шахламов М.В., Пинчук Т.П., Ключникова Е.В., Смирнов С.В. Искусственное питание в интенсивной терапии больных с сочетанной термической травмой (роль глутамин). // Медицина критических состояний. — 2011. — № 5–6. — С. 3–12.
34. Лазарева Е.Б., Жиленков Е.А., Черненькая Т.В., Меньшикова Е.Д., Евдокимова Н.В., Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В. Значение эндогенных бактериофагов у больных с ожоговой травмой при бактериемии и сепсисе. // Медицинский афавит. — 2017. — Т. 7. — Сер.: Эпидемиология и гигиена. — № 1 (304). — С. 44–46.
35. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Биткова Е.Е., Иванова Т.А. Системный воспалительный ответ у обожженных: клинико-иммунологическая характеристика. // Медицина критических состояний. — 2006. — № 6. — С. 22–30.



Частота обнаружения вирулентных и умеренных эндогенных бактериофагов у больных с термической травмой

Е. Б. Лазарева¹, Е. Д. Меньшикова¹, Н. В. Евдокимова¹, Т. В. Черненькая¹, Т. Г. Спиридонова¹,
Е. А. Жиркова¹, Е. Л. Жиленков²

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ООО НПЦ «МикроМир», г. Москва

Frequency of virulent and moderate endogenous bacteriophages detection in patients with thermal trauma

E. B. Lazareva, E. D. Menshikova, N. V. Evdokimova, T. V. Chernenkaya, T. G. Spiridonova, E. A. Zhirkova, T. L. Zhilenkov
Research Institute of Emergency Care n.a. N. V Sklifosovsky, MikroMir Co.; Moscow, Russia

Резюме

Проведено исследование наличия эндогенных бактериофагов у больных с ожоговой травмой при bacteremia. Представлены данные по частоте выделения у них вирулентных и умеренных фагов. Установлено, что сепсис и летальные исходы у больных, имевших эндогенные фаги, независимо от формы взаимодействия с микробной клеткой, встречались реже, чем у больных без фагов.

Ключевые слова: микроорганизмы, умеренные и вирулентные эндогенные бактериофаги, термическая травма, сепсис, bacteremia.

Summary

The study of the presence of endogenous bacteriophages in burned patients with bacteremia has been made. The data on the frequency of virulence and moderate phage are presented. It was been established that sepsis and fatal outcomes in patients with endogenous phages, regardless of the form of interaction with the microbial cell, were less common than in patients without phages.

Key words: microorganisms, virulent and moderate bacteriophages, thermal injury, sepsis, bacteremia.

Микрофлора человека — это совокупность множества микробиоценозов, включающая в себя десятки и сотни различных видов. В организме человека содержится до 10^{14} клеток — представителей микробиоты, что на порядок больше, чем число клеток всех органов и тканей макроорганизма [1, 2]. Микробиом человека представлен условно патогенными микроорганизмами — нормальными обитателями различных биотопов. В случае дисбаланса микроорганизмов или попадания в организм патогенной микрофлоры развивается инфекционное заболевание. Однако в природе существуют защитные механизмы для борьбы с микроорганизмами, одним из которых являются бактериофаги. По своей природе бактериофаги — внутриклеточные облигатные паразиты бактерий. Их численность в природе примерно равна общей численности бактерий — от 10^{30} до 10^{32} вирусных частиц в биосфере. В природных условиях фаги встречаются в тех

местах, где есть гомологичные к ним бактерии: в почве, выделениях человека и животных, в воде и т. д. Они могут находиться и в организме человека, осуществляя его защиту от микроорганизмов, вызывающих то или иное заболевание не только при использовании лечебных бактериофагов, но, возможно, без их применения [3, 4, 5].

В зависимости от конечного результата взаимодействия бактериофага с микробной клеткой они подразделяются на умеренные и вирулентные. С лечебной целью используют препараты, содержащие только вирулентные фаги.

В связи с широким распространением устойчивости микроорганизмов, вызывающих различные инфекционные процессы, к антибиотикам, возродился интерес к бактериофагам, которые в нашей стране активно использовали в различных областях медицины еще с 30-х годов XX века. При использовании в комплексе лечебных мероприятий бактериофагов реже встречаются инфекционные

осложнения и летальные исходы. Однако до сих пор отсутствуют сведения о роли собственных эндогенных бактериофагов в профилактике и лечении гнойно-воспалительных осложнений.

Целью работы явилось изучение частоты выделения эндогенных бактериофагов из организма больных с термической травмой и формы их взаимодействия с бактериальной клеткой.

Материал и методы

Обследовано 27 больных с ожоговой травмой: 20 мужчин и 7 женщин в возрасте 20–81 года (48 (29; 59) лет). Общая площадь ожога составляла от 1 до 70 % (30 (23; 45) % поверхности тела (п. т.), глубокие ожоги III степени занимали от 1 до 45 (10 (5; 25) % п. т.).

Больные по показаниям получали антибактериальную терапию, включающую преимущественно цефалоспорины и фторхинолоны. Коррекцию лечения при

необходимости проводили после получения результатов микробиологических исследований.

Всего получено 40 проб крови. Рост микроорганизмов обнаружен в 33 пробах, выделены 35 возбудителей. В семи пробах роста микроорганизмов не было. Бактериологическое исследование крови проводили с помощью автоматического анализатора гемокультур Bactec-9050. Идентификацию выделенных микроорганизмов выполняли с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40.

После выделения культур возбудителей флаконы крови и чашки Петри с выделенными патогенами отправляли в лабораторию ООО НПЦ «МикроМир» для определения наличия эндогенных бактериофагов. Кроме того, от пациентов с положительными посевами крови отбирали пробы мочи и перевязочный материал с раневой

поверхности, которые также исследовали на наличие эндогенных бактериофагов. Работу с бактериофагами выполняли на основании традиционных вирусологических методов. Бактериофаги, извлеченные из зон лизиса после спот-тестирования, исследовали на электронном микроскопе JEOL-1011 (Япония). У 11 больных выделение эндогенного бактериофага проводили, не разделяя материал, и у 16 — изучали отдельно из каждого вида материала. В динамике обследованы девять больных, от которых получено от 2 до 3 проб крови.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программы Statistica 10. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ). Независимые группы сравнивали с применением критериев Манна-Уитни (М-У) и χ^2 . Пороговый уровень значимости принят равным 0,05 [6, 7].

Результаты исследования

У 17 из 27 больных выделен бактериофаг (62,9%), у 10 больных фаги отсутствовали (37,1%).

Общая площадь ожогового поражения в группе больных с фагами составила 35 (30; 40) % п.т., в группе без фагов — 25 (15; 45) % п.т., (М-У, $p = 0,242$). Площадь глубоких ожогов у больных с фагами — 5 (5; 20) % п.т. и без фагов 15 (7; 25) % п.т. (М-У, $p = 0,276$). Возраст больных с выделенными фагами составил 53 (39; 59) года, больных без фагов — 39 (24; 52), (М-У, $p = 0,333$). Таким образом, статистически значимых различий по общей площади ожогового поражения, площади глубоких ожогов, а также возрасту больных между группами не выявлено.

Из 17 больных, у которых присутствовали эндогенные бактериофаги, двум пациентам был поставлен диагноз «сепсис» (11,8%). Одна из этих больных умерла, летальность в этой группе составила 5,9%. Из 10

Таблица 1
Эндогенные бактериофаги у больных, обследованных в динамике

№ п/п	Микроб	Дата	Наличие эндогенного бактериофага		
			Кровь	Моча	Перевязочный материал
1	<i>Klebsella pneumoniae</i>	11/V			Умеренный
	Роста нет	16/V	Вирулентный		
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	11/VII		Умеренный	
	<i>Serratia marcescens</i>	25/VII	Вирулентный		Вирулентный
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	6/X	Умеренный		
	Роста нет	10/X			
4	<i>Klebsella pneumoniae</i>	13/X	Умеренный		Вирулентный
	Роста нет	3/XI			
5	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	27/IX	Вирулентный		Вирулентный
	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	3/X			Умеренный
	Роста нет	12/X			
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	26/X			Умеренный
	Роста нет	17/XI	Умеренный		
7	<i>Klebsella pneumoniae</i>	20/VII			
	Роста нет	31/VII			Умеренный
8	<i>Staphylococcus aureus</i>	7/VI			
	Роста нет	15/VI	Умеренный		
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	4/V			Умеренный
	<i>Staphylococcus aureus</i>	6/VI			Умеренный
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23/VI			

БАКТЕРИО ФАГИ В ПОМОЩЬ ПРОФЕССИОНАЛАМ



Созданы природой, проверены временем

Технология конструирования и производства позволяет поддерживать актуальный состав фаговых частиц средства с бактериофагами.

Отофаг: антибактериальная защита ЛОР-органов

Фагодент: антибактериальная защита полости рта

Фагодерм: антибактериальная защита кожи и мягких тканей

Фагогин: антибактериальная защита интимной сферы



микромир

НПЦ «Микромир»

107031, Россия, Москва,
Нижний Кисельный
переулок, 5/23, стр. 1

8 495 625 32 65
www.micro-world.ru
www.micromir.bio

В АПТЕКАХ
ВАШЕГО ГОРОДА

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

пациентов, у которых отсутствовали бактериофаги, четверо умерли (40%) (χ^2 , $p < 0,05$), у трех из них диагностирован сепсис (30%). От 17 больных из различных проб биоматериала выделены 26 бактериофагов к гомологичным микроорганизмам: 19 (73%) — умеренные и 7 (27%) — вирулентные. Из них умеренные бактериофаги к *Staphylococcus aureus* — 10, к *Klebsella pneumoniae* — 5, к *Enterococcus faecalis* — 2 и по одному к *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Вирулентные фаги встречались при выделении *K. pneumoniae* (2), *S. epidermidis* — также 2 и к *Serratia marcescens* — 3.

Фаги отсутствовали при выделении *S. aureus* от семи пациентов, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* и *E. faecalis* — по одному больному.

Из биоматериалов от девяти больных, обследованных в динамике (см. табл. 1), у семи фаги выделены при первичном исследовании — в трех случаях умеренный бактериофаг из перевязочного материала, в одном из мочи и в одном из крови. У двух больных в перевязочном материале обнаружен вирулентный фаг, а из крови этих же пациентов в одном случае выделен вирулентный бактериофаг, в другом — умеренный. У двух больных при первичном исследовании фаг отсутствовал и появился через восемь суток: у одного больного — умеренный бактериофаг в крови, у второго — через 11 дней в перевязочном материале также умеренный.

У семи пациентов, от которых выделены бактериофаги при первичном обследовании, через 4–22 суток микроорганизмы в крови не обнаружили, у трех из них к этому времени бактериофаги также элиминировались. У двух больных на фоне элиминации микроорганизмов из крови выделены бактериофаги в различных материалах: у одного на пятые сутки обнаружен в крови вирулентный бактериофаг (№ 1), у другого (№ 6) — на 22-й день исследования сохранился умеренный бактериофаг в перевязочном материале. У двух пациентов произошла смена возбудителя: у больной

№ 2 при первичном исследовании в крови присутствовал *S. aureus*, а в моче был обнаружен гомологичный к нему умеренный бактериофаг, через 14 дней из крови у нее была выделена *Serratia marcescens* с присутствием вирулентного фага в крови и перевязочном материале. У больного № 9 дважды с интервалом в два дня из крови высевали *S. aureus* и выделяли гомологичные умеренные бактериофаги из перевязочного материала. Еще через семь дней из крови был выделен *S. epidermidis*, при этом бактериофаг обнаружен не был.

Обсуждение

У 62,9% больных с ожоговой травмой при бактериемии были выделены эндогенные бактериофаги.

Сепсис и летальность у больных, у которых обнаружены эндогенные фаги, встречались значительно реже, чем у больных без фагов. Возможно, за счет того, что на этапе бактериемии микроорганизмы подавляются бактериофагами, содержащимися в организме больного. При этом оказалось, что защиту осуществляют как вирулентные, так и умеренные фаги, которые встречались у больных в 73% случаев. Известно, что в состав лечебных препаратов должны входить только вирулентные фаги, так как умеренные фаги могут передавать микроорганизмам факторы патогенности и устойчивости к антибиотикам. Известно, что кишечник населен не только микроорганизмами, но и вирусами, среди которых ведущее место занимают бактериофаги [8, 9]. Эти бактериофаги находятся преимущественно в умеренной форме, часть из них (до 35%) может временно переходить в вирулентную в случае активации модуля лизогении [4]. Но этот процесс сложно уловить. Дальнейшие исследования, возможно, позволят выяснить причину высокого содержания умеренных бактериофагов.

Выводы

1. Эндогенные бактериофаги выделены у 62,9% больных с ожоговой травмой, и только 27% представлены вирулентными формами.

2. В группе пациентов с обнаруженными эндогенными бактериофагами количество случаев сепсиса и летальность были значительно ниже, чем у больных без фагов.

Список литературы

1. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: ГРАНТЪ, 1998. — 288 с.
2. Luckey T.D. Overview of gastrointestinal microecology. // *Nahrung*. — 1987. — Vol. 31, N5–6. — P. 359–64.
3. Бактериофаги: биология и практическое применение / под. ред. Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. — М.: Научный мир, 2012. — 638 с.
4. Stern A., Mick E., Tirosh I., et al. CRISPR targeting reveals a reservoir of common phages associated with the human gut microbiome. // *Genome Res.* — 2012. — Vol. 22, N10. — P. 985–94.
5. Górski A., Weber-Dabrowska B. The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens. // *Cell Mol Life Sci.* — 2005. — Vol. 62, N5. — P. 511–9.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2003. — 312 с.
7. Марченко Б. И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования: руководство для врачей. — Таганрог: Сфинкс, 1997. — 432 с.
8. Mills S., Shanahan F., Stanton C., et al. Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. // *Gut Microbes*. — 2013. — Vol. 4, N1. — P. 4–16.
9. Letarov A., Kulikov E. The bacteriophages in human- and animal body-associated microbial communities. // *J Appl Microbiol.* — 2009. — Vol. 107, N1. — P. 1–13.



Электротравма: характеристика пострадавших, методы оперативного лечения, микрофлора ран

Т. Г. Спиридонова, Е. А. Жиркова, А. В. Сачков, С. В. Фролов, Е. Б. Лазарева, Е. Д. Меньшикова

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

Electrical injury: characteristic of victims, methods of surgical treatment, microflora of wounds

T. G. Spiridonova, E. A. Zhirkova, A. V. Sachkov, S. V. Frolov, E. B. Lazareva, E. D. Menshikova

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

Резюме

Несмотря на небольшую долю электротравмы в структуре ожогового травматизма, она является наиболее тяжелой и разрушительной, приводя к инвалидности и высокой летальности. В работе проведен ретроспективный анализ структуры пострадавших с электротравмой, методов оперативного лечения и состава микрофлоры раневого отделяемого. Среди больных преобладали мужчины. Общая площадь поражения составляла 11,5 (3; 30) % поверхности тела (п.т.), площадь глубокого ожога — 5 (1; 13) % п.т. Оперированы 55 больных, выполнено 142 оперативных вмешательства. Общая летальность составила 12,6 %, летальность у оперированных больных — 7,3 %. Возраст пациентов, общая площадь ожогового поражения и площадь глубокого поражения у умерших были статистически значимо больше, чем у выживших. Ведущими возбудителями раневой инфекции у пациентов с электротравмой являлись неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Ключевые слова: электротравма, характеристика больных, оперативное лечение, летальность, микрофлора ран.

Summary

Despite a small share of electric trauma in the structure of burn injuries, it is the most severe and destructive, leading to disability and high mortality. In the work a retrospective analysis of the structure of victims with electric trauma, methods of surgical treatment and composition of microflora wound detachable. Among the patients men predominated. The area of the lesion was 11.5 (3; 30) % of the total body surface area (TBSA), the area of deep burn was 5 (1; 13) % TBSA. 55 patients were operated, 142 surgical interventions were performed. The overall mortality was 12.6 %, mortality in operated patients was 7.3 %. The age of the patients, the total burn area and the area of deep lesion in the deceased were statistically significantly greater than those of the survivors. Leading pathogens of wound infection in patients with electric trauma were non-fermenting gram-negative bacteria.

Key words: electrotrauma, characteristics of patients, surgical treatment, mortality, microflora of wounds.

Введение

По данным литературы, электротравма встречается во всех странах мира в среднем у 4,5 % среди всех пострадавших от ожогов. В развитых странах пациенты с электроожогами составляют от 0,04 до 5,00 %, в развивающихся странах их число значительно больше и достигает 27 % [1].

Подавляющее большинство пострадавших от электрического тока высокого напряжения — это трудоспособные мужчины молодого и среднего возраста. У детей преобладают контакты с источниками низкого напряжения. Поражение электрическим током часто приводит к инвалидности, требующей протезирования. Летальность достигает 26 % и статистически значимо выше у пациентов более старшего возраста и при большей площади поражения [2, 3, 4]. Патогенез воздействия электрического тока на организм сложен и продолжает изучаться, однако

известно, что электротравма сопровождается деполяризацией мембран нервных и мышечных клеток, приводит к изменениям сердечного ритма, нарушениям функции центральной нервной системы, артериальным и венозным тромбозам, глубокому прогреванию с массивным разрушением тканей в результате перехода электрической энергии в тепловую. Тяжелая высоковольтная электротравма может сопровождаться моно- и полиорганной недостаточностью [5, 6, 7].

Интенсивная терапия пациентов с высоковольтными электрическими повреждениями является более сложной задачей, чем стандартная терапия обожженных, поскольку трудно учесть объем повреждения глубоких тканей. Основным ориентиром адекватности инфузии должно служить количество выделяемой мочи (для взрослых пациентов 1 мл/кг/ч) [5, 8].

До 60-х годов прошлого столетия при лечении пострадавших с электротравмой преимущественно применяли этапные некрэктомии с аутодермопластикой, выполняли высокие ампутации конечностей. С 80-х годов стали использовать различные методы пластического закрытия дефектов кожно-фасциальными, кожно-мышечными лоскутами на питающей ножке, свободными лоскутами, микрохирургическими операциями. В настоящее время во всем мире принята ранняя активная хирургическая тактика (ранняя некрэктомия, некрэктомия, фасциотомия, ампутация явно нежизнеспособных тканей) [1, 5, 9, 10].

Цель исследования: проанализировать структуру больных, методы оперативного лечения и состав микрофлоры раневого отделяемого у пострадавших, госпитализированных в ожоговый центр НИИ скорой

Таблица 1
Характеристика больных по возрасту и площади поражения

Показатель	Все больные (n = 87)	Оперированные больные (n = 55)
	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)
Возраст, лет	33 (27; 52)	32 (26; 51)
Общая площадь ожога, % п.т.	11,5 (3; 30)	7 (15; 20)
Площадь глубокого ожога, % п.т.	5 (1; 13)	3 (1; 7)

помощи имени Н. В. Склифосовского с электротравмой за период с 2011 по 2017 год.

Материал и методы

В течение семи лет в ожоговый центр было госпитализировано 5145 больных, из которых у 87 (1,7%) была электротравма различной степени тяжести. В среднем в год поступало 12 больных. Среди госпитализированных с электротравмой преобладали мужчины — 82 (94,3%), женщин было 5. В табл. 1 представлена характеристика больных по возрасту и площади поражения. Медиана возраста пациентов составила 33 (27; 52) года. Общая площадь поражения была от 0,1 до 80% поверхности тела (п.т.), в среднем 11,5 (3; 30)% п.т. Площадь глубокого ожога — от 0,1 до 60% п.т., в среднем 5 (1; 13)% п.т.

Из 87 пострадавших с диагнозом «электротравма» были оперированы 55 (63,2%) больных. Среди оперированных было 50 мужчин и 5 женщин в возрасте 32 (26; 51) лет. Общая площадь поражения была от 0,1 до 70% поверхности тела, при этом медиана составила 7 (1,5; 20)% п.т. Глубокие ожоги от минимальных до обширных занимали от 0,1 до 30% п.т., медиана составила 3 (1; 7)% п.т.

Бактериологическое исследование раневого отделяемого было проведено у 23 пациентов (мужчин — 22,

женщин — 1) в возрасте 35 (27; 52) лет с ожогами общей площадью 11 (2,5; 25)% п.т., из которых глубоких 5 (1,5; 10)% п.т. От 23 пациентов получено 48 проб раневого отделяемого, выделено 87 штаммов. Посевы проводили на стандартные питательные среды общепринятыми методами согласно действующей нормативной документации. Идентификацию выделенных микроорганизмов выполняли с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40. Об этиологической значимости выделенных микроорганизмов судили по показателю заражаемости: количеству больных, в раневом отделяемом которых обнаружены микроорганизмы различной таксономической принадлежности вне зависимости от кратности выявления возбудителя в динамике обследования. Суммарные значения показателей заражаемости превышают 100%, так как в большинстве исследованных проб микроорганизмы присутствовали в ассоциациях.

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 (M-U). Пороговый уровень значимости p принят равным 0,05.

Результаты

Среди 87 пациентов у 75 (86,2%) поражение электрическим током комбинировалось с ожогом пламенем вольтовой дуги и (или) ожогом от воспламенения одежды. У 12 больных был только электроожог от 0,1 до 10,0% п.т. Тяжесть состояния пациентов зависела от прохождения петель тока, общей площади и глубины ожогового поражения.

Оперативные вмешательства были выполнены 55 (63,2%) больным. Методы оперативного лечения представлены в табл. 2. Всего было проведено 142 оперативных вмешательства, из них операции по удалению некротизированных тканей: некрэктомии (74) и ампутации (18). 74 некрэктомии выполнены 48 (87,3%) больным. Из них 31 больному в один этап, 11 — в два, 4 — в три и по 1 больному в четыре и пять этапов. Медиана сроков проведения некрэктомии составила 6,9 (3,3; 12,4) суток. У 16 (29,1%) пациентов были выполнены 18 ампутаций (пальцев кисти, стопы, верхних и [или] нижних конечностей на разных уровнях, яичек). Сроки ампутаций составили 7,4 (0,7; 16,3) суток, что зависело от степени тяжести общего состояния пострадавшего и объема поврежденных тканей.

После одномоментного или многоэтапного удаления нежизнеспособных тканей восстановление кожного покрова осуществляли посредством свободной кожной пластики расщепленным лоскутом (30 операций) у 28 больных, микрохирургических операций (17) у 17 больных или формированием культи после ампутации у 3 больных. Всего у 48 больных проведено 50 операций по восстановлению кожного покрова.

Таблица 2
Методы и сроки оперативного лечения

Показатель	Операции (n = 142)				
	Удаление некротизированных тканей		Восстановление кожного покрова		
	Некрэктомия	Ампутация	Аутодермопластика	Микрохирургические операции	Ушивание культи
Количество больных	48	16	28	17	3
Число операций	74	18	30	17	3
Сроки выполнения операций Me (LQ; UQ)	6,9 (3,3; 12,4)	7,4 (0,7; 16,3)	20,4 (15,7; 26,3)	14 (7,5; 19,9)	*

Примечание: * — ушивание культи произвели на 1-е, 2-е и 12-е сутки.

Таблица 3
Зависимость летальности от возраста и площади повреждения

Показатель	Общая летальность			Летальность после операции		
	Выжившие (n = 76)	Умершие (n = 11)	p (M-U)	Выжившие (n = 51)	Умершие (n = 4)	p (M-U)
Возраст	33 (27; 46)	52 (31; 61)	p = 0,014	31 (25; 43)	60 (55; 65)	p = 0,001
Общая площадь ожога, % п.т.	4,5(1; 15)	40 (13; 70)	p = 0,001	5 (1,5; 17)	28,5 (17;60)	p = 0,017
Площадь глубокого ожога, % п.т.	1 (0,2; 4)	30 (1; 35)	p < 0,001	2,5 (1; 7)	9,5 (4; 21)	p = 0,130

Первичное восстановление кожного покрова операцией аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом было выполнено у 22 (40%) пострадавших с глубокими ожогами кожи пламенем от возгорания одежды при наличии меток тока. Сроки аутодермопластики составили 20,4 (15,7; 26,3) суток.

У 17 (30,9%) больных с электроожогами после полного очищения раны от некротизированных тканей были выполнены микрохирургические операции: пластика местными тканями (7), кожно-фасциальным лоскутом (7), кожно-мышечным лоскутом (2), кожно-жировым апоневротическим лоскутом (1). Сроки выполнения микрохирургических операций по восстановлению кожного покрова составили 14 (7,5; 19,9) суток.

После ампутации из 16 (29,1%) больных кожный покров восстановлен у трех первичным ушиванием раны культи (двум больным в первые сутки и одному на 12-е), у шести были выполнены микрохирургические операции, еще у шести — аутодермопластика.

Из 87 пациентов не были оперированы 32 (36,8%). Из них 25 (28,7%) больных не нуждались в оперативном лечении, поскольку имели только метки тока и поверхностные ожоги пламенем вольтовой дуги, которые лечили консервативно. Еще 7 (8%) больных с тяжелой комбинированной травмой умерли в течение 4,5 (1; 7) суток от нарушения функций жизненно важных органов: центральной нервной системы (кома), почек (острая почечная недостаточность), полиорганной недостаточности.

Из 87 пациентов с электротравмой умерло 11 (7 неоперированных и 4 после операции). Общая

летальность составила 12,6%. Зависимость общей летальности и у оперированных больных от возраста и площади поражения представлена в табл. 3. Возраст умерших с электротравмой — 52 (31; 61) года был статистически значимо больше, чем у выживших — 33 (27; 46) года (M-U; p = 0,014). Общая площадь ожогового поражения у умерших была статистически значимо больше и составила 40 (13; 70)% п.т., у выживших — 4,5 (1; 15)% п.т. (M-U; p = 0,001). Статистически значимо больше у умерших была и площадь глубокого ожога — 30 (1; 35)% п.т., у выживших — 1 (0,2; 4)% п.т. (M-U; p < 0,001).

Среди 55 оперированных 4 больных умерло, летальность составила 7,3%. Умершие пациенты были статистически значимо старше: медиана возраста умерших составила 60 (55; 65) лет, выживших — 31 (25; 43) год (M-U, p = 0,001). Статистически значимо больше у умерших была и общая площадь ожога — 28,5 (17; 50)% п.т., у выживших — 5(1,5; 17)% п.т. (M-U, p = 0,017). По площади глубокого ожога у выживших и умерших оперированных больных статистически значимой разницы выявлено не было (M-U, p = 0,130).

В посевах раневого отделяемого у 73,9% обследованных больных обнаруживали неферментирующие грамотрицательные бактерии, среди которых преобладали *Pseudomonas aeruginosa* — 56,5%. На долю *Acinetobacter spp.* и прочих неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов пришлось по 26,1%.

Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*, которые выделяли у 39,1% пациентов с электротравмой, чаще обнаруживали *Klebsiella spp.*

(21,7%) и *Proteus spp.* (21,7%). Прочие энтеробактерии суммарно составили 17,4%.

Из грамположительных микроорганизмов наиболее часто встречались *Corynebacterium spp.* (34,8% больных), несколько реже *S. aureus* (26,1%) и *Enterococcus spp.* (21,7%). Единичные пробы содержали *Staphylococcus spp.* (13,0%), *Streptococcus spp.* (4,3%) и *Micrococcus spp.* (4,3%).

Обсуждение

По наблюдениям специалистов ожогового центра НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, пациенты с электротравмой составили 1,7% от всех поступивших за 2011–2017 годы, что согласуется с данными литературы [1]. Среди пострадавших от высоковольтного электрического тока 8% больных погибло в среднем в первые 4,5 суток от тяжелых органических или полиорган-ных повреждений (центральной нервной системы, почек, сердца). Около 2/3 (63,2%) госпитализированных с электротравмой нуждались в раннем и многоэтапном оперативном лечении. Наряду с традиционными для ожогового центра операциями некрэктомии и аутодермопластики значительному числу больных требовались ампутации и микрохирургические операции, что также отмечают отечественные и зарубежные авторы [5, 10]. Несомненно, что первоочередной задачей при оказании помощи пострадавшему с электроожогом является активная ранняя хирургическая тактика (некрэктомия, некрэктомия, фасцио- и миотомия) с применением современных диагностических методов (ультразвуковая доплерография вен конечностей, триплексное сканирование

артерий, интраоперационная прямая электромиостимуляция мышц). Это позволяет точнее определить уровень ампутации, улучшить функциональные результаты, снизить число инфекционных осложнений.

Выводы

1. Электротравма преобладала у мужчин трудоспособного возраста и составляла в наших наблюдениях 1,7% среди госпитализированных в ожоговый центр. Летальность зависела от возраста, общей площади поражения и площади глубокого ожога.
2. При электротравме в оперативном лечении нуждались 2/3 пострадавших, при этом 30,9% пациентов требовались высокотехнологичные микрохирургические операции, а 29,1% — ампутации.
3. Ведущими возбудителями при инфицировании ран у пациентов с электротравмой являлись

неферментирующие грамотрицательные бактерии, преимущественно *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

Список литературы

1. Xie W. G. Prevention and treatment of electrical burn injury: much progresses achieved yet further efforts still needed. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.*—2017.— Vol. 20, N33(12).— P. 728–731.
2. Aghakhani K., Heidari M., Tabatabaee S. M., Abdolkarimi L. Effect of current pathway on mortality and morbidity in electrical burn patients // *Burns.*— 2015.— Vol. 41, N1.— P. 172–6.
3. Saracoglu A., Kuzucuoglu T., Yakupoglu S., et al. Prognostic factors in electrical burns: a review of 101 patients // *Burns.*— 2014.— Vol. 40, N4.— P. 702–7.
4. Соколов В. А., Степаненко А. А., Петрачков С. А., Адмакин А. Л. Эпидемиология поражений электрическим током: электротравма и электроожоги (обзор иностранных публикаций) // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2014.— N4.— С. 26–32.
5. Кочин О. В. Электротравма: патогенез, клиника, лечение // *Медицина неотложных состояний.*— 2015.— N8 (71).— С. 7–12.
6. Hundeshagen G., Wurzer P., Forbes A. A., et al. The occurrence of single and multiple organ dysfunction in pediatric electrical versus other thermal burns // *J Trauma Acute Care Surg.*— 2017.— Vol. 82, N5.— P. 946–951.
7. Reinbold C., Serron K., Mimoun M., et al. Electrical Burns and Late Spontaneous Artery Ruptures: About Three Cases // *J Burn Care Res.*—2018.— May 15.
8. Culnan D. M., Farner K., Bitz G. H., et al. Volume Resuscitation in Patients With High-Voltage Electrical Injuries // *Ann Plast Surg.*— 2018.— Vol. 80, 3 Suppl. 2.— S113–S118.
9. Shen Y. M., Ma C. X., Qin F. J., et al. Wound repair and functional reconstruction of high-voltage electrical burns in wrists // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.*— 2017.— Vol. 20, N33 (12).— P. 738–743.
10. Jang Y. S., Lee B. H., Park H. S. Lower amputation rate after fasciotomy by straight mid-line incision technique for a 22,900V electrical injury to the upper extremities // *Injury.*— 2017.— Vol. 48, N11.— P. 2590–2596.



4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ФАКТ^{PLUS}МОСКВА

21–23 марта 2019 года, Москва, отель «Золотое кольцо»

www.anticoagulants.ru

21-23 НОЯБРЯ 2018 ГОДА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

XI ВСЕРОССИЙСКИЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

Москва, Площадь Европы, 2
«Рэдиссон Славянская» Гостиница и Деловой Центр

По традиции в конгрессе примут участие ведущие специалисты России, стран Европы, Азии, Америки.
В рамках конгресса будет предоставлена возможность ознакомиться с организацией деятельности профильных отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; состоится обсуждение клинических рекомендаций по ключевым проблемам анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и неонатологии; будут проведены лекции, школы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, обучающие семинары и тренинги.

В период работы конгресса планируется:

- Ежегодная конференция делегатов Общероссийской общественной организации содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Рабочее совещание Комитета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве
- Конкурс молодых ученых и врачей-исследователей в области неонатологии, анестезиологии и реаниматологии
- Школа медицинских сестер – анестезистов в акушерстве
- Школа неонатальных медицинских сестер
- Курс «Обучай учителей»
- Школа WFSA «Основы лечения боли» (EPM)
- Специализированная выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний

Документация по данному образовательному мероприятию представляется в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Регистрационный взнос

До 21.08.2018	С 22.08.2018	Один день до 21.08.2018	Один день с 22.08.2018
4 500 руб.	3 000 руб.	2 500 руб.	3 000 руб.
Студенты	Школы медицинских сестер	Публикация дополнительного тезиса	
бесплатно	бесплатно	300 руб.	

МЕДИ Экспо Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru



Реклама

Контакты:

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

Телефоны оргкомитета
+7 (495) 438-27-05, 438-25-00,
438-33-10, 438-23-88, 438-75-83

Неонатология:
Дегтярев Дмитрий Николаевич
d_degtyarev@oparina4.ru
Ионов Олег Вадимович
o_ionov@oparina4.ru

Анестезиология:
Пырегов Алексей Викторович
a_pyregov@oparina4.ru

**По вопросам участия в конкурсе
молодых ученых:**
Зубков Виктор Васильевич
v_zubkov@oparina4.ru

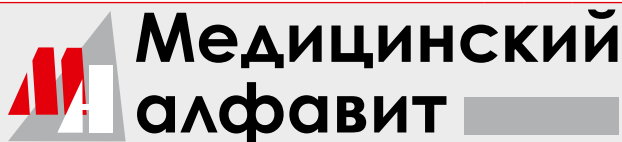
**По вопросам регистрации
участников и получения тезисов:**
Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам бронирования гостиниц:
Лазарева Елена
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

По вопросам участия в выставке:
Терен Виолетта
Менеджер проекта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Гудзь Екатерина
Менеджер по работе с клиентами
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)
моб.: +7 (926) 912-91-28

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



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» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 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» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

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 онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK*

* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ

3–7 декабря 2018



За здоровую жизнь

IX Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

28-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»



Здоровый образ жизни

12-я международная выставка «Средства
реабилитации и профилактики, эстетическая
медицина, оздоровительные технологии
и товары для здорового образа жизни»

2–5 декабря 2018



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

2-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

www.mte-expo.ru

Реклама 12+



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Всемирной организации здравоохранения
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

 **ЭКСПОЦЕНТР**

Для Вашего пациента с тяжелой инфекцией*

**Высокая
антипневмококковая и
антистафилококковая
активность^{1,2}**

**Первый β-лактам
с активностью
против MSSA и MRSA³**



ЗИНФОРО® – баланс скорости эффекта^{4,5} и безопасности⁶

*с внебольничной пневмонией или осложненной инфекцией кожи и мягких тканей

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро®⁷

МНН: цефтаролина фосамил

Фармакологические свойства: после внутривенного введения быстро превращается в активный цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях in vitro показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием синтеза клеточной стенки за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким средством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Показания к применению:

Препарат Зинфоро® показан для лечения взрослых, подростков и детей (не младше 2 мес) следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к цефтаролину фосамилю или L-аргинину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющие бета-лактадную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

Детский возраст до 2 мес.

С осторожностью: судорожный синдром в анамнезе

Способ применения и дозы:

Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 60 мин. Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на лечение. Режим дозирования у взрослых пациентов и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела ≥33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	каждые 12 часов	60 минут	5-14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	каждые 12 часов	60 минут	5-7 дней

Режим дозирования у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела <33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии
от 12 до 18 лет, масса тела <33 кг	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
от 2 до 12 лет	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
от 2 месяцев до 2 лет	8 мг/кг	каждые 8 часов	60 минут

¹ Разовая доза, вводимая каждые 8 часов не должна превышать 400 мг

Применение у особых групп пациентов:
Коррекция дозы не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью, и у пожилых пациентов (>65 лет) с КК<50 мл/мин

Печеночная недостаточность:

При клиренсе креатинина ≤50 мл/мин требуется коррекция дозы согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, фибрит, брадикардия, повышение активности трансаминаз, гипергликемия, гипокальциемия, лихорадка, реакция в месте инфузии.

Передозировка: Данные о передозировке ограничены. Вероятность передозировки выше у пациентов с нарушением функции почек. Лечение: симптоматическое. Цефтаролин частично выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: в исследованиях in vitro цефтаролин не ингибировал и не индуцировал основные изоферменты цитохрома P450, в связи с чем вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Тесты in vitro не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов.

Особые указания: У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллинам или другим бета-лактадным антибиотикам в анамнезе, может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамилю. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамилю.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-001912 от 20.11.2012

Ссылки:

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017, <http://www.eucast.org>. 2. Козлов П.С. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ. KMAX. 2015, Том 15, № 3, 217-226. 3. Козлов П.С. и соавт. Цефтаролин-sui generis. KMAX. 2013, Том 15, № 2, 124-130. 4. Friedland HD, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil vs vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231-2236. 5. Eckburg PB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20:254-260. 6. Maggioro C, et al. Ceftaroline fosamil for treating skin and skin structure infections or community-acquired pneumonia in patients with renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8:141-153. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зинфоро® ЛП-001912.