

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Невідкладні стани при цукровому діабеті.

Частина друга: гіперосмолярна кома

*О.А. Галушко* ..... 5

Сучасні аспекти інтенсивної терапії печінкової енцефалопатії з позиції доказової медицини

*М.В. Бондар* ..... 11

**ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА**

Трудности диагностики тромбозомболических осложнений

по данным экспертной оценки качества интенсивной терапии

*О.В. Возгомент* ..... 17

**АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ**

Практические рекомендации Американского общества инфекционных болезней

по применению антибактериальной терапии у пациентов онкологического профиля

с наличием нейтропении: пересмотр 2010 года ..... 22

Современная тактика антибактериальной терапии госпитальных пневмоний

*Г.В. Илюкевич, В.Э. Олецкий* ..... 52

**АНАЛГЕЗИЯ**

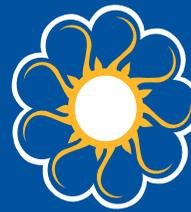
Медицина без боли — кредо хирурга Владимира Пироговского

*Ю.Г. Виленский* ..... 59

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Кашель: современные подходы к диагностике и лечению

*В.И. Блажко, Я.В. Дементьева* ..... 62



**СІНЕВО**  
медична лабораторія  
**synevo**

**ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА  
МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ**



- Гормони
- Гепатити
- Біохімія
- Онкомаркери
- TORCH-інфекції
- Пренатальна діагностика
- Урогенітальні дослідження
- Бактеріологічні дослідження
- Цитологія
- Загальноклінічні аналізи

**АДРЕСИ ЛАБОРАТОРНИХ ЦЕНТРІВ:**

**м. Київ:** вул. Північна, 2/58  
пр-т Ак. Палладіна, 46/2  
пр-т Героїв Сталінграду, 8  
вул. Шота Руставелі, 40  
вул. Підвисоцького, 6  
пр-т Голосівський, 98/2 та 126  
вул. Теліги, 3; вул. Межова, 24  
6-р Чоколівський, 19  
вул. Прилужна, 4/15  
вул. Симиренка, 2/19  
вул. Данькевича, 16  
вул. Драйзера, 24; пр-т Гагаріна, 9  
вул. Ахматової, 18  
вул. Курнатовського, 4-Б  
вул. Костянтинівська, 20  
пр-т Бажана, 36-А  
вул. Щербаківа, 57  
вул. Фрунзе, 111/2  
пр-т Перемоги, 16  
вул. Княжий Затон, 4  
вул. Луначарського, 10  
вул. Білоруська, 32  
вул. Курбаса, 16-А  
вул. Закревського, 51/2  
**м. Біла Церква:**  
6-р 50-річчя Перемоги, 177  
вул. Хмельницького, 2  
**м. Бровари,** вул. Незалежності, 12-В  
**м. Буча,** вул. Енергетиків, 14  
**м. Вінниця:** вул. Пирогова, 39  
пр-т Коцюбинського, 50  
вул. 50-річчя Перемоги, 33  
Хмельницьке шосе, 96-Б  
**м. Горлівка,** пр-т Леніна, 26-Б  
**м. Дніпродзержинськ:**  
пр-т Леніна, 62; пр-т М. Жуківа, 15  
**м. Дніпропетровськ:**  
ж/м Тополя-2, 28, корп. 3, прим. 3  
пр-т ім. Газ. «Правда», 1 та 115  
вул. Привокзальна, 4  
вул. Гоголя, 15; вул. Тітова, 29  
пр-т Героїв, 19; вул. Моніторна, 10  
**м. Донецьк:** вул. Артема, 106  
вул. Ульріха, 55; пр-т Ленінський, 4  
пр-т Панфілова, 3-Б  
пров. Стасової, 3-Б  
**м. Житомир,**  
вул. Велика Бердичівська, 39  
**м. Запоріжжя,** пр-т Металургів, 24  
**м. Ів.-Франківськ:** вул. Мазепи, 29  
вул. Галицька, 145  
**м. Кіровоград,**  
вул. В. Перспективна, 1-Б  
**м. Ковель,** вул. Грушевського, 11  
**м. Краматорськ,**  
вул. Вознесенського, 17  
**м. Кременчуг,** вул. Першотравн., 57  
**м. Кривий Ріг:** пл. Визволення, 3  
вул. Дмитрова, 29  
**м. Луганськ,** вул. Радянська, 67-А  
**м. Луцьк:** вул. Г.-Артемівського, 18  
пр-т Волі, 14; вул. Чорновола, 1  
**м. Львів:** вул. Чупринки, 62  
вул. Личаківська, 104  
вул. Личаківська, 12  
вул. Мазепи, 25-Б; вул. Мечнікова, 8  
вул. Коновальця, 33  
пр-т Червоної Калини, 53  
**м. Макіївка,** м-н Центральний, 5  
**м. Маріуполь:** пр-т Леніна, 95-Б  
вул. Бахмутська, 20-А  
**м. Миколаїв:** вул. Корабелів, 7  
вул. Московська, 20-А  
**м. Мукачеве,** вул. Ген. Петрова, 37  
**м. Одеса:** вул. Єврейська, 54  
Дніпропетровська дорога, 149  
пр-т Адміральський, 29  
вул. Ген. Петрова, 17/2  
вул. Добровольського, 136  
вул. Корольова, 79  
вул. Успенська, 34  
вул. Новосельського, 94  
**м. Павлоград,** вул. К. Маркса, 90  
**м. Полтава:** вул. Гоголя, 30  
вул. Жовтнева, 77-А  
**м. Рівне:** вул. 16 Липня, 6-В  
вул. Київська, 78-Д  
вул. Остафова, 8  
**м. Севастополь,**  
вул. Очаківців, 39-Б  
пр-т Жовтневої Революції, 56  
**м. Сімферополь:**  
вул. Гагаріна, 16-Б  
вул. Б./Пролетарська, 28/9  
пр-т Перемоги, 17  
**м. Суми:** вул. Харківська, 3  
пр-т Шевченка, 1  
**м. Тернопіль:** вул. Миру, 3-А  
6-р Петлюри, 2  
**м. Трускавець:** вул. Річки, 6-А  
вул. Данилишиних, 62  
**м. Ужгород:** вул. Підгірна, 31  
**м. Харків:** вул. Танкопія, 23  
вул. Грибодова, 20-Б  
**м. Харків:** вул. Шлях, 161  
вул. Гв.-Широнінців, 29-А  
вул. Лермонтовська, 27  
вул. Шекспіра, 1  
**м. Херсон,** пров. Козацький, 19  
**м. Хмельницький:**  
вул. Подільська, 54  
вул. Кам'янецька, 107  
**м. Черкаси:** вул. Чехова, 101  
вул. 30-річчя Перемоги, 10/1  
вул. Рози Люксембург, 210/1  
6-р Шевченка, 243  
**м. Чернівці:** вул. Садова, 6  
вул. Александрі Васіле, 2-В  
вул. Червоноармійська, 85  
**м. Чернівці,**  
вул. Рокосовського, 70  
**м. Ялта,** вул. Морська, 6

www.synevo.ua

0(800) 50-70-30

## НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

### **Зозуля Иван Саввич**

Д. м. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### **Бабак О.Я.**

Д. м. н., профессор, Институт терапии НАМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

### **Березняков И.Г.**

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

### **Боброва В.И.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### **Бутылин В.Ю.**

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

### **Верткин А.М.**

Д. м. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, г. Москва

### **Вершигора А.В.**

Главный врач Киевской городской станции скорой медицинской помощи и медицины катастроф, главный внештатный специалист МЗ Украины, г. Киев

### **Глумчер Ф.С.**

Д. м. н., профессор, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

### **Денисюк В.И.**

Д. м. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### **Дзюк Г.В.**

Д. м. н., профессор, академик НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

### **Заболотный Д.И.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Институт отоларингологии имени А.И. Коломийченко НАМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

### **Иванов Д.Д.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

### **Евтушенко С.К.**

Д. м. н., профессор, Донецкий медицинский университет

### **Калюжная Л.Д.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### **Кузнецов В.Н.**

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### **Маньковский Б.Н.**

Д. м. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

### **Мищенко Т.С.**

Д. м. н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, главный невролог

МЗ Украины, г. Харьков

### **Мостовой Ю.М.**

Д. м. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### **Пархоменко А.Н.**

Д. м. н., профессор, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

### **Перцева Т.А.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

### **Поворознюк В.В.**

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии НАМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

### **Радченко В.А.**

Д. м. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко НАМН Украины, г. Харьков

### **Рошин Г.Г.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### **Снисарь В.И.**

Д. м. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

### **Третьяк Н.Д.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев

### **Хилобок-Яковенко Е.В.**

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

### **Цымбалюк В.И.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев

### **Шлапак И.П.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### **Шуба Н.М.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

### **Шуцько Е.Е.**

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

### **Яворская В.А.**

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

**Учредитель**  
**Иванченко И.Д.**

**Издатель**  
**ООО «Инфомедиа ЛТД»**

**Генеральный директор**  
Татьяна Артюнина

**Медицинский директор**  
Валерий Кидонь

**Шеф-редактор**  
Валентина Пригожая  
prigozhaya@id-zu.com

**Директор по маркетингу и рекламе**  
Галина Соломяная  
Solomyanaya@id-zu.com

**Медицинский редактор**  
Антон Вовчек

**Литературный редактор/корректор**  
Лесья Трохимец

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Начальник производственного отдела**  
Ивалин Крайчев

**Отдел подписки и распространения**  
Алла Калугина  
(044) 391-31-40  
ragubec@id-zu.com

**Регистрационное свидетельство**  
**КВ № 10775 от 22.12.2005**

**Подписной индекс 95403**

**Подписано в печать 12.12.2012**  
**Печать – ООО «Издательский дом**  
**«Аванпост-Прим».**  
**03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.**

**Тираж 12 000 экз.**

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.

Материалы с пометкой © публикуются на правах рекламы. Пометка © используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т. ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой \*\*\* содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие материалы для размещения в журнале.

Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

**Адрес редакции: 04123, г. Киев,**  
**ул. Светлицкого, 35 а, 2-й этаж.**  
**Тел./факс: (044) 391-31-40, 391-31-44**

# Невідкладні стани при цукровому діабеті

## Частина друга: гіперосмолярна кома

Сьогодні ми продовжуємо серію публікацій про гострі та невідкладні стани при цукровому діабеті (ЦД). Одним із найтяжчих ускладнень ЦД є гіперглікемічна гіперосмолярна некетоацидемична кома.

Гіперосмолярний гіперглікемічний стан (ГОС) — загрозна для життя патологія, що потребує невідкладної допомоги. Для неї характерна висока глікемія, гіперосмолярність за одночасної відсутності або наявності незначного кетозу. Цей стан розрізняли більше століття тому, але часто не діагностували до повідомлення Sament та Schwartz у 1957 році [1]. Протягом останніх 50 років гіперосмолярний гіперглікемічний стан мав багато назв. Зокрема, «некетотична гіперосмолярність», «гіперосмолярний акетоз» і найчастіше — «гіперосмолярна гіперглікемічна некетотична кома». Останній термін вживався неправильно, адже помірний кетоз наявний часто, тоді як справжня кома — рідкість.

Гіперосмолярна (гіперглікемічна неацидотична) кома — це особливий вид коми, складає 5–10% від гіперглікемічних ком. Розвивається, як правило, у людей похилого віку з ЦД 2-го типу на фоні дегідратації будь-якого генезу, причому в 60% випадків діагноз ЦД не був встановлений до настання коми [2].

Для гіперосмолярної коми характерно:

- різка гіперглікемія (до 55,5 ммоль/л та більше);
- гіперосмолярність (осмолярність сироватки — понад 320 мОсм/л);
- відсутність ацидозу (рН >7,30);
- незначний або відсутній кетоз;
- виражена дегідратація;
- порушення свідомості;
- неврологічні зміни.

Смертність від гіперосмолярної коми коливається від 10 до 60% — це значно вищий показник, ніж при діабетичному кетоацидозі (від 1,2 до 9%). Однак істинні показники смертності важко встановити через високу частоту супутніх захворювань. Фатальними факторами можуть стати: похилий вік, ступінь дегідратації, нестабільність гемодинаміки, фонові та провокуючі захворювання, ступінь порушення свідомості. Прогноз погіршується у пацієнтів старше 65 років та при розвитку коми і гіпотензії.

### Патогенез

Провокуючі захворювання/чинники в умовах відносної інсулінової недостатності та інсулінорезистентності, характерні для ЦД 2-го типу, сприяють наростанню гіперглікемії без розвитку кетозу.

Чому у хворих на ЦД 2-го типу декомпенсація обміну речовин не супроводжується кетоацидозом?

Виявляється, це зумовлено низькою секрецією гормонів-антагоністів інсуліну, зокрема глюкагону. Доведено, що підвищення секреції глюкагону сприяє ліполізу і, відповідно, кетогенезу. Крім того, гіперосмолярність пригнічує ліполіз і поєднані з ним кетогенез і кетоацидоз. Таким чином, виникає гіперглікемія без кетоацидозу [7].

Подальший рушійний механізм в генезі ГОС — глюкозурічний діурез. Глюкозурія погіршує концентраційну здатність нирок, що додатково посилює втрати води. За нормальних умов нирки спрацьовують як «клапан безпеки», виводячи надлишок глюкози і запобігаючи її подальшому накопиченню. Однак зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та супутні захворювання нирок (нефропатія) знижують швидкість гломерулярної фільтрації, що спричиняє зростання рівня глікемії. Втрата води в більшій мірі, ніж натрію, призводить до гіперосмолярності. Осмолярність плазми різко підвищена (часто >350 мОсм/л), що призводить до дегідратації клітин головного мозку. Виникають психічні розлади та судоми.

При підвищенні осмолярності вище 300 мОсм/л виникають ознаки неврологічних порушень, подібні до картини дегідратації головного мозку, — гіпервентиляція, розлади чутливості, судоми, посмикування, кома. Неврологічні порушення можуть виникати і у відстрочений (до 5–7 днів) період ГОС.

На практиці нерідко спостерігаються змішані стани, тобто кетоацидоз з явищами гіперосмолярності або гіперосмолярний стан з нерізко вираженим кетозом (транзиторною ацетонурією).

Розвиток подібних станів гіперосмолярності у хворих на ЦД може спровокувати ціла низка причин. Основні «провокуючі» фактори представлено у таблиці 1.



Таблиця 1. Фактори, що провокують розвиток гіперосмолярного гіперглікемічного стану (Chaithongdi N., 2011)

<p><b>Недіагностований діабет</b></p> <p><i>Інфекції (32–60%):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пневмонії</li> <li>- сечовивідних шляхів</li> <li>- сепсис</li> </ul> <p><i>Гострі захворювання:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- гострий інфаркт міокарда</li> <li>- цереброваскулярні захворювання</li> <li>- гострий панкреатит</li> <li>- легенева емболія</li> <li>- тромбоз мезентеріальних судин</li> <li>- перитонеальний діаліз</li> <li>- ниркова недостатність</li> <li>- гіпотермія</li> <li>- субдуральна гематома</li> <li>- тяжкі опіки</li> <li>- рабдоміоліз</li> </ul>	<p><b>Ендокринні захворювання:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- акромегалія</li> <li>- тиреотоксикоз</li> <li>- синдром Кушинга</li> </ul> <p><b>Медикаменти:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- блокатори кальцієвих каналів</li> <li>- глюкокортикоїди</li> <li>- діуретики</li> <li>- локсапін</li> <li>- оланзапін</li> <li>- повне парентеральне харчування</li> <li>- пропранолол</li> <li>- фенітоїн</li> <li>- хлорпромазин</li> <li>- хлорталідон</li> <li>- циметидин</li> </ul> <p><b>Неадекватна терапія цукрового діабету</b></p>
--	--

Для діагностики ГОС важливо врахувати осмолярність крові. Існує ряд формул для обрахування осмолярності. Найвідоміша з них [3]:

$$\text{Осмолярність сироватки (ммоль/л)} = 2 \times (\text{натрій} + \text{калій}) + \text{глюкоза} + \text{сечовина} + 0,03 \times \text{загальний білок.}$$

Легко побачити, що концентрації сечовини та білка можна і не враховувати, оскільки вони дуже слабо впливають на підсумковий показник, в той час як вирішальним стає ступінь натріємії та гіперглікемії. Крім того, слід врахувати, що азот сечовини рівномірно розподілений між внутрішньоклітинною та позаклітинною рідинами, він не впливає на показник «теоретичної» осмолярності сироватки. Хоча до деяких формул обчислення осмолярності включають також калій, до формули, рекомендованої Американською діабетичною асоціацією, він не входить [1]:

$$\text{Осмолярність} = (2 \times \text{натрій [ммоль/л]}) + \text{глюкоза (ммоль/л)}.$$

Норма =  $290 \pm 5$  ммоль/л.

Враховуючи простоту та зручність, у повсякденній роботі доцільно користуватися саме такою формулою для обчислення рівня осмолярності.

**Клінічна картина**

У продромальний період ГОС проявляється загальною слабкістю, млявістю, астенією, поліурією, інколи з нетриманням сечі, спрагою. Трапляються нудота та блювання, хоча й значно рідше, ніж при кетоацидозі. Наростають неврологічні симптоми: сонливість, загальмованість, геміпарези (які часто невірно сприймають за симптоми цереброваскулярних ускладнень), судоми чи кома, що врешті-решт спричиняє їх госпіталізацію. Загалом, клінічна картина обох видів декомпенсації ЦД має багато подібного, але й має певні відмінності. Основні диференціально-діагностичні ознаки гіперглікемічних станів підсумовано нами у таблиці 2.

Характерними є фізикальні зміни, що виявляють при огляді пацієнта. Перш за все, це ознаки вираженої

Таблиця 2. Основні диференціально-діагностичні ознаки гіперглікемічних станів при ЦД

Ознака	Кетонемічна кома	Гіперосмолярна кома
Вік	Будь-який	Частіше похилий
Тип ЦД	Частіше ЦД 1-го типу	Частіше ЦД 2-го типу
Етіологічні фактори	Недіагностований діабет, припинення введення інсуліну, інфекція, гострі захворювання, травми, вагітність	Інфекція, гострі захворювання, інсульт, травми, отруєння, блювота, пронос, тривале лікування діуретиками, гормонами
Особливості прекоматозного стану	Поступова втрата свідомості	Млявість, довго зберігається свідомість, наявні ознаки вогнищового ураження нервової системи (геміпарез, паралічі, симптом Бабинського, афазія)
Дихання	Типу Куссмауля	Часто — поверхове
Артеріальний тиск	Знижений	Різко знижений, колапс
Температура тіла	Нормальна	Часто підвищена
Глікемія, ммоль/л	>13,9	>33,3
pH крові	<7,1	>7,3
Бікарбонати крові, ммоль/л	<7,0	>15
Кетонів тіла сечі	Позитивні	Сліди або негативні
Рівень натрію крові	Норма або знижений	Підвищений
Осмолярність крові, мОсм/л	Різна	>320



дегідратації: зниження тургору шкіри (що буває важко встановити у людей похилого віку), сухість слизової оболонки, холодні кінцівки, слабкий пульс. Часто спостерігається субфебрилітет. Буває здуття живота за рахунок гастропарезу, зумовлений гіперосмолярністю, але воно швидко минає за умови адекватної регідратації.

У 25% пацієнтів спостерігаються різного виду судоми: генералізовані, фокальні, міоклонічні посіпування. У багатьох хворих відзначаються різноманітні зміни психіки: від повної свідомості до дезорієнтації, сонливості чи навіть коми. Ступінь неврологічних порушень прямо залежить від осмолярності сироватки. Так, кома розвивається, коли осмолярність перевищує 350 мОсм/л.

### Обстеження

У всіх пацієнтів з діагностованим ГОС або при підозрі на нього обов'язково проводяться такі обстеження:

- загальний аналіз крові з формулою, загальний аналіз сечі;
- гази крові;
- глікемія;
- сечовина, креатинін, електроліти;
- електрокардіограма;
- за потреби — рентгенографія органів грудної клітки, бактеріологічні посіви.

Крім типових для ГОС результатів лабораторних досліджень, майже завжди виявляється підвищення креатиніну, сечовини, гематокриту.

Якщо рівень глюкози пацієнта суттєво підвищений, в отриманий результат рівня натрію слід внести математичну правку. Тип рідини, яку застосовуватимуть, залежатиме від «виправленого» рівня натрію [1]:

*«Виправлений» рівень натрію* =  

$$= \text{натрій} + 1,65 \times (\text{глюкоза [мг, \%]} - 100) / 100,$$
 або: на кожні 5,5 ммоль/л глюкози понад 5,5 ммоль/л треба додати 1,6 ммоль/л натрію.

### Лікування

При всій подібності двох гіперглікемічних станів (кетозидозу та гіперосмолярного стану) для останнього характерними є такі особливості лікування:

- регідратація — найбільш важливий момент лікування;
- до зниження осмолярності плазми нижче 330 мОсм/л необхідно вводити гіпотонічний 0,45% розчин NaCl;
- інсуліну потрібно менше. Рівень глікемії знижується паралельно з регідратацією. Як звичайно, вводять 10 ОД в/в з подальшою інфузією 4 ОД/год;
- осмолярність сироватки має знижуватися поступово — не більше 10 мОсм/л за годину, також поступово має знижуватися рівень глікемії (до 5,5 ммоль/л за годину) [3].

Лікування гіперосмолярних станів здійснюється за 5 основними напрямками.

1. Інтенсивна внутрішньовенна регідратація.
2. Корекція дефіциту електролітів.
3. Внутрішньовенне введення інсуліну.
4. Діагностика та терапія провокуючих і фонових захворювань.
5. Запобігання рецидивам.
6. Ситуативна (симптоматична) терапія.

Якщо пацієнти мають прояви серцево-судинної нестабільності, дихальну недостатність, виражене пригнічення нервової системи, симптоми гострого ураження травного каналу чи є проблеми з адекватним моніторингом життєво важливих функцій у загальносоматичному відділенні, їх треба лікувати у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

### Розглянемо основні напрями інтенсивної терапії ГОС

**1. Регідратація.** Перший і найважливіший крок у терапії ГОС — інтенсивне заміщення втрат рідини. Виконати програму інфузійної терапії при ГОС є непростою задачею у хворих, які належать переважно до старшої вікової групи із супутньою патологією серцево-судинної системи, нирок та інших органів і систем, які уражуються при ЦД 2-го типу. Починати треба з визначення дефіциту рідини (як правило, він дорівнює 100–200 мл/кг або в середньому близько 9 літрів).

Спочатку обчислюють дефіцит рідини за формулою:

$$\text{Дефіцит води} = 0,6 \times \text{MT} \times (1 - 142/\text{Na}^+) [4],$$

де *MT* — маса тіла пацієнта.

Застосування ізотонічних розчинів може спричинити гіпергідратацію, а застосування гіпотонічних розчинів може привести до занадто швидкої корекції дефіциту, що потенційно загрожує розвитком дифузної демієлінізації та смерті. Отож, починати треба з 1 літра фізіологічного розчину протягом першої години лікування.

Далі обчислюють виправлений рівень натрію. При рівні виправленого натрію більше 135 ммоль/л переливають 0,45% розчину NaCl, при рівні менше 135 ммоль/л (гіпонатріємія) — застосовують 0,9% NaCl з такою самою швидкістю. При концентрації  $\text{Na}^+$  від 145 до 165 ммоль/л регідратацію проводять гіпотонічним (0,45%) розчином NaCl, при більш високому рівні введення сольових розчинів протипоказане, використовують 2,5% розчин глюкози. Вводять 1–3 л 0,45% розчину NaCl за 2–3 години. Далі протягом 1–2 діб підтримують темп введення розчинів 200–300 мл гіпотонічного розчину на годину [2].

Після зниження глюкози до 16 ммоль/л можна перейти на інфузію 5% розчину глюкози з 0,45% розчину NaCl. Половину обчисленого дефіциту рідини слід замінити протягом перших 18–24 годин, решту — протягом наступних 24 годин.

Проте необхідно пам'ятати, що застосування кристалів у великих обсягах при ГП приводить до посилення явищ набряку-набухання мозку і повинно проводитись обмежено і обережно. Тому для попередження розвитку ускладнень інфузійну терапію сольовими розчинами слід доповнювати введенням колоїдних та багатоконпонентних розчинів, які здатні утримуватись у судинному руслі та підтримувати онкотичний тиск і рН крові. Також потрібно уникати переливання гіперосмолярних розчинів.

На жаль, серед доступних лікарям засобів для інфузійної терапії майже усі препарати є гіперосмолярними, тобто мають осмолярність значно вищу, ніж осмолярність плазми пацієнта. Тому останнім часом погляди спеціалістів, що займаються проблемою гіперосмолярних станів, звернулися до нового класу

препаратів — гідроксиетилкрохмалів, зокрема до вітчизняного препарату гекодез. Діючою речовиною препаратів цього класу є полігідроксиетилкрохмаль (polyhydroxyethyl starch, від англ. starch — крохмаль).

Крохмаль — головний резервний полісахарид рослин. Він являє собою аморфну речовину, нерозчинну у холодній воді, діетиловому ефірі та в етанолі, в гарячій воді утворює клейстер. Молекули нативного крохмалю, що попадають у судинне русло, швидко (протягом 20 хвилин) розщеплюються амілазою. Ця властивість, а також нерозчинність у воді довгий час стримували використання крохмалю для інфузійної терапії. Вихід було знайдено в гідроксиетилуванні крохмалю, тобто заміні гідроксильних груп (-ОН) глюкози гідроксиетильованими (-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>ОН). Це захищає полімер від амілази та збільшує гідрофільність крохмалю. Звідси походить і назва нового класу препаратів для інфузійної терапії — гідроксиетильовані крохмали (ГЕК).

Препаратам ГЕК притаманний ряд корисних властивостей, які можна вигідно використовувати в лікуванні хворих з гіперосмолярною комою. Так, гідроксиетильовані крохмали мають виражену волемічну дію, тобто вони ефективно поповнюють дефіцит об'єму циркулюючої крові. Препарати ГЕК покращують показники системної гемодинаміки та сприяють підтриманню артеріального тиску на рівні, достатньому для адекватної перфузії життєво важливих органів (головного мозку, серця, нирок), а також сприяють відновленню мікроциркуляції та реологічних властивостей крові.

Гекодез, при застосуванні його у хворих з гіперосмолярними станами:

- поповнює та збільшує недостатній об'єм циркулюючої крові за рахунок внутрішньосудинного простору;
- має протишокову дію;
- коригує гіповолемію;
- підвищує артеріальний тиск;
- сприяє адекватній гемодилуції;
- підвищує колоїдно-осмотичний тиск та органне кровопостачання.

Орієнтовна тактика регідратації: 50% дефіциту води потрібно ввести протягом перших 12 годин, а решту — за 16–24 години. Коли рівень гіперглікемії знизиться до 15 ммоль/л, у програму інфузій слід включити 5% розчин глюкози. Критеріями у виборі швидкості інфузії є динаміка:

- ліквідації артеріальної гіпотензії;
- погодинного діурезу;
- центрального венозного тиску [7].

Слід також зауважити, що у пацієнтів з гіперосмолярним станом часто потрібно застосовувати поміркований клінічний підхід, особливо при супутніх інфаркті, хронічній серцевій недостатності або недостатності функції нирок. У таких випадках потрібен ретельний моніторинг показників артеріального тиску, частоти пульсу, насичення крові киснем, рівня свідомості тощо. Рівень глікемії має почати знижуватися вже на початку терапії, навіть до початку введення інсуліну, і це служить показником адекватності регідратації. Якщо рівень глікемії не знижується на 5,5 ммоль/л за годину, це може свідчити про неадекватність об'єму інфузійної терапії або про погіршення функції нирок.

2. *Корекція електролітних порушень.* Другий напрям лікування гіперосмолярних станів — поступове відновлення фізіологічних показників основних електролітів.

*Натрій.* Всі пацієнти з діагнозом гіперосмолярного стану, незалежно від стартової концентрації натрію (від низького рівня до високого), поступають в стані гіпертонічної дегідратації. Вірогідно, це пов'язано з переміщенням води з клітин, через що концентрація натрію в сироватці крові знижується приблизно на 1,6 ммоль/л на кожні 5,5 ммоль/л понад 5,5 ммоль/л. Зниження рівня концентрації глюкози в крові внаслідок призначення інфузій рідини та інсуліну викликає збільшення рівня натрію сироватки, оскільки вода повертається в інтрацелюлярний простір [5].

Для точного дозування розчинів, що містять електроліти, корисно знати вміст (кількість) ммоль в одиниці об'єму найбільш поширених із них. У таблиці 3 наведено дані для допомоги в орієнтуванні практичних лікарів в цьому непростому питанні.

Таблиця 3. Кількісний склад розчинів електролітів

Розчин	Відсоток розчину, що містить в 1 мл 1 ммоль	20 ммоль
NaHCO <sub>3</sub>	8,4	4% — 40 мл
KCl	7,45	7,5% — 20,0 мл
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	9,69	9,7% — 20,0 мл
NaCl	5,85	0,9% — 130,0 мл

*Калій.* Ступінь дефіциту калію часто залишається нерозпізнаним через те, що нестача інсуліну викликає переміщення калію в позаклітинний простір, і тому початковий рівень калію може бути нормальним чи більшим за норму. З початком введення рідини та інсуліну рівень калію різко знижується, адже інсулін «заганяє» його у клітини.

Після відновлення сечовипускання треба розпочати ліквідацію дефіциту калію. За рівнем електролітів треба стежити (на початку — кожні 1–2 години), а також постійно моніторувати серцевий ритм пацієнта. Слід ще зазначити, що гіпокаліємія при ГОС розвивається ще скоріше й частіше, ніж при діабетичному кетоацидозі, значна гіперкаліємія зустрічається, навпаки, вкрай рідко. Тому введення хлориду калію зі швидкістю 1,5 г/год повинно починатися ще до того, як стане відомим результат визначення концентрації калію в крові [6]. Дуже зручно для корекції дефіциту калію використовувати молярний (7,5%) розчин KCl, який містить в 1 мл розчину 1 ммоль калію. Для порівняння — у стандартній ампулі панангіну міститься лише 2,5 ммоль калію. Після виведення з гострої декомпенсації препарати калію слід призначити 5–7 днів перорально.

*Хлор.* Гіперхлоремічний ацидоз часто виникає при переливанні великої кількості рідини, що містить еквівалентні дози натрію та хлору. Це буває при корекції гіповолемії великими дозами 0,9% NaCl. Для попередження цього ускладнення варто застосовувати фізіологічні мультиелектролітні розчини, такі як розчин Рінгера, Рінгер-лактатного тощо.



**Магній.** Гіпомагніємія може проявлятися аритміями, м'язовою слабкістю, судомми, ступором чи психомоторним збудженням. Гіпомагніємія трапляється у близько 90% (!) пацієнтів з некомпенсованим ЦД. За винятком пацієнтів з нирковою недостатністю терапія препаратами магнію безпечна і фізіологічно виправдана.

**3. Інсулінотерапія.** Найважливіше, що треба пам'ятати у зв'язку з інсулінотерапією, — те, що розпочинати треба з адекватної регідратації. Якщо інсулін вводити до початку регідратації, вода надходитиме всередину клітин, що потенційно може спричинити наростання гіпотензії, колапс судин або смерть. Слід пам'ятати, що при гіперосмолярному стані рівень глюкози в крові знижується паралельно з регідратацією. Інфузійна терапія сама по собі буде сприяти поступовому зниженню глікемії з потрібною швидкістю. Глікемію в жодному разі не слід знижувати швидше, ніж на 5,5 ммоль за годину, оскільки осмолярність сироватки повинна знижуватися не більше ніж на 10 мОсм за годину. Більш швидке зниження рівня глюкози в крові категорично протипоказане! Воно може призвести до створення зворотного осмотичного градієнта між внутрішньо- та позаклітинним простором, масивному накопиченню рідини в тканинах з прогресуючим набряком легень та набряком і набуханням головного мозку. Інсулін спочатку вводять в/в болюсом з розрахунку 0,15 ОД/кг, переходячи надалі на краплинне введення зі швидкістю 0,1 ОД/кг за годину, доки рівень глікемії не знизиться до 14–16 ммоль/л. Якщо рівень глікемії не знижується на 2,8–3,8 ммоль/л за годину, швидкість інфузії можна збільшити вдвічі. Як правило, у подальшому великих доз інсуліну також не потрібно.

Коли рівень глікемії стає нижчим за 16 ммоль/л, треба додати до інфузійних розчинів глюкозу. Інсулін на цьому етапі треба вводити обережніше, титровано, до відновлення свідомості та ліквідації гіперосмолярності. Коли пацієнт відновлює здатність їсти, переходять на підшкірне введення інсуліну або повертаються до режиму інсулінотерапії, що застосовувався раніше.

**4. Діагностика причини декомпенсації та її терапія.** Хоча застосовувати антибіотики всім пацієнтам з підозрою на інфекцію в рутинній практиці не рекомендують, виправдане їх застосування в період очікування на результати бактеріологічних посівів, а також у пацієнтів похилого віку та пацієнтів з гіпотензією. Важливо також з'ясувати, чи не приймав пацієнт будь-які ліки, що могли спричинити погіршення стану і відмінити чи знизити дозу будь-якого підозрілого препарату. У таблиці 2 подано перелік інших можливих причин і провокуючих факторів, роль яких доцільно дослідити.

**5. Запобігання рецидивам.** В основі профілактики рецидивів — зміна стилю життя: ретельний контроль за глікемією та дисципліноване вживання призначених ліків. Важливо забезпечити пацієнту постійний доступ до питної води. Якщо пацієнт живе сам, його має щоденно відвідувати член сім'ї або товариш, щоб вчасно виявити можливі порушення в його психіці і повідомити про це лікаря. Важливо також забезпечити хворим можливість контролювати рівень глікемії на дому. Це — один із превентивних факторів.

**6. Неспецифічні інтенсивні заходи.** У разі будь-якої гострої діабетичної декомпенсації обов'язково проводять всім пацієнтам з гострими діабетичними станами:

- забезпечення достатньої дихальної функції, при гіпоксії — киснетерапія;
- за необхідності — встановлення центрального венозного катетера;
- при втраті свідомості — постановка шлункового зонда та сечового катетера для погодинної оцінки водного балансу;
- профілактика тромбозу малими дозами гепарину. Це проводиться обов'язково у хворих старечого віку, при глибокій комі, вираженій гіперосмолярності (більше 380 мОсм/л);
- за необхідності — антибіотики, серцеві засоби.

### Летальність та її причини

Летальність при ГНК висока (від 10 до 60%). Цьому сприяють похилий вік і серйозні супутні захворювання та ускладнення, зокрема:

- тяжке супутнє захворювання;
- тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії;
- артеріальний тромбоз (коронарний, мезентеріальний, церебральний);
- набряк мозку;
- ниркова недостатність;
- гостре порушення дихання, респіраторний дистрес-синдром;
- рабдоміоліз [7].

### Помилки в діагностиці та лікуванні

Хочемо звернути увагу читача на типові помилки, які трапляються в практиці лікаря інтенсивної терапії при лікуванні діабетичних декомпенсацій.

1. На нудоту та блювання як сигнальні симптоми діабетичної декомпенсації часто не звертають увагу. Якщо у хворого на ЦД з'являється один чи декілька симптомів (нудота, блювання, біль у животі), потрібно відразу ж перевірити, чи не викликано це декомпенсацією обміну речовин. Треба пам'ятати, що при діабетичній декомпенсації нерідко відзначається так званий «діабетичний псевдоперитоніт», який симулює симптоми «гострого живота» — напруження та болючість черевної стінки, зменшення та зникнення перистальтичних шумів, іноді — підвищення рівня амілази крові. Отже, у всіх невідкладних випадках «гострого живота» або диспепсичних явищ у хворого на ЦД необхідно визначення глікемії та ацетонурії.

2. Грубою помилкою є невизначення рівня глікемії будь-якому хворому, що знаходиться в безсвідомому стані. Це нерідко призводить до постановки помилкових діагнозів «порушення мозкового кровообігу», «коми неясної етіології», в той час як у хворого має місце гостра діабетична декомпенсація обміну речовин.

3. Помилковим є застосування «форсованого діурезу» з метою «детоксикації та виведення зайвої глюкози». Призначення будь-яких сечогінних при ГОС категорично протипоказане, оскільки воно поглиблює основну ланку патогенезу — втрату рідини.



Підсумовуючи викладене, слід зауважити, що лікування гіперосмолярних станів на сьогоднішній день залишається складним завданням. Вибір методів інтенсивної терапії в цих випадках часто є більш мистецтвом, ніж наукою, а підбір препаратів у конкретних хворих виконується, в основному, емпіричним шляхом. Для адекватного лікування декомпенсації цукрового діабету потрібно:

- по-перше, їх правильно діагностувати та відрізнити одне від одного;
- по-друге, своєчасно і раціонально оцінювати стан хворого, проводити ретельний контроль за функціями серцево-судинної системи, нирок, головного мозку;
- по-третє, ретельно підбирати препарати для кожного конкретного хворого, враховуючи плюси й мінуси засобів, показання і протипоказання, можливі ускладнення та індивідуальні реакції.

## Література

1. Gregg D. Stoner. Hyperosmolar Hyperglycemic State // *American Family Physician*. – 2005. – Vol. 71 (5). – P. 1723–1730.
2. Маньковский Б.Н. Коматозные состояния при сахарном диабете // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. – 2006. – №1. – С. 28–31.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н., Сакало Е.А. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом. – К.: Здоров'я, 2000. – 248 с.
4. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н. Клинические и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2004. – 304 с.
5. Venkatraman R., Singhi S.C. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome // *Indian J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 73. – P. 55–60.
6. Старостина Е.Г. Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете (лекция) // *Проблемы эндокринологии*. – 1998. – №6. – С. 32–39.
7. Шляпак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. – К.: Книга-плюс, 2010. – 160 с.
8. Chaithongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. Review // *Hormones*. – 2011. – Vol. 10 (4). – P. 250–260.

# Сучасні аспекти інтенсивної терапії печінкової енцефалопатії з позиції доказової медицини

**П**ечінкова недостатність клінічно проявляється печінковою енцефалопатією, жовтяницею, асцитом, набряками тканин, геморагічним синдромом, гіпердинамічним типом кровообігу, пальмарною еритемою, телеангіоектазіями, печінковим запахом (*fetor hepaticus*), ендокринними змінами, лихоманкою, септицемією [1]. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є найбільш показовим і чутливим клінічним проявом печінкової недостатності, який чітко відображає позитивну або негативну її динаміку.

Під симптомокомплексом «печінкова енцефалопатія» розуміють комплекс потенційно зворотних нерво-во-психічних порушень, які виникають у випадках печінкової недостатності крайнього ступеня тяжкості в результаті гепатоцелюлярної недостатності або портосистемного шунтування крові.

Однією з причин гепатоцелюлярної недостатності може бути масивний некроз гепатоцитів у пацієнтів без захворювань печінки в анамнезі. У таких випадках говорять про гостру печінкову недостатність (ГПН), основною ознакою якої є ПЕ, яка, в свою чергу, визначає тяжкість перебігу ГПН і прогноз захворювання. Якщо ПЕ розвивається протягом 8 тижнів від появи перших симптомів гепатоцелюлярної недостатності, у таких випадках говорять про ГПН, а якщо в межах 7 днів — про найгостріший перебіг печінкової недостатності. Причинами розвитку ГПН можуть бути: в 30–80 % випадків — інфекційні агенти, а саме — вірусні гепатити, жовта лихоманка, інші вірусні інфекції, *Coxiella burnetii*; у 5% — токсини блідої поганки; в 30–50% — хімічні реагенти і лікувальні препарати — фосфор, галогенати, гідрокарбони, ацетаминофен, тетрациклін, галотан, етанол, ізоніазид, метилдопа, інгібітори моноаміноксидази, вальпроат натрію; у 5% — ішемія/гіперперфузія та гіпоксія печінки у результаті оклюзії печінкових судин (печінкової артерії, портальної вени), шоківих станів, застійної серцевої недостатності, ексудативного перикардиту; у 5–10% — різноманітні метаболічні аномалії типу гостра жирова дистрофія печінки вагітних, синдром Рея, єноілеокавальне шунтування,

хвороба Вільсона, галактоземія, спадкова відсутність толерантності до фруктози, спадкова тирозинемія [2].

Причиною портокавального шунтування крові є тривала портальна гіпертензія, в результаті якої формуються функціональні шунти між системами портального і загального кровообігу, що призводить до попадання токсичних продуктів вмісту кишківника в системний кровоплин і головний мозок.

Патогенетичні фактори, які беруть участь в формуванні ПЕ:

- підвищення ендогенних нейротоксинів — аміаку, меркаптанів (продуктів бактеріального гідролізу сірководнемих амінокислот метіоніну, цистеїну, цистину в товстому кишківнику, які зумовлюють появу печінкового запаху), коротко- і середньоланцюгових жирних кислот, фенолів, які гальмують синтез сечовини в печінці, витісняють триптофан із зв'язку з альбуміном, що призводить до збільшення надходження триптофану в головний мозок, де із триптофану синтезується надлишок серотоніну, що зумовлює домінування серотонінергічних структур над адренергічними і клінічно може проявлятися сонливістю, поведінковими ефектами уникнення боротьби, серотонінергічною стимуляцією блювального центру;

- амінокислотний дисбаланс з підвищенням концентрації у плазмі ароматичних амінокислот — фенілаланіну, тирозину, метіоніну, триптофану і зниженням вмісту амінокислот із розгалуженим боковим ланцюгом — лейцину, ізолейцину, валіну;

- порушення балансу нейротрансмітерів у вигляді: синтезу псевдотрансмітерів типу октопамін, фенілетаноламін та інші; пригнічення синтезу збуджуючих — дофаміну, норадреналіну; підвищення синтезу гальмівних — серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК);

- зміни активності рецепторів післясинаптичної мембрани під дією пікротоксину, підвищення активності бензодіазепінових рецепторів;

- порушення функціонування гематоенцефалічного бар'єру у вигляді порушення транспорту енергетичних субстратів і підвищення його проникливості.

Тривале вивчення патогенезу ПЕ дозволяє стверджувати, що вищепераховані фактори патогенезу діють сумісно, викликаючи формування ПЕ. Провокуючими факторами розвитку або поглиблення прояву ПЕ можуть бути:

- підвищене надходження білка в організм за рахунок дієти, збагаченої білком (7–10% випадків) або за рахунок шлунково-кишкової кровотечі (25–30%);
- підвищений катаболізм білка у випадках дефіциту альбуміну, лихоманки, хірургічних втручань, інфекцій, гіперглюкагонемії, розсмоктування об'ємних гематом;
- фактори, які знижують детоксикаційну функцію печінки, а саме: закріп, алкоголь, медикаменти, екзо- і ендотоксини, інфекції (10–18%);
- підвищення концентрації фактора некрозу пухлини-альфа;
- зв'язування рецепторів ГАМК похідними бензодіазепінів, барбітурової кислоти, феногіазинів (10–15%);
- метаболічні порушення, такі як ацидоз, азотемія (25–30%), гіпоглікемія;
- електролітні порушення типу гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпомагніємії, гіпермарганцемії;
- циркуляторні порушення: артеріальна гіпотензія, гіпоксія, гіповолемія;
- пригнічення синтезу сечовини під дією петльових діуретиків (25–30%), на фоні ацидозу і зниження плазматичної концентрації цинку.

За клінічним перебігом вирізняють такі форми ПЕ:

- синдром Рейя;
- дефіцит ферментів орнітинового циклу: гіперамоніємія I типу, гіперамоніємія II типу;
- псевдопортосистемна енцефалопатія;
- фульмінантна печінкова недостатність;
- портосистемна енцефалопатія: субклінічна (латентна), гостра, гостра рецидивуюча, хронічна персистуюча, хронічна рецидивуюча.

Провідну роль у патогенезі псевдопортосистемної енцефалопатії (інші назви — «хибна печінкова кома», «електролітна кома») відіграє електролітний дисбаланс у вигляді гіпокаліємії або гіпонатріємії, а також гіпомагніємії, в результаті передозування петльових діуретиків, що зумовлює розвиток гіпотонічної дегідратації клітин головного мозку.

Відповідно до консенсусу 1998 року, досягнутого на XI Всесвітньому конгресі гастроентерологів [3], ПЕ ділиться на типи А, В, С: тип А — це ПЕ, пов'язана з гострою печінковою недостатністю; тип В — це ПЕ, пов'язана з портосистемним шунтуванням крові за відсутності захворювань печінки; тип С — це ПЕ, пов'язана з цирозом печінки, портальною гіпертензією і портосистемним шунтуванням. ПЕ типу С підрозділяється на підтипи: епізодична, персистуюча, мінімальна; і варіанти перебігу: викликана провокуючими факторами, спонтанна, рецидивуюча, помірна, тяжка, залежна від лікування.

На сьогоднішній день вважається, що основною речовиною, яка токсично впливає на організм людини в умовах гепатоцелюлярної недостатності і портосистемного шунтування крові, є аміак. Аміак утворюється в результаті метаболізму амінокислот, які, в свою чергу, утворюються в результаті розпаду білка. Катаболізм

амінокислот в тканинах відбувається з постійною швидкістю — 100 г на добу і в результаті непрямого, окисного і неокисного їх дезамінування утворюється велика кількість аміаку. Крім цього, в усіх тканинах аміак звільнюється в результаті окисного дезамінування біогенних амінів, а в інтенсивно працюючих м'язах — у результаті гідролітичного дезамінування аденозинмонофосфату. Частина аміаку утворюється в кишківнику в результаті дії бактерій на харчові білки. Із кишківника аміак надходить в кров ворітної вени. Концентрація аміаку в крові ворітної вени суттєво вища, ніж у загальному кровоплинні. У печінці більшість аміаку утилізується з утворенням сечовини. Концентрація аміаку в крові в нормі рідко перевищує 0,4–0,7 мг/л, або 25–60 мкмоль/л. У стані спокою концентрація аміаку в венозній крові нижча, чим в артеріальній, за рахунок зв'язування аміаку в м'язах. В крові і цитоплазмі клітин за фізіологічних значень рН аміак перетворюється на іон амонію —  $\text{NH}_4^+$ , тому кількість неіонізованого аміаку —  $\text{NH}_3$  не перевищує 1% від загального вмісту. У тканинах і рідинах організму аміак знаходиться у вигляді іону амонію —  $\text{NH}_4^+$  у рівновазі з невеликими концентраціями неіонізованого аміаку.

За сучасними уявленнями механізм токсичної дії аміаку на мозок і організм людини в цілому пов'язують з тим, що:

- аміак легко проникає через клітинні мембрани і в мітохондріях стимулює перетворення альфа-кетоглутарової кислоти на глютамінову кислоту. Зменшення внутрішньоклітинного вмісту альфа-кетоглутарової кислоти викликає порушення обміну амінокислот з пригніченням синтезу нейромедіаторів — ацетилхоліну, дофаміну тощо, а також знижує швидкість утворення аденозинтрифосфату (АТФ) в циклі трикарбонових кислот (ЦТК), викликаючи вторинний енергодефіцит. Дефіцит альфа-кетоглутарової кислоти прозводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації метаболітів ЦТК, що викликає прискорення реакції синтезу оксало-ацетату із пірвіноградної кислоти (ПВК), що супроводжується інтенсивним поглинанням  $\text{CO}_2$ . Посилене утворення і поглинання  $\text{CO}_2$  в умовах гіперамоніємії особливо притаманні клітинам головного мозку;

- у головному мозку аміак знешкоджується шляхом його зв'язування з глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну, накопичення якого в астроцитах призводить до набряку астроглії;

- виведення глютаміну з мозку здійснюється в обмін на ароматичні амінокислоти — тирозин, фенілаланін, триптофан — попередники катехоламінів;

- ферментні системи головного мозку в таких умовах не в змозі забезпечити синтез повноцінних катехоламінів, що призводить до утворення так званих хибних нейротрансмітерів — бета-фенілетаноламіну, октопаміну, які структурно подібні катехоламінам, але суттєво поступаються їм в активності [4];

- у хворих з цирозом печінки амоніємія викликає зниження споживання мозком кисню і глюкози, викликаючи зниження синтезу АТФ (пригнічення малат-аспарагінового циклу) [5];



- в якості ще одного механізму нейротоксичності аміаку розглядається збільшення поглинання головним мозком триптофану з утворенням з нього різних нейроактивних метаболітів, включаючи серотонін з одночасним підвищенням чутливості/активності 5-НТ-рецепторів I типу;

- аміак у невисоких концентраціях блокує виведення іонів хлору із клітин, що призводить до накопичення іонів хлору в клітинах, що, в свою чергу, зумовлює гіперполяризацію клітинної мембрани і зниження чутливості до збуджуючих стимулів; у головному мозку погіршується міжнейрональна провідність (по типу дії бензодіазепінів), що асоціюється з загальним пригніченням функцій головного мозку;

- підвищення концентрації аміаку в крові змишує рН в лужному напрямку (викликає метаболічний алкалоз), що, в свою чергу, збільшує спорідненість гемоглобіну до кисню і викликає гіпоксію тканин, від якої в першу чергу страждає головний мозок;

- високі концентрації аміаку стимулюють в нервовій тканині синтез глютаміну із глютамінової кислоти і аміаку (за участі глютамінсинтетази);

- накопичення глютаміну в клітинах нейроглії зумовлює підвищення в них осмотичного тиску з розвитком набухання астроцитів і набряку мозку;

- зниження концентрації глютамінової кислоти в нейронах викликає зниження продукції ГАМК, що підвищує судомну готовність;

- іон  $\text{NH}_4^+$  практично не проникає через цитоплазматичні та мітохондріальні мембрани, але спроможний порушувати трансмембранний перенос іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , що також впливає на проведення нервових імпульсів.

Висока інтенсивність процесів дезамінування амінокислот у тканинах з утворенням великої кількості аміаку, з одного боку, і дуже низький рівень аміаку в крові — з іншого свідчать про те, що в клітинах активно відбувається зв'язування аміаку з утворенням нетоксичних сполук, які виводяться із організму з сечею. Основною реакцією зв'язування аміаку, яка відбувається в усіх тканинах організму, є синтез глютаміну із глютамінової кислоти і аміаку під дією глютамін-синтетази в присутності іонів  $\text{Mg}_2^+$  як кофактора. Утворений глютамін легко транспортується через клітинні мембрани шляхом полегшеної дифузії і надходить із тканин у кров. Основними тканинами-постачальниками глютаміну є м'язи, мозок і печінка. З потоком крові глютамін транспортується в кишківник і нирки.

У клітинах слизової оболонки кишківника під дією ферменту глютамінази відбувається гідролітичне відщеплення аміаку від глютаміну з утворенням глютамінової кислоти, яка піддається трансамінуванню з ПВК з утворенням аланіну. Більша частина аланіну, що утворився, надходить в печінку по системі ворітної вени і поглинається печінкою, де відбувається відщеплення аміаку з утворенням ПВК, яка вступає в реакції глюконеогенезу. Аміак, що відщепився від аланіну, вступає в орнітиновий цикл сечоутворення. За умови нормального білкового харчування відсоткове співвідношення азотвмістних речовин у сечі становить: сечовина — 86%, креатинін — 5%,  $\text{NH}_4^+$  — 3%, сечова кислота — 1,5%, інші речовини — 4,5%.

В нирках також відбувається гідроліз глютаміну під дією глютамінази з утворенням аміаку. Цей процес є одним із механізмів регуляції кислотно-лужного стану і збереження в організмі катіонів натрію і калію, необхідних для підтримки осмотичного тиску позаклітинної і клітинної рідини. Глютаміназа нирок значно індукується/активується в умовах ацидозу. Утворений аміак зв'язує іони водню, перетворюється на амонійний іон  $\text{NH}_4^+$  і у вигляді амонійних солей екскретується з сечею. Ця реакція захищає організм від надлишкової втрати іонів натрію і калію, які зазвичай втрачаються з сечею одночасно з аніонами хлору. В нирках утворюється і виводиться з сечею близько 0,5 г солей амонію.

Високий рівень глютаміну в крові і легкість його надходження в клітини зумовлюють використання глютаміну в багатьох анаболічних процесах. Глютамін є основним донатором азоту в організмі. Амонійний азот глютаміну використовується організмом для утворення амонійних солей і синтезу білків, пуринів, піримідинів, аспарагіну, аміноцукорів, глюкози (мабуть тому глютамінова кислота, із якої утворюється глютамін, є ключовою в регенерації тканин).

В мозку і деяких інших органах може здійснюватися знешкодження аміаку шляхом відновлювального амінування альфа-кетоглутарової кислоти під дією глютамаат-дегідрогенази з утворенням глютамінової кислоти, із якої під дією глютамаатсинтетази утворюється глютамін. Ця реакція вигідна для клітин тим, що відразу зв'язується 2 молекули аміаку.

Із м'язів і кишківника надлишок аміаку виводиться переважно у вигляді аланіну, який утворюється в результаті послідовних реакцій відновлювального амінування альфа-кетоглутарової кислоти з утворенням глютамінової кислоти, аміногрупа якої в результаті реакції трансамінування переноситься в ПВК з утворенням аланіну. Цей аланін надходить в печінку, де піддається непрямому дезамінуванню. Аміак, який вивільнився, включається в орнітиновий цикл сечоутворення, ПВК включається в глюконеогенез. Глюкоза із печінки надходить в тканини і там у процесі гліколізу знову окислюється до ПВК. Цей цикл отримав назву глюкозо-аланіновий.

Головний мозок, на відміну від інших тканин, здатен поглинати і окислювати велику кількість амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом (валін, лейцин, ізолейцин) у процесах глюконеогенезу. Крім мозку, ці амінокислоти (до 20% від загальної кількості амінокислот, які надходять в організм з їжею) поглинаються печінкою і м'язами. В м'язах відбувається посилений катаболізм цих амінокислот з використанням їх аміногруп для синтезу аланіну із ПВК (глюкозо-аланіновий цикл). Аланін поглинається печінкою і разом з аланіном і серином, які надходять із кишківника, активують процес глюконеогенезу. Інтенсивність глюконеогенезу із аланіну і серину набагато вища, ніж із всіх інших амінокислот. Таким чином, аланін і серин являються основними глікогенними амінокислотами. В умовах адаптаційно-компенсаторної реакції — відбувається централізація метаболізму амінокислоти з розгалуженим боковим ланцюгом, після чого окислюється в мозку з вивільненням великої кількості енергії.



Сечовина є основним кінцевим продуктом азотисто-го обміну, в складі якого з організму виділяється до 90% всього азоту, який підлягає виведенню. Екскреція сечовини з сечею становить 25 г на добу. Синтез сечовини відбувається тільки в печінці і являє собою циклічний процес, який складається з декількох стадій; ключовою сполукою, що замикає цикл, є орнітин. Тому процес синтезу сечовини отримав назву «орнітиновий цикл» або цикл Кребса–Гензелейта. Для утворення в цьому циклі 1 гмоля сечовини на проміжних стадіях використовується 1 гмоль аміаку і 1 гмоль аспарагінової кислоти. Таким чином, для синтезу 25 г сечовини за добу використовується 6,3 г аміаку і 50 г аспарагінової кислоти. В реакціях орнітинового циклу споживається енергія 4 макроергічних зв'язків трьох молекул АТФ на кожен оберт циклу. Компенсація енергетичних затрат відбувається за рахунок включення фумарату в ЦТК на стадії дегідратування малату з утворенням NADH, який забезпечує синтез 3 молекул АТФ, а також за рахунок окисного дезамінування глютамінової кислоти, яке відбувається в різних органах з утворенням також NADH і, відповідно, ще 3 молекул АТФ. Орнітиновий цикл виконує в печінці 2 функції: перетворює азот амінокислот на сечовину, що запобігає інтоксикації організму аміаком, та поповнює фонд аргініну в організмі. Ефективність роботи орнітинового циклу за умови нормального харчування людини і помірних фізичних навантажень становить приблизно 60% його потужності. Запас потужності необхідний для запобігання гіперамоніємії у випадках збільшення кількості білка в харчовому раціоні. У випадках надлишкового білкового харчування відбувається інтенсифікація синтезу сечовини. Збільшення швидкості синтезу сечовини відбувається під час тривалої фізичної роботи або в результаті тривалого голодування, яке супроводжується розпадом тканинних білків.

Порушення реакцій знешкодження аміаку може супроводжуватися підвищенням вмісту аміаку в крові — гіперамоніємією. Причинами гіперамоніємії можуть бути як генетичний дефект ферментів орнітинового циклу печінки, так і вторинне ураження печінки в результаті цирозу, гепатиту та інших захворювань. Тяжкість перебігу захворювання залежить також від ступеня зниження активності ферментів орнітинового циклу. Всі порушення орнітинового циклу супроводжуються значним підвищенням в крові концентрації аміаку (основного метаболіту обміну білків), глютаміну і аланіну (основних продуктів зв'язування аміаку в тканинах). В нормі концентрація аміаку в крові дорівнює 60 мкмоль/л. У випадках гіперамоніємії концентрація аміаку в крові може досягати 6000 мкмоль/л. В більшості хронічних випадків рівень аміаку в крові може підвищуватися після білкового навантаження або під час перебігу гострих ускладнених захворювань. Для діагностики різних типів гіперамоніємії здійснюють визначення вмісту аміаку в крові, метаболітів орнітинового циклу в крові і сечі, активності ферментів в біоптатах печінки.

У разі стеатозу активність ферментів циклу Кребса–Гензелейта і синтезу глютаміну знижується до 50% від норми, а у випадках цирозу печінки — до 20%

від норми. У разі зниження активності печінкових систем знешкодження аміаку основну функцію детоксикації беруть на себе м'язи, в яких аміак зв'язується з глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну [6].

Лікування гіперамоніємії здійснюється за рахунок реалізації таких напрямів терапії.

1. Зниження концентрації аміаку в крові за рахунок малобілкової дієти. У природних умовах роль основного гіперамоніємічного фактора виконує харчовий білок. У випадках печінкової недостатності збільшення білкового навантаження супроводжується зростанням ступеня ПЕ. Тому протягом майже 50 років обмеження білка в дієті було основою лікування ПЕ. У більшості керівництв наводяться такі рекомендації:

- спочатку обмежити прийом білка до 20 г на добу;
- потім у разі клінічного покращення збільшувати вміст білка в дієті на 10 г кожні 3–5 днів до добового вмісту 0,8–1,0 г/кг маси тіла [7].

У дослідженнях за останні 15 років встановлено, що у 20–60% хворих з печінковою недостатністю існує дефіцит білка в організмі. Тому згідно з рекомендаціями Європейського товариства з парентерального і ентрального харчування щоденне вживання білка у хворих з захворюваннями печінки повинно становити 1,0–1,5 г/кг м.т. залежно від ступеня печінкової декомпенсації [8]. Одночасно енергетична підтримка має бути адекватною і становити 1500–2000 ккал на добу за рахунок вуглеводів. У випадках погіршення стану здійснюється парентеральне харчування з використанням 20–40% розчинів глюкози + 250 мл на добу жирової емульсії з довголанцюговими тригліцидами.

2. Пригнічення продукції ендогенних нейротоксинів кишкового походження. До цієї групи нейротоксинів відносяться аміак, меркаптани, коротко- і середньоланцюгові жирні кислоти. З цією метою перорально застосовуються антибіотики, переважно які не всмоктуються із просвіту кишківника, а саме: неоміцин, паромоміцин, ванкоміцин, метронідазол, рифоксиміцин, дія яких спрямована на пригнічення росту амонієгенної мікрофлори кишківника. Дисахариди лактулоза і лактитол, які не абсорбуються з кишківника, почали використовуватися для лікування ПЕ з 1960-х років і тривалий час вважалися «золотим стандартом» в лікуванні ПЕ. Механізм дії цих дисахаридів полягає в тому, що після перорального прийому вони в незміненому вигляді проходять по товстій кишці, де під дією уреаз-негативних лактобактерій розщеплюються, що сприяє розмноженню цих лактобактерій, пригніченню розмноження уреаз-позитивних бактерій, зниженню рН товстої кишки, пригніченню абсорбції аміаку, полегшенню дифузії аміаку з кровоносних судин слизової оболонки в просвіт товстої кишки, дії як осмотичного проносного. Однак також встановлено, що застосування лактулози і лактитолу виявилось менш ефективним в лікуванні ПЕ, чим застосування антибіотиків — аміноглікозидів або рифаксиміцину.

3. Введення в раціональне живлення кетоаналогів амінокислот (у результаті їх метаболізму внутрішньоклітинно зв'язується і знешкоджується 2 молекули аміаку).

4. Стимуляція виведення аміаку в обхід орнітинового циклу печінки шляхом зв'язування аміаку в крові



фенілацетатом і бензоатом. У разі застосування фенілацетату виведення аміаку із організму здійснюється в складі фенілацетилглутаміну. Хворим з дефектом карбамоїл-фосфат-синтетази I в якості харчової добавки вводиться фенілацетат, який в результаті своєї кон'югації з глютаміном утворює фенілацетилглутамін, який виводиться із організму з сечею; стан хворих покращується за рахунок активації синтезу глютаміну і зниження в результаті цього процесу концентрації аміаку в крові. У разі застосування бензоату останній в організмі зв'язується з молекулою гліцину з утворенням гіпурової кислоти, яка виводиться із організму з сечею; дефіцит гліцину компенсується його синтезом із серину, аміаку і  $\text{CO}_2$  під дією гліцинсинтетази — утворення однієї молекули гліцину супроводжується зв'язуванням однієї молекули аміаку.

5. Підвищення концентрації проміжних метаболітів орнітинового циклу з метою стимуляції знешкодження аміаку. Введення в організм великих доз цитруліну стимулює синтез сечовини із аспарагінової кислоти. Введення великих доз аргініну (тівортину) стимулює регенерацію орнітину і стадії сечоутворення за участі цитруліну і аргінінсукцината. Застосування L-орнітин-L-аспартату (орнітоксу) зменшує гіперамоніємію за рахунок того, що орнітин стимулює в перипортальних гепатоцитах карбамоїлсинтетазу — провідний фермент синтезу сечовини (каталізує першу стадію сечоутворення), аспартат стимулює в перивенозних гепатоцитах, м'язах, головному мозку глютамінсинтетазу зі стимуляцією зв'язування/знешкодження аміаку глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну. Крім цього, орнітин і аспартат є субстратами циклу синтезу сечовини (орнітин включається на етапі синтезу цитруліну, аспартат — на етапі синтезу аргініно-сукцината). Препарат орнітокс випускається в двох лікувальних формах — розчин для внутрішньовенних (в/в) інфузій і гранули для вживання всередину. Добова доза — 20 г в/в або 18 г всередину протягом 2 тижнів. Препарат виявився ефективним в 70–76% випадків. Чим тяжча ПЕ, тим вища клінічна ефективність препарату.

6. Використання препаратів, які зменшують гальмівні процеси в головному мозку. До цієї групи відносяться препарати, які впливають на допамінергічну передачу (L-допа, бромокриптин) і антагоністи бензодіазепінових рецепторів (флюмазеніл). На сьогоднішній день не існує суттєвих даних, які б доказували потенційну користь від застосування допамінергічних препаратів для лікування ПЕ. Тому вони не повинні рутинно застосовуватися, але їх ефективність ще може бути доказаною. Флюмазеніл суттєво впливає на покращення перебігу ПЕ у деяких пацієнтів з цирозом печінки і сприятливим прогнозом. Флюмазеніл не впливав на виживаємість і частоту побічних ефектів. На сьогоднішній день флюмазеніл може розглядатися як потенційний препарат для лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки і ПЕ, але не може бути рекомендований до застосування в широкій клінічній практиці.

7. Застосування амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом. Для хронічних захворювань печінки, особливо які супроводжуються розвитком портокавальних анастомозів, є характерним збільшення вмісту в крові

ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину, триптофану) і зниження концентрації амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом — валіну, лейцину, ізолейцину. Співвідношення цих двох груп амінокислот відображає коефіцієнт Фішера, який являє собою відношення амінокислот з розгалуженим ланцюгом до ароматичних амінокислот. В нормі коефіцієнт Фішера дорівнює 3,0–4,5, а у випадках ПЕ — знижується до 1 і нижче [9]. Ароматичні амінокислоти проникають через гематоенцефалічний бар'єр в мозок, де зумовлюють цілий ряд патологічних змін, про які говорилося вище. Розвиток вищевказаного амінокислотного дисбалансу у хворих з ПЕ служить патогенетичним обґрунтуванням для призначення амінокислотних суміші з високим вмістом амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом, в яких коефіцієнт Фішера перевищує 20 (неогепасол, аміностерил Гепар). В дослідженнях з низьким методологічним рівнем ці амінокислотні суміші збільшували вірогідність покращення перебігу ПЕ в кінці лікування. Дослідження високого методологічного рівня не підтвердили переваг амінокислотних сумішей для покращення симптоматики ПЕ. Не виявлено впливу цих препаратів на виживаємість або розвиток небажаних побічних ефектів.

8. Застосування гепатопротекторів. До цієї групи препаратів відносяться гептрал, альфа-ліпоева кислота, цитрат бетаїну бофур, есенціале та інші препарати. У більшості публікацій відсутнє патогенетичне обґрунтування їх застосування в лікуванні ПЕ з позиції сучасної концепції її патогенезу. Деякі із цих препаратів в силу механізму своєї дії можуть посилювати симптоматику ПЕ.

Таким чином, на сьогоднішній день традиційні напрями терапії печінкової енцефалопатії, такі як застосування дисахаридів лактулози і лактиолу для пригнічення продукції ендогенних нейротоксинів кишкового походження, допамінергічних препаратів для зменшення гальмівних процесів в головному мозку, амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом для стимуляції глюконеогенезу і усунення дисбалансу з ароматичними амінокислотами, гепатопротекторів не отримали підтвердження своїх переваг з позиції доказової медицини. Єдиним незаперечним фактом є те, що основним механізмом знешкодження аміаку в тканинах є процес зв'язування його глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну. Відомо, що у хворих, які знаходяться в критичних станах добовий дефіцит глютамінової кислоти і глютаміну досягає 10–12 г і в першу чергу це стосується хворих з печінковою енцефалопатією. Тому науково обґрунтованим виглядає застосування у хворих цієї категорії препаратів, які містять ліпоеву кислоту. Такими препаратами є амінокислотні суміші інфезол-40 та інфезол-100, які містять 5 г ліпоевої кислоти в 1 л розчину. Ці препарати й раніше рекомендувалися разом з амінасолом-Нео для нутритивної підтримки у хворих з гострою печінковою недостатністю, але тільки як препарати для парентерального живлення [10]. Таким чином, завдяки останнім результатам досліджень механізму розвитку ПЕ розширилися показання до застосування інфезолу-40 та інфезолу-100 у хворих з цією патологією.



### Література

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Печеночная недостаточность. В кн.: Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЕОТАР-Медицина, 1999. — С. 86–99.
2. Zakim Boyer Hepatology. A textbook of liver disease. — 1990.
3. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998 // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 716–721.
4. Conn H.O., Bircher J. Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies. — Bloomington, Illinois: Medi-Ed Press, 1994. — 429 p.
5. Hindfelt B., Plum F., Duffy T. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts // J. Clin. Invest. — 1977. — Vol. 59 (7). — P. 177.
6. Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных с циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 1–22.
7. Anders T. Hepatic encephalopathy. In: Bircher J., Benhamou P., McIntyre N., RiZZeto M., Rodes J., eds. Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 1999. — P. 765–783.
8. Plauth M., Merli M., Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation // Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 16. — P. 43–45.
9. Grungreiff K., Kleine FD., Musil H.E. Valin und verzweigt-kettige Aminosauern in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie // Z. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 31. — P. 235–241.
10. Снеговой А.В., Сельчук В.Ю., Манзюк Л.В. Печеночная недостаточность и рациональная нутритивная поддержка // РМЖ. — 2007. — №25. — С. 1–6.

# Трудности диагностики тромбоэмболических осложнений по данным экспертной оценки качества интенсивной терапии

**В** российское законодательство вводится новое понятие — «дефект оказания медицинской помощи», под которым понимается допущенное медицинской организацией нарушение качества или безопасности оказываемой медицинской услуги, а равно иной ее недостаток, независимо от вины такой медицинской организации и ее работников. Эти дефекты выявляются, в частности, с помощью экспертизы качества медицинской помощи, т.е. исследования случая (случаев) оказания медицинской помощи, выполняемого экспертом, в задачи которого входит выявление врачебных ошибок, описание их реальных и возможных следствий, выяснение причин возникновения врачебных ошибок, оформление обоснованности заключения и составление рекомендаций по предотвращению врачебных ошибок и устранению их последствий. При этом анализируются не только врачебные ошибки, но и другие недостатки в оказании медицинской помощи, которые объединяются в настоящее время понятием «дефекта оказания медицинской помощи» и которые в ряде случаев приводят к неблагоприятным исходам, что может стать объектом судебного разбирательства. Систематизация недостатков в оказании медицинской помощи позволяет выявить организационные, методологические пробелы, слабые места в диагностике, оказании неотложной помощи и лечении больных, находящихся в критическом состоянии. Кроме того, такой анализ позволяет выявить недостатки в подготовке медицинского персонала, что служит мотивацией для совершенствования профессионального мастерства. Прикладное значение экспертизы состоит еще и в том, что она позволяет подвергнуть непредвзятому анализу сложные в диагностическом отношении клинические случаи, в том числе с неблагоприятным исходом, представляющие несомненный интерес для практикующих врачей нестандартностью клинических ситуаций. В предлагаемой вашему вниманию работе представлены результаты экспертной оценки качества медицинской помощи именно таких клинических прецедентов. В данном сообщении приведены наблюдения, связанные с нарушениями в системе гемостаза.

## Клинический случай 1

Пациент, 31 год, поступил в пульмонологическое отделение в экстренном порядке с жалобами на боль в животе. Симптомы заболевания появились 4 дня назад: повышение температуры тела до 38,6°C, боль в грудной клетке при дыхании, удушье в горизонтальном положении и астенический синдром. Данное состояние связывал с переохлаждением. За медицинской помощью не обращался. Принимал самостоятельно противовирусные препараты.

В анамнезе 2 года назад — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) слева по геморрагическому типу с правосторонним спастическим гемипарезом, стенозом внутренних сонных артерий (ВСА), средней мозговой артерии (СМА) и синдромом Жильбера. В приемном отделении консультирован хирургом: хирургической патологии не выявлено. При поступлении состояние средней тяжести. Легкий цианоз губ. Артериальное давление (АД) — 110/70 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 82 уд/мин. Тоны сердца ясные, акцентуация физиологическая. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 22 в 1 мин. При перкуссии — притупление в нижних отделах справа. Дыхание везикулярное, резко ослабленное в нижних отделах справа, единичные сухие хрипы. Печень +1 см от края реберной дуги. Явления энцефалопатии и спастического гемипареза. Периферических отеков нет.

Выполнены: рентгенография грудной клетки (в нижнем отделе справа перибронхиальная инфильтрация, реакция междолевой плевры: плевропневмония нижней доли справа). Общий анализ крови (ОАК) — лейкоцитоз  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 6%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 60 мм/ч. Биохимический анализ крови — без патологии. Ультразвуковая диагностика (УЗИ) органов брюшной полости: патологии не выявлено. Электрокардиограмма (ЭКГ) — ритм синусовый. ЧСС — 72 уд/мин. Установлен диагноз: Внебольничная плевропневмония нижней доли правого легкого. Осложнения: Дыхательная недостаточность 1-й степени. Сопутствующий: Последствия перенесенного острого

расстройства мозгового кровообращения с правосторонним гемипарезом. Хроническая дисциркуляторная энцефалопатия II стадии.

Лечение включало антибактериальную терапию (цефалоспорины III поколения, метронидазол), бронхолитики — эуфиллин 240 мг. Гепаринотерапия не была назначена в связи с наличием геморрагического инсульта в анамнезе. На фоне проводимой терапии в течение 3 дней сохранялась повышенная температура тела с подъемами до 38°C, астенический синдром, появился сухой кашель, в связи с чем произведена смена антибиотиков на фторхинолоны (элефлокс). На 5-е сутки рентгенологически (R-логически) — инфильтрация не определяется, массивная плевральная шварты справа, в общем анализе крови — воспалительный сдвиг (лейкоцитоз —  $13,6 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 9%, СОЭ — 37 мм/ч). Изменилась локализация болевого синдрома. Боль появилась в левой половине грудной клетки, что расценено как патология верхнего этажа брюшной полости (явления гепатита или панкреатита). Дополнительно назначено: УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови, общий анализ крови. К лечению добавлены спазмолитики и анальгетики (ревалгин). Больной оставлен под наблюдение дежурных врачей. Согласно дневниковым данным с 5-го по 8-й день госпитализации состояние без отрицательной динамики (АД 130–120/80 мм рт.ст., ЧСС — 76–86 уд/мин, ЧДД — 19–16 в 1 мин). После чего отмечено прогрессирующее ухудшение состояния. В 23:00 на 8-е сутки усилилась одышка (ЧДД — 20 в 1 мин), отмечена гипотония (АД до 80/60 мм рт.ст.), пульс — 90 уд/мин. После осмотра кардиореаниматологом в 23:50 переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. На ЭКГ трепетание предсердий, признаки перегрузки правого желудочка, анализ крови на D-димеры (положительный). Установлен диагноз массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В отделение реанимации больной доставлен в 23:55 в агональном состоянии. При осмотре асимметрии, отечности нижних конечностей не было. В 00:05 произошла остановка кровообращения. На кардиомониторе — асистолия. Реанимационные мероприятия включали интубацию, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), закрытый массаж сердца, адреналин э/т, атропин в/в, гидрокарбонат Na, гепарин, электродефибрилляцию. Продолжительность реанимации 50 мин без эффекта. Смерть больного зафиксирована в 00:45.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: Тромбоз глубоких вен левой голени и левой наружной подвздошной вены.

Осложнения: Рецидивирующая массивная ТЭЛА: обтурирующие тромбоэмболы основных стволов, средних и мелких ветвей правой и левой легочной артерии (ЛА), геморрагические инфаркты в нижних долях обоих легких. Общее венозное полнокровие и тяжелая дистрофия паренхиматозных органов. Гидроторакс слева (200 мл). Альвеолярный отек легких. Отек мозга. Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: катетеризация правой яремной вены от 30.05.2010 года. Состояние после ИВЛ. Сопутствующие заболевания: Отдаленные последствия нарушения мозгового кровообращения (04.2008): бурая киста (1,5 см) в подкорковых ядрах левого полушария головного мозга. Стеноз левой

внутренней сонной артерии и левой среднемозговой артерии. Хронический слизисто-катаральный бронхит. Хронический гепатит.

Комментарий. По данным патологоанатомического исследования смерть больного наступила вследствие тромбоза глубоких вен левой голени и левой подвздошной вены, осложненного рецидивирующей массивной ТЭЛА.

ТЭЛА — осложнение, летальность при котором достигает 100%. Как следует из материалов секции, в просветах правой и левой ЛА на всем их протяжении видны обтурирующие просвет тромботические массы буро-коричневого цвета. Кроме того, в просвете венозных сосудов всех калибров, в том числе в мельчайших сосудах обоих легких, обнаружены тромбы темно-коричневого цвета. Таким образом, установленный патологоанатомический диагноз, а также анализ динамики течения заболевания позволяют по-другому интерпретировать развитие патологического процесса у больного. Очевидно, процесс эмболизации с развитием инфаркт-пневмонии начался еще тогда, когда у больного появилась одышка, боль в правом боку, кашель и повышение температуры тела, т.е. еще до поступления в стационар. Об этом свидетельствует, кроме обнаруженных в просветах правой и левой ЛА обтурирующих просвет тромботических масс буро-коричневого цвета, наличие в просвете венозных сосудов всех калибров, в том числе в мельчайших сосудах обоих легких тромбов темно-коричневого цвета с формированием геморрагических инфарктов, несомненно, более раннего происхождения. Да и в патологоанатомическом диагнозе указывается на рецидивирующий характер тромбоэмболии.

Как известно, клинически ТЭЛА классифицируется на следующие типы:

- массивная — поражено более 50% сосудов легких, при этом у больного бывает потеря сознания, шок, падение АД, недостаточность функции правого желудочка;
- субмассивная — поражено от 30 до 50% сосудов легких; у больного одышка, нормальное АД, функция правого желудочка нарушается в меньшей степени;
- немассивная — поражено менее 30% сосудов, одышка, функция правого желудочка не страдает [1, 4].

Поэтому можно думать, что в анализируемом случае манифестация заболевания началась с немассивной ТЭЛА. Дифференцировать ее с внебольничной пневмонией было действительно сложно, так как симптоматика и данные проведенного обследования укладывались в картину внебольничной пневмонии; кроме того, не наблюдалось характерного для инфаркт-пневмонии кровохаркания и совершенно отсутствовали признаки глубокого флеботромбоза. Назначенное лечение соответствовало стандарту терапии внебольничной пневмонии.

Таким образом, основным дефектом оказания помощи явилась несвоевременная диагностика ТЭЛА на этапе ранних проявлений и, соответственно, неадекватное лечение. Идентифицировать ТЭЛА стало возможным только при развитии критического состояния и появления ее явных признаков, в том числе признаков перегрузки правого желудочка по данным ЭКГ. Мысли о возможном тромбозе как источнике ТЭЛА не возникало

из-за отсутствия соответствующих жалоб и местных изменений в области нижних конечностей. Не появились сомнения в отношении установленного диагноза внебольничной плевропневмонии справа и при безуспешности антибактериальной терапии и миграции боли в левую половину грудной клетки, исчезновении при контрольной R-графии перибронхиальной инфильтрации при сохранении температурной реакции и воспалительной картины крови. Отсутствие местных изменений при флеботромбозе глубоких вен голени гарантировано не исключает наличие этой патологии. Как следует из источников литературы, глубокий венозный тромбоз имеет классические клинические проявления лишь в 50% случаев. В 50% случаев, подтвержденных флебографией, глубокий венозный тромбоз не сопровождается видимыми изменениями. Первым проявлением заболевания у таких больных, как и в нашем случае, может быть тромбоэмболия в сосуды ЛА [5, 6]. Патогенез флеботромбоза сложен. Существуют факторы, которые создают благоприятные условия для тромбообразования: хроническая венозная недостаточность, нарушения свертывающей системы крови (гиперкоагуляция), повреждение стенки вены. Ретроспективно можно думать, что у больного имела место тромбофилия (склонность к тромбообразованию). Об этом свидетельствует явления флеботромбоза без признаков тромбофлебита, склонность к полицитемии. Не совсем ясен характер и механизм развития перенесенного инсульта. По данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больного диагностируются последствия геморрагического инсульта, в то время как по результатам гистологического исследования обнаруженная киста в головном мозге имеет постинфарктный характер, т.е. является следствием ишемического инсульта. Как бы то ни было, роль тромбоза или эмболии в развитии ОНМК исключить нельзя. Однако больной в этом отношении совершенно не обследован. В настоящее время выделяют большое число первичных (генетически обусловленных) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза [5, 6]. Для их выявления требуется расширенные методики исследования гемостаза. В связи с недиагностированным тромбозом и его осложнением — немассивной ТЭЛА больному не назначены патогенетически обоснованная антикоагулянтная терапия и строгий постельный режим.

Бесспорно, в данном случае имелись значительные трудности в своевременной постановке основного диагноза, причиной которых явились:

- отсутствие типичных клинических признаков флеботромбоза глубоких вен голени при поступлении;
- отсутствие типичных клинических признаков инфаркт-пневмонии при поступлении;
- отсутствие R-логических и ЭКГ признаков при поступлении, указывающих на развитие немассивной ТЭЛА;
- клиническая и R-логическая картина при поступлении была сходна с симптомами острой внегоспитальной пневмонии.

Все это значительно затрудняло возможность своевременной диагностики флеботромбоза глубоких вен голени,

ранней диагностики немассивной ТЭЛА и стало причиной недостаточной патогенетически обоснованной терапии, что естественно способствовало неблагоприятному исходу.

### Клинический случай 2

Больная, 24 года, в экстренном порядке была доставлена бригадой городской скорой медицинской помощи (ГСМП) в кардиологическое отделение в связи с приступами нарастающей одышки, сопровождавшимися болью в грудной клетке. За месяц до поступления в больницу стала отмечать появление одышки, боли за грудиной при бытовых физических нагрузках. Резкое ухудшение состояния отмечает в течение последних 3 дней. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) ранее не верифицирована. Перенесенные заболевания: простудные. Гинекологический анамнез: месячные регулярные, по рекомендации гинеколога в течение 1 года принимает пероральный контрацептив линдинет. Вредные привычки — курение, употребление алкоголя отрицает. При поступлении общее состояние — средней тяжести. Избыточная масса тела. ЧСС — 100 уд/мин, АД — 110/70 мм рт.ст. Границы относительной тупости сердца (ОТС) смещены влево. Со стороны системы дыхания, пищевого канала (ПК) — патологии не выявлено. ЭКГ — синусовый ритм, нарушение внутрисердечковой проводимости с формированием отрицательных Т III, aVF, V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>. Установлен диагноз: основной — ИБС? Острый коронарный синдром? Осложнения основного: хроническая сердечная недостаточность II функциональный класс (ХСН II ФК) IIa стадии. Сопутствующие: ожирение. Проведено обследование: ОАК — эритроциты —  $4,3 \times 10^{12}/л$ , Hb — 133 г/л, L —  $8,6 \times 10^9/л$ . Определены уровни креатинфосфокиназы общей (КФК-общ) — 156 ед/л (норма), КФК-МВ — 14 ед (норма до 20 ед), также оценены аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза, мочевины, креатинин, общий билирубин, общий белок, альбумин, электролиты крови, значения которых не превышали нормальные значения. Коагулограмма: обращает внимание гипертромбинемия (РКМФ — 10 г/л), уровень фибриногена — 3,3 г/л, время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) не изменены. На эхокардиографии (ЭХО-КГ): полости сердца не расширены, клапаны интактные, систолическая функция левого желудочка сохранена (ФВ — 57%). По данным рентгенограммы: легочные поля без инфильтративных изменений. Уплотнена междолевая плевра справа. Тень сердца умеренно расширена в поперечнике. Выбухает дуга ЛА слева. Предварительный клинический диагноз: Синдром Кушинга. Дисгормональная миокардиодистрофия (избыточная продукция глюкокортикостероидов). Синдром кардиалгии. ХСН III ФК, декомпенсация. Ожирение II стадии. Рекомендовано обследование соответственно предварительному клиническому диагнозу: адренокортикотропный гормон, кортизол крови, суточной мочи, предсердный натрийуретический пептид, тиреотропный гормон, ОАК с определением лимфоцитов, с последующей консультацией эндокринолога. В последующие 3 дня пациентка находилась

под наблюдением дежурных врачей. Состояние ее оценивалось как средней степени тяжести, без отрицательной динамики, ЧСС — от 90 до 100 уд/мин, АД — от 110/70 до 130/80 мм рт.ст. Пациентка получала лечение: гепарин — 10 тыс. ЕД 2 раза в сутки с последующим снижением дозы до 5 тыс. ед. 2 раза в сутки, престаиум — 2,5 мг, коронал — 5 мг, феназепам — 0,5 мг 2 раза в сутки. На 4-е сутки после ходьбы по коридору пациентка пришла в палату и потеряла сознание. При осмотре кардиореаниматологом предьявляла жалобы на слабость, головокружение, давящую боль за грудиной. Объективно: состояние было оценено как тяжелое, пациентка находилась в психоэмоциональном возбуждении. Кожа бледная, сухая, отеков нет. Пульс на лучевых артериях нитевидный, ЧСС — 60 уд/мин, АД — 60/40 мм рт.ст. Тоны сердца были приглушены, ритмичные. В легких дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы. По данным ЭХО-КГ: расширение правого желудочка. Недостаточность трехстворчатого клапана. Систолическая функция снижена. Гипертрофия левого желудочка, межжелудочковой перегородки. Давление в ЛА — 66,2 мм рт.ст. Пациентка переведена в кардиореанимацию, назначены: инфузия симпатомиметиков, инфузионная терапия, проведение системного тромболитика стрептокиназой (болюс 250 ед, затем в/в до дозы 1500 ед). Вскоре произошла остановка кровообращения, зарегистрирована — асистолия. Пациентка переведена на ИВЛ, на фоне реанимационных мероприятий через 15 минут восстановилась сердечная деятельность. Состояние оценено как крайне тяжелое, глубокая кома. АД — на уровне 120–130/100 мм рт.ст. поддерживается инфузией симпатомиметиков.

SaO<sub>2</sub> — 96%. Диурез отсутствует. Диагноз: Глубокий венозный тромбоз. Массивная ТЭЛА. Острое легочное сердце. Кардиогенный шок. Постреанимационная болезнь. Ранний постреанимационный период. Церебральная кома III степени. План лечения согласован. Через 12 часов при перестилании и повороте больной на бок отмечено обильное истечение темной крови из прямой кишки. Инфузия стрептокиназы прекращена, холод на живот, этамзилат в/в, определены показатели красной крови (эритроциты —  $3,15 \times 10^{12}/л$ , Hb —  $10^2$  г/л). Диагностирован ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Пациентке перелито 1110 мл свежзамороженной плазмы. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, развился медленный идеовентрикулярный ритм с переходом в асистолию предсердий и желудочков. Реанимационные мероприятия в полном объеме неэффективны. Констатирована биологическая смерть пациентки.

На патологоанатомическое исследование направлена с диагнозом:

Основной: Лекарственная тромбофилия (прием гормонального контрацептива — линдинет). Глубокий венозный тромбоз.

Осложнение основного: массивная ТЭЛА. Острое легочное сердце. Электромеханическая диссоциация. Кардиогенный шок. Постреанимационная болезнь. Ранний постреанимационный период. Отек головного мозга. Глубокая церебральная кома. Острая почечная

недостаточность в стадии анурии. ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. ПК-кровотечение.

Сопутствующий: Синдром Кушинга. Дисгормональная миокардиодистрофия (избыточная продукция глюкокортикостероидов). ХСН III ФК, декомпенсация. Ожирение II стадии.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: Тромбофилия на фоне приема монофазных эстраген-гестагенных пероральных контрацептивных препаратов III поколения (линдинет). Тромбоз ветвей ЛА.

Фоновое: макрофолликулярный коллоидный зоб. Серозная кистаденома левого яичника. Ожирение.

Комментарий. В соответствии с заключительным диагнозом причиной смерти больной явилась лекарственная тромбофилия (прием гормонального контрацептива — линдинет), глубокий венозный тромбоз, осложнившиеся массивной ТЭЛА. Однако при патологоанатомическом исследовании признаков глубокого венозного тромбоза не обнаружено. В этой связи следует иметь в виду, что помимо ТЭЛА может встречаться и ее тромбоз, который развивается существенно реже и возникает *in situ* в дистальных ветвях артерий в условиях застоя крови и полицитемии (например, при пороках сердца) и у женщин, принимающих пероральные контрацептивы [3]. Правда, в пульмонологии понятие тромбоза непосредственно связано с понятием ТЭЛА. Для первичного тромбоза характерным является наличие факторов, предрасполагающих к тромбозу ЛА, и отсутствие источника эмболизации.

Присутствие этих факторов, а также данные патологоанатомического исследования, наличие тромбов, фиксированных к стенке в дистальных ветвях ЛА, да и сам патологоанатомический диагноз свидетельствуют, что в данном случае речь должна идти о прогрессирующем тромбозе ЛА, начало которого можно связать с первыми клиническими проявлениями, отмеченными еще за месяц до госпитализации. ТЭЛА и тромбоз ЛА — синдромы, близкие по клиническим проявлениям, но разные по механизму развития. Не подтвержден при патологоанатомическом исследовании и ДВС-синдром. Геморрагический синдром скорее явился осложнением тромболитической терапии на фоне декомпенсированной системы гемостаза. Таким образом, причиной смерти, очевидно, стала лекарственная тромбофилия (прием гормонального контрацептива — линдинет), осложнившаяся прогрессирующим тромбозом ветвей ЛА.

Основным дефектом оказания помощи в этом случае также явилась несвоевременная диагностика тромбоза ЛА. Идентифицировать ТЭЛА (в действительности тромбоз) стало возможным только при развитии критического состояния и появлении его явных признаков по данным ЭКГ и ЭХО-КГ. Между тем, несмотря на наличие предрасполагающих факторов (прием пероральных контрацептивов, ожирение), мысли о возможном тромбозе не возникало. Одышка связывалась с ИБС, дисгормональной миокардиодистрофией, т.е. с сердечной недостаточностью, при этом фракция выброса по результатам ЭХО-КГ была удовлетворительной, тропониновый тест — отрицательный. Таким образом, методом исключения можно было прийти к мысли о тромбофилии.



Больная в этом отношении недообследована. Необходимо было исследовать расширенную коагулограмму. В результате при поступлении назначена недостаточно активная антикоагулянтная терапия. Гепарин вводился в недостаточной дозе, о чем свидетельствует динамика АПТВ, которое не только не увеличилось, но даже уменьшилось. При п/к введении препарата кратность должна быть минимум 4 раза в сутки. Патогенетическая терапия (тромболизис) была начата фактически в терминальном состоянии.

Несомненно, и в этом случае имелись значительные трудности в своевременной постановке основного диагноза, причиной которых явились:

- длительный анамнез (около 2 месяцев боли в грудной клетке и одышки при нагрузке), что нетипично для ТЭЛА и легочного тромбоза;
- отсутствие типичных клинических признаков при поступлении;
- отсутствие R-логических, ЭКГ и ЭХО-КГ признаков при поступлении, указывающих на перенесенные рецидивы тромбоза мелких ветвей ЛА и текущий тромбоз;
- клиническая и электрокардиографическая картина при поступлении была сходна с симптомами острого коронарного синдрома, а не легочного тромбоза;
- выявленные при госпитализации сопутствующие состояния (кушингоидное ожирение, появившиеся стрии на животе и бедрах) значительно затрудняли своевременную диагностику и лечение основного заболевания.

У больной, очевидно, и за месяц до госпитализации, и при поступлении в стационар развился немассивный тромбоз ветвей ЛА, при котором ведущим симптомом является одышка. Недостаточная антикоагулянтная терапия не смогла предотвратить прогрессирование тромбоза, и в финале развился уже массивный тромбоз с шоком, падением АД, недостаточностью функции правого желудочка и терминальным состоянием.

В современной клинической практике ТЭЛА продолжает оставаться одним из важнейших смертельных осложнений [1, 3, 6]. В странах Западной Европы и США кумулятивный показатель ее частоты у госпитализированных больных

варьирует в пределах 16–30% [1, 4]. Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями своевременной диагностики этого осложнения из-за полиморфизма развивающихся клинических синдромов, что подтверждают приведенные наблюдения. Краеугольным камнем диагностики является настороженность врача, опирающаяся на оценку факторов риска развития ТЭЛА и клинических симптомов, отражающих ее наличие. Патогномоничных симптомов эмболии ЛА не существует, а ее клиническая картина часто напоминает другие тяжелые заболевания. Обычно заболевание протекает по одному из трех вариантов:

- внезапная одышка неясного происхождения, удушье;
- острое легочное сердце;
- легочное кровотечение, инфаркт легкого.

Симптомы разнообразны. Чаще всего это одышка, боль в груди, тахикардия [4]. Поскольку патогномоничных симптомов нет, ТЭЛА часто остается нераспознанной. Ранняя диагностика — ключ к успеху лечения. Поэтому при появлении любых острых нарушений кровообращения и дыхания у больного из группы риска в первую очередь следует заподозрить ТЭЛА.

#### Литература

1. Верткин А.Л., Бараташвили В.Л., Беляева С.А. Тромбоэмболия легочной артерии // *Consilium medicum*. — 2006. — №8. — С. 12.
2. Воробьева Н.А., Пономарева И.А. Венозный тромбоз — мифы и реальность // *Трудный пациент*. — 2009. — №6–7. — С. 5–6.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003.
4. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Окишева Е.А., Королева И.М. Тромбофилия как причина тромбоза легочных артерий // *Трудный пациент*. — 2008. — №2–3.
5. Тито В., Перец-Тамайо А. Эмболия легочной артерии // *Клиническая хирургия*. — 1998. — №3. — С. 15–17.
6. Шифман Ф.Д. Патофизиология крови. — М., 2007.
7. Яковлев В. Б., Яковлева М. В. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение, профилактика. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. — 2005. — №6. — С. 493–499.

*Впервые статья была опубликована в журнале «Трудный пациент», 2012, № 6.*

# Практические рекомендации Американского общества инфекционных болезней по применению антибактериальной терапии у пациентов онкологического профиля с наличием нейтропении: пересмотр 2010 года

**Р**екомендации Американского общества инфекционных болезней (АОИБ) по ведению пациентов с лихорадкой и нейтропенией впервые были опубликованы в 1997 году и пересмотрены в 2002 году. В данном документе представлены расширенные и дополненные рекомендации 2010 года по применению антибактериальной терапии у пациентов онкологического профиля с химиоиндуцированной лихорадкой и нейтропенией.

Данные рекомендации основаны на новых достижениях антимикробной терапии, результатах клинических исследований, широком клиническом опыте. В предыдущих рекомендациях 2002 года четко изложены подходы к терапии и определены группы пациентов, для которых профилактика бактериальных, вирусных и грибковых инфекций наиболее эффективна. Сортировка пациентов в зависимости от ведущих симптомов, типа онкологического процесса, терапии и сопутствующих заболеваний на группы высокого и низкого риска является основой терапевтического алгоритма. Перед началом терапии обязательным является определение риска. Кроме того, своевременная диагностика грибковой инвазии привела к поиску оптимальной противогрибковой терапии. На сегодняшний день алгоритмы разрабатываются.

Без изменений остались показания к эмпирической антибиотикотерапии. Всем пациентам с лихорадкой и нейтропенией незамедлительно должен быть назначен антибиотик широкого спектра действия, эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Следует заметить, что все члены согласительной комиссии практикуют в лечебных учреждениях США и Канады, потому данные рекомендации применимы в основном в клиниках Северной Америки. Такие причины, как недоступность антибиотиков, отличия патогенных микроорганизмов и экономические проблемы, могут ограничивать применение данных рекомендаций в других регионах. В любом случае, клиническая осторожность и безотлагательное лечение остаются универсальной тактикой ведения пациентов с нейтропенией, лихорадкой и/или инфекцией.

## Резюме

Лихорадка, сопровождающая химиоиндуцированную нейтропению, может быть единственным признаком наличия тяжелой инфекции, так как другие симптомы воспаления обычно мало выражены или стерты. Врач должен быть хорошо осведомлен о риске инфекции, методах ее диагностики и антимикробной терапии при ведении пациентов с лихорадкой и нейтропенией. По мере накопления клинического опыта за последние 40 лет алгоритмы терапии лихорадки и нейтропении, включая профилактику инфекции и ее диагностику, неоднократно поддавались коррекции. Руководство по ведению пациентов с лихорадкой и нейтропенией Американского общества инфекционных болезней объединяет все накопленные алгоритмы терапии. Ниже изложены усовершенствованные рекомендации 2010 года. В тексте детально описаны материалы, методы и клинические выводы, на основе которых составлены рекомендации.

## Практические рекомендации по оценке состояния и лечению больных с лихорадкой и нейтропенией

### 1. Определение риска инфекции и критерии выделения пациентов высокого и низкого риска

1. При наличии лихорадки следует немедленно определить риск инфекционных осложнений (А-II). В зависимости от полученных данных принимается решение о пути введения антибиотика (перорально или внутривенно), месте лечения (стационарно или амбулаторно) и продолжительности терапии (А-II).

2. Большинство экспертов к пациентам с высоким риском относят больных с ожидаемой длительной (более 7 дней) и тяжелой (абсолютное число нейтрофилов после цитотоксической терапии менее 100 клеток/мм<sup>3</sup>) нейтропенией и/или с серьезными сопутствующими симптомами, такими как артериальная гипотензия, пневмония, впервые выявленный абдоминальный болевой синдром, неврологическая патология. Пациенты

этой группы должны быть госпитализированы для проведения эмпирической терапии (А-II).

3. Пациентам низкого риска с предполагаемым коротким периодом нейтропении (менее 7 дней) и без сопутствующей патологии показана пероральная эмпирическая антибиотикотерапия (А-II).

4. Для определения риска также может быть использована балльная система оценки Международной ассоциации поддерживающей терапии рака (MASCC) (В-I).

4.1. К группе высокого риска относятся пациенты, которые имеют менее 21 балла по шкале MASCC (В-I). Эти пациенты должны быть госпитализированы для проведения эмпирической антибактериальной терапии, если они не были госпитализированы ранее (В-I).

4.2. К пациентам низкого риска относятся больные с количеством баллов по шкале MASCC более 21 (В-I). Пациентам, тщательно отобранным в эту группу, эмпирическая антибиотикотерапия может проводиться в амбулаторных условиях и/или перорально.

## II. Специфические исследования, которые должны быть проведены при первичном осмотре

5. К обязательным лабораторным исследованиям относятся общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, подсчет количества тромбоцитов, определение уровней креатинина, азота мочевины, печеночных трансаминаз, общего билирубина и концентрации электролитов в плазме крови (А-III).

6. Рекомендовано одновременное взятие крови для бактериологического исследования из каждого участка просвета центрального катетера, если таковой имеется (минимум два посева), и один посев из периферического катетера. В случае отсутствия центрального катетера забор крови следует выполнить путем венопункции двух периферических вен (А-III). Объем крови, необходимый для бактериологического исследования, у пациентов с массой тела менее 40 кг составляет не более 1% объема циркулирующей крови (ОЦК) (приблизительно 70 мл/кг) (С-III).

7. При наличии показаний необходимо выполнение бактериологических посевов материала из всех предполагаемых очагов инфекции (А-III).

8. При наличии симптомов патологии дыхательной системы рекомендовано проведение рентгенографического исследования.

## III. Рекомендации по назначению эмпирической антибактериальной терапии пациентам с нейтропенией и лихорадкой.

### Определение необходимости госпитализации

#### Общие положения

9. Пациенты высокого риска нуждаются в госпитализации для проведения внутривенной антибактериальной терапии. Рекомендовано назначение  $\beta$ -лактамов антибиотиков с антисинегнойной активностью, например, цефепим, карбапенемы (меропенем или имипенем-целастин) или пиперацилин-тазобактам в виде монотерапии (А-I). Другие антибиотики (аминогликозиды, фторхинолоны и/или ванкомицин) могут быть добавлены к начальной терапии для купирования осложнений

(например, гипотензия и пневмония) и в случае ожидаемой или доказанной резистентности микроорганизмов.

10. Ванкомицин (либо другие препараты, активные в отношении аэробных грамположительных кокков) не рекомендован в качестве стартовой терапии лихорадки и нейтропении (А-I). Назначение этих препаратов строго ограничено показаниями, такими как предполагаемая катетер-ассоциированная инфекция, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония и гемодинамическая нестабильность.

11. Нестабильное состояние пациента и результаты бактериологических исследований с выделением специфических культур бактерий могут свидетельствовать о наличии антибиотикорезистентной микрофлоры. В этом случае необходима коррекция стартовой антибиотикотерапии (В-III). К микроорганизмам с ожидаемой антибиотикорезистентностью относятся метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE), грамотрицательные микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра (ESBL) и карбапенемазы, в том числе *Klebsiella Pneumoniae*. К факторам риска относятся наличие в анамнезе перенесенной инфекции, хроническое носительство и пребывание в стационаре с высоким уровнем эндемичности.

11.1. MRSA: необходимо дополнить терапию ванкомицином, линезолидом или даптомицином (В-III).

11.2. VRE: необходимо дополнить терапию линезолидом или даптомицином (В-III).

11.3. Микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы: необходимо раннее назначение карбапенемов (В-III).

11.4. *Kl. Pneumoniae*: необходимо раннее назначение полимиксина-колистина или тигециклина (С-III).

12. Большинство пациентов, склонных к аллергии на пенициллины, хорошо переносят антибиотики цефалоспоринового ряда. При наличии в анамнезе эпизодов гиперчувствительности немедленного типа (таких как кропивница и бронхоспазм) следует избегать назначения  $\beta$ -лактамов и карбапенемов, предпочтение отдается комбинациям ципрофлоксацина и клиндамицина или азтреонама и ванкомицина (А-II).

13. Пациентов с афебрильным течением нейтропении, у которых выявлены новые симптомы, свидетельствующие о наличии инфекции, следует относить к группе высокого риска (В-III).

14. Пациентам, отнесенным к группе низкого риска, стартовую антибиотикотерапию следует проводить стационарно, возможные пути введения — пероральный или внутривенный. Амбулаторно могут лечиться пациенты, состояние которых соответствует определенным клиническим критериям.

14.1. Комбинация ципрофлоксацина и амоксицилина/клавуланата рекомендована для стартовой пероральной терапии (А-I). Такие схемы, как левофлоксацин или ципрофлоксацин в виде монотерапии или комбинация ципрофлоксацина и кландамицина, менее изучены, хотя тоже применимы (В-III).

14.2. Пациентам, получающим фторхинолоны с целью профилактики, не следует назначать фторхинолоны в качестве стартовой терапии (А-III).

14.3. При наличии симптомов прогрессирования инфекционного процесса или при персистирующей

лихорадке необходимо продление пребывания в стационаре или повторная госпитализация (А-III).

#### IV Когда следует корректировать антибиотикотерапию при лечении лихорадки и нейтропении?

15. Стартовая антибиотикотерапия корректируется на основании данных клинических и микробиологических анализов (А-II).

16. Необъяснимая персистирующая лихорадка у пациента, состояние которого по остальным показателям стабильно, редко требует коррекции стартовой антибиотикотерапии. При выявлении возбудителя антибиотикотерапия должна быть скорректирована соответствующим образом (А-I).

17. Для лечения клинически или микробиологически подтвержденных инфекций следует выбирать антибиотики узкого спектра действия с учетом вида микроорганизмов и их чувствительности (А-I).

18. При назначении в качестве стартовой терапии грамположительной инфекции ванкомицина или другого антибиотика он может быть отменен через двое суток, если отсутствуют доказательства наличия грамположительной микрофлоры (А-II).

19. Пациентам, у которых сохраняются симптомы гемодинамической нестабильности, следует расширить стартовую антибиотикотерапию путем назначения антибактериальных препаратов, эффективных в отношении резистентной грамположительной, грамотрицательной, анаэробной флоры и грибов (А-III).

20. У пациентов из группы низкого риска антибиотикотерапия, начатая в стационаре, может быть упрощена, если состояние их клинически стабильно (А-I).

20.1. Изменение внутривенного пути введения антибиотика на пероральный возможно, если состояние пациента стабильное и абсорбция в пищеварительном канале достаточная.

20.2. Госпитализированные пациенты, которые соответствуют критериям группы низкого риска, могут быть переведены на амбулаторное лечение с пероральным или внутривенным введением антибиотиков при условии, что сохраняется адекватный контроль их состояния (В-III). В случае персистенции лихорадки или повторного ее появления в течение 48 часов при амбулаторном лечении рекомендованы повторная госпитализация и проведение терапии, соответствующей группе высокого риска (А-III).

21. Эмпирическая противогрибковая терапия рекомендована пациентам высокого риска, у которых лихорадка сохраняется на протяжении 4–7 дней, при условии назначения им антибиотиков широкого спектра действия и отсутствии выделения возбудителя.

#### V Продолжительность антибиотикотерапии

22. У пациентов с клинически и микробиологически доказанной инфекцией продолжительность антибиотикотерапии определяется видом микроорганизма и локализацией инфекционного процесса; антибиотикотерапию следует продолжать в течение всего периода нейтропении, пока общее число нейтрофилов не достигнет  $500 \text{ кл/мм}^3$ , при необходимости — дольше (В-III).

23. У пациентов с лихорадкой без явных причин стартовую терапию следует продолжать до появления четких признаков восстановления костного мозга. Стандартным критерием является увеличение числа нейтрофилов более  $500 \text{ клеток/мм}^3$  (В-II).

24. Если по окончании курса антибиотикотерапии симптомы документированной инфекции разрешились, но сохраняется нейтропения, пациенты могут принимать пероральные фторхинолоны в качестве профилактики до полного восстановления костного мозга.

#### VI. Когда и какими препаратами следует проводить антибиотикопрфилактику?

25. Антибиотикопрфилактику следует проводить у пациентов с ожидаемым длительным периодом тяжелой нейтропении (общее число нейтрофилов  $<100 \text{ клеток/мм}^3$  более 7 дней) (В-I). Левофлоксацин и ципрофлоксацин являются препаратами выбора, хотя левофлоксацин предпочтительнее для лечения стоматита, вызванного инвазией *Str. viridians*. Рекомендовано регулярное определение чувствительности грамотрицательной микрофлоры к фторхинолонам (А-II).

26. Не рекомендовано назначение антибиотика, активного в отношении грамположительной микрофлоры, в дополнение к терапии фторхинолонами (А-I).

27. Рутинная антибиотикопрфилактика не рекомендована пациентам группы низкого риска с ожидаемым периодом нейтропении менее 7 дней (А-III).

#### VII. Эмпирическая противогрибковая терапия. Какие препараты использовать?

##### Группа высокого риска

28. Эмпирическая противогрибковая терапия и проведение диагностики грибковой инфекции показаны пациентам с персистирующей или повторной резистентной лихорадкой, длительностью более 4–7 дней и ожидаемым периодом нейтропении более 7 дней (А-I). Недостаточно данных, чтобы рекомендовать назначение специфического противогрибкового препарата пациентам, которые уже получают профилактическую противогрибковую терапию. Следует решить вопрос о замене препарата другим, с внутривенным путем введения.

29. Интенсивная противогрибковая терапия приемлема в качестве альтернативы эмпирической противогрибковой терапии в подгруппе больных высокого риска. Пациенты, у которых сохраняется лихорадка по истечении 4–7 дней приема антибиотиков широкого спектра действия, в случаях клинически стабильного состояния, отсутствия клинических и томографических признаков наличия грибковой инфекции в синусах и органах грудной клетки, при негативных результатах серологического исследования на выявление грибковой инфекции могут прекратить прием противогрибковых препаратов (В-II). Противогрибковая терапия должна быть назначена, если определяется, по крайней мере, один из вышеперечисленных показателей возможной грибковой инвазии.



#### Группа низкого риска

30. У пациентов низкого риска вероятность грибковой инвазии невысокая, поэтому им не рекомендовано рутинное назначение противогрибковой терапии.

#### VIII. Когда и какие препараты следует назначать с целью профилактики грибковой инвазии?

##### Группа высокого риска

31. Профилактика инфекции *Candida* рекомендована в группе пациентов со значительным риском инвазии, которые получают интенсивную терапию по поводу острой лейкемии с целью индукции ремиссии или полного выздоровления (А-I). Приемлемо назначение флуконазола, итраконазола, вориконазола, посаконазола, микафунгина и капсофунгина.

32. Вопрос о профилактике инфекции *Aspergillus* посаконазолом должен быть рассмотрен у пациентов старше 13 лет, которые проходят курс интенсивной химиотерапии острой миелоидной лейкемии или миелодиспластического синдрома и риск возникновения аспергиллеза у которых расценивается как высокий (В-I).

33. Профилактика аспергиллезной инфекции у пациентов после пробного приживления костного мозга оказалась неэффективной.

Однако назначение противогрибкового препарата с умеренной активностью рекомендовано пациентам с предшествующей инвазией *Aspergillus* (А-III), с ожидаемым периодом нейтропении более двух недель (С-III) или с длительным периодом нейтропении непосредственно перед трансплантацией костного мозга (С-III).

##### Группа низкого риска

34. Противогрибковая профилактика не рекомендована у пациентов с ожидаемым периодом нейтропении менее 7 дней (А-III).

#### IX. Роль профилактики вирусной инфекции.

##### При каких инфекциях требуется противовирусная терапия?

35. Пациенты с серопозитивностью к вирусу простого герпеса (ВПГ), которым проводится аллогенная трансплантация костного мозга или индукционная терапия лейкемии, должны получать противовирусную профилактику ацикловиром (А-I).

36. Противовирусная терапия инфекции ВПГ или вируса варицелла-зостер (ВВЗ) показана только в случае клинически или лабораторно доказанного активного вирусного процесса (С-III).

37. Диагностика респираторной вирусной инфекции (включая вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус человека) и рентгенографическое исследование органов грудной клетки показаны пациентам с симптомами заболевания верхних дыхательных путей (например, ринит) и/или кашлем (В-III).

38. Ежегодная противогриппозная вакцинация инактивированной вакциной показана всем пациентам, которым проводилась противораковая терапия (А-II).

Оптимальное время для вакцинации не определено, но наилучший серологический ответ наблюдается при ее выполнении между циклами химиотерапии (более

7 дней после последнего курса) или более чем за 2 недели до начала химиотерапии (В-III).

39. Для лечения гриппа следует использовать ингибиторы нейраминидазы, если данный штамм восприимчив (А-II). В случае вспышки гриппа или контакта с больными пациенты с нейтропенией при наличии симптомов гриппа должны получать эмпирическую терапию (С-III).

40. Рутинная терапия респираторно-синцитиальной инфекции (РСИ) у пациентов с нейтропенией и заболеваниями верхних дыхательных путей не показана (В-III).

#### X. Роль гемопоэтического фактора роста или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в терапии лихорадки и нейтропении

41. Профилактическое использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или гемопоэтического фактора роста (ГФР) рассматривается у пациентов, у которых ожидаемый риск развития лихорадки и нейтропении составляет более 20% (А-II).

42. В целом, Г-КСФ не рекомендован для лечения лихорадки и нейтропении (В-II).

#### XI. Диагностика и лечение катетер-индуцированных инфекций у пациентов с нейтропенией

43. Различие во времени между получением положительного результата роста культуры крови из центрального катетера и культуры крови из периферической вены более 2 часов указывает на катетер-ассоциированную инфекцию кровотока (КАИК) (А-II).

44. При КАИК, обусловленной *S. aureus*, *P. aeruginosa*, грибами или микобактериями, рекомендовано удаление катетера в дополнение к антибиотикотерапии в течение 14 дней (А-II). Удаление катетера показано при наличии воспаления в месте его введения (тунелит) или порта, при септическом тромбозе, эндокардите, сепсисе с гемодинамической нестабильностью или персистирующей бактериемии, несмотря на адекватную терапию в течение более 72 часов (А-II).

45. При КАИК, вызванной коагулазонегативным *Staphylococcus* (СNS), попытка сохранения катетера возможна только при условии назначения системной антибиотикотерапии (В-III).

46. Продленная терапия (4–6 недель) рекомендована при наличии осложнений КАИК, таких как инфекция глубоких тканей, эндокардит, септический тромбоз (А-II), персистирующая бактериемия или фунгемия, через 72 часа после удаления катетера у пациентов, получавших адекватную антибиотикотерапию (А-II для *S. aureus*, С-III для других микроорганизмов).

47. Рекомендованы тщательная обработка рук, создание стерильного барьера и обработка кожи антисептиком хлоргексидином при каждой катетеризации центральной вены (А-I).

#### XII. Требования к среде пребывания пациентов с нейтропенией и лихорадкой

48. Гигиена рук — наиболее эффективный метод предотвращения распространения инфекции в стационаре (А-II).

49. В отношении всех пациентов следует использовать стандартные принципы предотвращения распространения

инфекции. Пациенты с явными признаками инфекции должны быть изолированы (А-III).

50. Реципиентов костного мозга следует размещать в индивидуальных палатах (В-III). Реципиентов аллогенного костного мозга следует размещать в палатах со скоростью воздухообмена >12 в час и НЕРА-фильтрацией (А-III).

51. В палатах запрещено держать растения в вазонах, свежие или высушенные цветы (В-III).

52. Следует поощрять медицинский персонал за своевременное сообщение о своих заболеваниях.

**Введение**

В данном руководстве описаны принципы ведения онкологических пациентов с нейтропенией и лихорадкой. Особое внимание уделяется антимикробной терапии. Данный документ представляет собой пересмотр рекомендаций Американского общества инфекционных болезней 2002 года [1].

**Лихорадка: этиология и эпидемиология**

При наличии химиоиндуцированной нейтропении часто наблюдается лихорадка: у 10–50% пациентов с солидными опухолями и у более 80% пациентов с гематологическими опухолями развивается лихорадка во время первого цикла химиотерапии [2]. У большинства пациентов не доказано наличие инфекции. Клинически доказанная инфекция встречается в 20–30% случаев фебрильной лихорадки; местами первичной локализации инфекции наиболее часто являются пищеварительный тракт, легкие и кожа. Бактериемия наблюдается у 10–25% пациентов, наиболее часто — у больных с длительной и тяжелой нейтропенией (число нейтрофилов <100 клеток/мм<sup>3</sup>) [3–5].

В последние 40 лет наблюдались существенные различия в эпидемиологическом спектре образцов крови, взятых у пациентов с нейтропенией и лихорадкой. В ранний период развития цитотоксической терапии, в 1960–1970 годах, преобладали грамотрицательные возбудители. В 1980–1990 годах грамположительные возбудители стали более типичной флорой (табл. 1) [6–7]. Это обусловлено частым использованием постоянных пластиковых венозных катетеров, которые способствуют колонизации грамположительной флоры с кожи во время пункции [1, 6]. В настоящее время в большинстве центров наиболее частой находкой является коагулазонегативный стафилококк; энтеробактерии (например, штаммы *Enterobacter*, *Escherichia coli* и штаммы *Klebsiella*) и неферментирующие грамотрицательные палочки (например, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Stenotrophomonas*) встречаются реже.

Возрастает роль антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий в этиологии инфекционных процессов у пациентов с нейтропенией и лихорадкой [5, 8–9]. В некоторых центрах грамотрицательные возбудители играют ведущую роль в инфекционных осложнениях у пациентов с нейтропенией [5, 8–10]. Среди штаммов *Klebsiella* и *E. coli* часто встречаются микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы. Это обуславливает их широкую резистентность

к β-лактамам антибиотикам [11, 12]. Возбудители, продуцирующие β-лактамазы, часто оказываются чувствительными только к карбапенемам, таким как имипенем или меропенем. Некоторые штаммы *Klebsiella* и *P. Aeruginosa*, продуцирующие карбепенемазу, оказались резистентными к карбапенемам [13]. Для распознавания этих резистентных штаммов необходима тщательная интерпретация индивидуальной антибиотикограммы [5–7].

**Таблица 1. Типичные возбудители лихорадки у пациентов с нейтропенией**

Типичные грамположительные возбудители	Типичные грамотрицательные возбудители
Коагулазонегативные стафилококки <i>St. aureus</i> , включая метициллин-резистентный штамм Штаммы <i>Enterococcus</i> , включая ванкомицин-резистентные зеленящие стрептококки <i>Str. pneumoniae</i> <i>Str. pyogenes</i>	<i>Escherichia coli</i> Штаммы <i>Klebsiella</i> Штаммы <i>Enterobacter</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Штаммы <i>Citrobacter</i> Штаммы <i>Acinetobacter</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Более того, резистентные к антибиотикотерапии грамположительные возбудители, такие как MRSA и VRE, становятся все более распространенными и составляют большую часть случаев выявления резистентной микрофлоры в некоторых центрах, 20% и чуть более 50% эпизодов выявления соответственно [14, 15]. Пенициллин-резистентные штаммы *S. Pneumoniae* и *Str. Viridans* могут вызывать серьезные инфекции в более редких случаях [16]. В таблице 1 представлены основные возбудители, которые являются причиной бактериемии у пациентов с нейтропенией.

Грибы редко являются первичной причиной лихорадки на ранних стадиях нейтропении. Обычно наблюдается присоединение грибковой инфекции спустя неделю длительной нейтропении и эмпирической антибиотикотерапии. Дрожжи, прежде всего *Candida*, вызывают поверхностный инфекционный процесс на слизистой оболочке (например, молочница); вследствие нарушения слизистого барьера химиоиндуцированным мукозитом *Candida* может проникать в общий кровоток [5]. Кандидоз глубоких тканей в виде гепатолиенального синдрома, эзофагита или эндокардита встречается редко. *Aspergillus* могут вызвать угрожающий жизни инфекционный процесс в синусах и легких в случае продолжительности нейтропении более 2 недель.

У большинства пациентов с лихорадкой на фоне нейтропении не удается установить очаг инфекции и выделить культуру микроорганизмов. Несмотря на это, комитет рекомендует незамедлительно (в течение 2 часов) начинать эмпирическую антибиотикотерапию у пациентов с лихорадкой и нейтропенией, так как для данной группы больных характерно быстрое прогрессирование инфекционного процесса. У пациентов с фебрильной нейтропенией лучший исход ожидается при незамедлительном начале терапии, описанной в данном документе [17].

### Определения

В данном документе даны общие определения лихорадки и нейтропении, которые следует использовать для отбора пациентов, которым следует назначить эмпирическую антибиотикотерапию. Хотя данные определения не являются единственно верными. Поскольку существуют клинические различия у пациентов с нейтропенией, возможны некоторые отклонения от данных определений. При назначении антибактериальной терапии следует опираться на клиническое мышление.

### Лихорадка

Под лихорадкой подразумевается однократно зарегистрированная (при измерении в ротовой полости) температура тела  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  или температура тела  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ , сохраняющаяся в течение 1 часа и более.

Аксилярная термометрия не используется, поскольку она не точно отражает температуру ядра организма. Также избегают ректальной термометрии, поскольку это может привести к колонизации кишечной микрофлоры с прилегающих слизистой оболочки и мягких тканей.

### Нейтропения

Нейтропения определяется как снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) в крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $< 500$  нейтрофилов в  $1 \text{ мм}^3$ ) или ожидаемое снижения ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  в последующие 48 часов.

Термин «профузная» применим к нейтропении с АЧН менее  $100/\text{мм}^3$ ; для подтверждения требуется подсчет количества нейтрофилов в мазке. Состояние, при котором нарушена способность нейтрофилов к фагоцитозу и борьбе с патогенными микроорганизмами, называется «функциональная нейтропения». Пациенты с функциональной нейтропенией также подвергаются высокому риску развития инфекционного процесса, несмотря на нормальное число нейтрофилов.

Первоочередная цель практического руководства — помочь практикующим врачам в принятии решения о необходимом объеме медицинской помощи пациентам с нейтропенией и наличием симптомов потенциально тяжелых инфекций [18]. Рекомендации основаны на проверенном опыте, полученном в ходе клинических испытаний по изучению терапевтических подходов в лечении рака; изменения, внесенные в рекомендации, основаны на рецензируемых обзорах последних научных публикаций. Если доказательных данных недостаточно, рекомендации составляются согласительным комитетом на основе личного клинического опыта. Каждый член комиссии обладает обширным опытом лечения пациентов с нейтропенией. Например, согласительная комиссия рекомендует назначать эмпирическую антибиотикотерапию всем пациентам с нейтропенией без лихорадки, у которых присутствуют вновь выявленные симптомы инфекции. При лихорадке и нейтропении не существует универсальных для всех пациентов рекомендаций относительно специфических препаратов и продолжительности лечения. Хотя данные рекомендации описывают большинство клинических случаев, в некоторых ситуациях необходима коррекция терапии, исходя из обстоятельств и эпидемиологической

ситуации. Согласительная комиссия рекомендует в большинстве случаев привлекать специалиста по инфекционным болезням, компетентного в отношении иммунокомпроментированных пациентов. Для гарантии адекватного и целесообразного назначения антибиотиков отделения, где проходят рутинное лечение пациенты онкологического профиля, должны быть обеспечены программой антибактериального контроля. Основное отличие данного руководства заключается в структурированном описании степени риска инфекционных осложнений, которые могут возникнуть у пациентов с нейтропенией и лихорадкой. Разделение пациентов на группы высокого и низкого риска в фебрильный период нейтропении определяет тактику терапии: оценка состояния пациента, место проведения антибактериальной терапии, профилактические назначения.

В руководстве также уделяется внимание предотвращению инфекции. В основе рекомендаций по профилактике бактериальной, вирусной и грибковой инфекции лежит интерпретация согласительной комиссией результатов клинических исследований. По мере появления новых препаратов и способов их введения меняются и подходы к профилактике. Однако, несмотря на нововведения, основной подход остается неизменным: необходим баланс в терапии, при котором назначенная доза антибиотика должна быть достаточной для эффективной профилактики инфекции и не быть чрезмерной, чтобы не вызвать развитие резистентности микроорганизмов.

Также в руководстве есть разделы, в которых описан уход за установленными центральными венозными катетерами и даны рекомендации относительно условий пребывания пациентов с нейтропенией.

В руководстве описаны следующие разделы.

- I. Определение риска инфекции и критерии выделения пациентов высокого и низкого риска.
- II. Специфические исследования, которые должны быть проведены при первичном осмотре.
- III. Рекомендации по назначению эмпирической антибактериальной терапии пациентам с нейтропенией и лихорадкой. Определение необходимости госпитализации.
- IV. Когда следует корректировать антибиотикотерапию при лечении лихорадки и нейтропении?
- V. Продолжительность антибиотикотерапии.
- VI. Когда и какими препаратами следует проводить антибиотикопрофилактику?
- VII. Эмпирическая противогрибковая терапия. Какие препараты использовать?
- VIII. Когда и какие препараты следует назначить с целью профилактики грибковой инвазии?
- IX. Роль профилактики вирусной инфекции. При каких инфекциях требуется противовирусная терапия?
- X. Роль гемопозитического фактора роста (ГФР или Г-КСФ) в терапии лихорадки и нейтропении.
- XI. Диагностика и лечение катетер-индуцированных инфекций у пациентов с нейтропенией.
- XII. Требования к среде пребывания пациентов с нейтропенией и лихорадкой.

## Новая методология

### Состав комиссии

Комитет по созданию данного практического руководства Американского общества инфекционных болезней состоит из действительных членов общества и внештатных специалистов по ведению больных с нейтропенией и лихорадкой. В комитет входят специалисты по инфекционным болезням, онкологии, трансплантации костного мозга во взрослой и детской практике. Члены комиссии являются авторами данного документа.

### Материалы и методы

При оценке степени достоверности данных по ведению пациентов с нейтропенией и лихорадкой и принятии рекомендаций члены комиссии использовали таблицу уровней и степеней доказательности (табл. 2) [19].

### Обзор литературы и анализ

Для издания рекомендаций 2010 года комиссия завершила анализ данных, опубликованных начиная с 2002 года. Для этого использовался компьютерный поиск информации в базе данных PUBMED. Поиск проводился среди англоязычных публикаций за период с 2002 года по июль 2009 года, которые соответствовали сочетанию ключевых слов «антибиотики», «лихорадка» и «нейтропения». Данные, опубликованные после июля 2009 года, также учитывались при подготовке последней версии документа. Поиск ограничивался исследованиями с участием людей и дизайном в формате клинических испытаний, мета-анализа, практических руководств.

### Конфликт интересов

Все члены комиссии следовали политике АОИБ относительно конфликта интересов, которая предполагает полное разглашение финансовой или какой-либо другой заинтересованности, которая может расцениваться как фактический, возможный или очевидный конфликт. Члены комиссии, завершив раздел данного документа о конфликте интересов, попытались установить, какие компании могут пострадать в результате публикации данного документа. У компаний была запрошена информация о сферах занятости, консультировании, владении акциями, гонорарах, финансировании научных исследований, экспертных заключениях и членстве

в консультативных комитетах. Комиссия в каждом конкретном случае решала вопрос о возможном ущемлении личности в результате конфликта интересов. Конфликты интересов не были выявлены.

### Доказательное соглашение

Комиссия провела более 10 встреч методом телеконференций (включая контакты между подгруппами) и однократную встречу лично чтобы закончить работу над рекомендациями. Задачами телеконференций было обсуждение отдельных вопросов, распространение письменных заданий и завершение рекомендаций. Все члены группы участвовали в подготовке и рассмотрении проекта рекомендаций. Были учтены мнения внешних экспертов. Перед распространением рекомендации рассмотрены и утверждены комитетом стандартов и практических рекомендаций АОИБ и Советом директоров.

### Проверка данных

Ежегодно согласительная комиссия, советник по связям и председатель комиссии по стандартам и руководствам будут определять необходимость коррекции рекомендаций на основании мониторинга свежих публикаций. В случае необходимости комиссия соберется в полном составе для обсуждения возможных изменений. При возможности комиссия будет рекомендовать документ к полному пересмотру комитетом стандартов и руководств АОИБ и Советом директоров.

## Практические рекомендации по оценке состояния и лечению больных с лихорадкой и нейтропенией

### 1. Определение риска инфекции и критерии выделения пациентов высокого и низкого риска

1. При наличии лихорадки следует немедленно определить риск инфекционных осложнений (А-II). В зависимости от полученных данных принимается решение о пути введения антибиотика (перорально или внутривенно), месте лечения (стационарно или амбулаторно) и продолжительности терапии (А-II).

2. Большинство экспертов к пациентам с высоким риском относят больных с ожидаемой длительной (более 7 дней) и тяжелой (абсолютное число нейтрофилов менее 100 клеток/мм<sup>3</sup> после цитотоксической терапии)

Таблица 2. Степени рекомендаций и уровни доказательности

Степень	Основание рекомендаций
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих, по меньшей мере, одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)
B	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
C	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации
Уровень	Тип данных
I	Мета-анализ РКИ
II	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации, либо как минимум в одном хорошо спланированном полуконтролируемом исследовании другого типа, или полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай-контроль)
III	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета



нейтропенией и/или с серьезными сопутствующими симптомами, такими как артериальная гипотензия, пневмония, впервые выявленный абдоминальный болевой синдром, неврологическая патология. Пациенты этой группы должны быть госпитализированы для проведения эмпирической терапии (А-II).

3. Пациентам низкого риска с предполагаемым коротким периодом нейтропении (менее 7 дней) и без сопутствующей патологии показана пероральная эмпирическая антибиотикотерапия (А-II).

4. Для определения риска также может быть использована балльная система оценки Международной ассоциации поддерживающей терапии рака (MASCC) (B-I).

4.1. К группе высокого риска относятся пациенты, которые имеют менее 21 балла по шкале MASCC (B-I). Эти пациенты должны быть госпитализированы для проведения эмпирической антибактериальной терапии, если они не были госпитализированы ранее (B-I).

4.2. К пациентам низкого риска относятся больные с количеством баллов по шкале MASCC более 21 (B-I). Пациентам, тщательно отобраным в эту группу, эмпирическая антибиотикотерапия может проводиться в амбулаторных условиях и/или перорально.

#### Доказательный опыт

##### Определение риска

У пациентов с лихорадкой и нейтропенией возможны различные клинические исходы. Большинство из них получают антибиотики широкого спектра и переносят заболевание без тяжелых осложнений. У меньшей части пациентов развиваются тяжелые инфекции или прочие угрожающие жизни осложнения.

С целью определения критериев разделения пациентов на группы высокого и низкого риска развития инфекционных осложнений проводились многочисленные исследования. Кроме того, в клинический анализ включались данные постоянно расширяющегося клинического опыта. Как утверждалось ранее, термин «группа высокого риска» применим к пациентам, которые, по мнению экспертов, имеют высокий риск присоединения тяжелой инфекции. Как правило, такие пациенты имеют устойчивую, тяжелую нейтропению с ожидаемой продолжительностью более одной недели, нестабильное состояние (например, эпизоды неконтролируемой боли, измененное психическое состояние или гипотензия) или страдают серьезными сопутствующими заболеваниями, такими как неконтролируемый рак, хроническое обструктивное заболевание легких, у них бывает ухудшение функционального состояния или преклонный возраст. Критериями выделения пациентов высокого риска также могут быть тип рака (например, острая лейкемия) или объем перенесенной химиотерапии (индукционная доза при острой лейкемии или терапия при трансплантации костного мозга). Кроме того, определение пациентов, у которых антибиотикопрофилактика наиболее эффективна (раздел VI), проводится на основании критериев высокого риска. Критерии формируются на основании клинических исследований [20–41]. Большинство клиницистов, в том числе члены комиссии, выделяют группу «высокого риска» среди больных с лихорадкой и нейтропенией.

В группу низкого риска входят пациенты, у которых ожидаемая продолжительность нейтропении — менее 7 дней, отсутствуют сопутствующие заболевания и клиническое состояние стабильно.

В дополнение к клиническому определению MASCC разработала схему определения риска и балльную систему оценки состояния больных, с помощью которых достоверно можно установить высокий и низкий риск развития серьезных осложнений и смерти [2, 42–44]. С помощью оценки по шкале MASCC также можно выделить 3 группы: пациенты, которые нуждаются в длительной госпитализации; те больные, которые могут принимать антибиотикотерапию перорально либо внутривенно с однократным введением каждый день, и те, которые могут быть переведены на амбулаторный прием препаратов.

В данных рекомендациях к больным, которые соответствуют группе высокого риска по шкале MASCC, будет применяться определение «пациент высокого риска согласно критериям MASCC». Аналогичный подход — и к больным группы низкого риска.

Балльная система MASCC представляет суммарное значение взвешенных рисков, к которым относится возраст, данные анамнеза, амбулаторный или госпитальный статус, наличие острых состояний, сопутствующих заболеваний, тяжесть фебрильной лихорадки, которая определяется общим состоянием пациента. Пациенты низкого риска имеют по шкале MASCC более 21 бала (табл. 3). Основной недостаток системы MASCC — это неопределенность критерия «тяжесть фебрильной нейтропении» и симптомов, ассоциированных с ней. Возможно, этот критерий подразумевает впечатление «насколько больным» кажется пациент при осмотре. Поэтому без стандартизированного определения «тяжести» заболевания шкала MASCC не может быть универсальной [45]. При практической проверке шкалы MASCC тяжелые осложнения в период нейтропении были выявлены у 5% из 441 пациента с фебрильной нейтропенией из группы низкого риска [42]. В группе пациентов низкого риска с наличием осложнений 189 (43%) больным была назначена пероральная терапия, а у 79 (18%) пациентов для выписки из клиники и перевода на амбулаторное лечение были проанализированы дополнительные критерии, такие как клиническое состояние или его динамика, домашние условия и психологический статус. До этого пациенты находились под наблюдением в клинике минимум 24 часа. Только 3 пациентам потребовалась повторная госпитализация по причине лихорадки либо иной. Среди пациентов, которые были тщательно отобраны для амбулаторного лечения, повторные госпитализации не зарегистрированы. Для стратификации риска пациентов с фебрильной нейтропенией согласительный комитет рекомендует использовать данные клинического обследования с учетом критериев, сформулированных на основании анализа доказательных публикаций, либо шкалу оценки MASCC. Стратификация риска проводится с целью определения оптимального режима, места проведения терапии и сроков госпитализации [42–44, 46]. Частные определения высокого и низкого рисков представлены ниже.



Таблица 3. Оценка прогностического индекса риска осложнений у больных с фебрильной нейтропенией (шкала MASCC)

Характеристика	Баллы
Выраженность фебрильной нейтропении: отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы (А)	5
Отсутствие гипотензии	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких (Б)	4
Солидная опухоль или гематологическая патология и отсутствие грибковой инфекции в анамнезе (С)	4
Отсутствие дегидратации	3
Пребывание вне стационара в момент начала лихорадки	3
Выраженность фебрильной нейтропении: умеренно выраженные симптомы	3
Возраст <60 лет	2

Примечания: максимальное количество баллов — 26 [43]. Воспроизведено с разрешения Американского общества клинической онкологии. А — выраженность фебрильной нейтропении определяется общим состоянием пациентов при наличии эпизода фебрильной нейтропении. Состояние следует оценивать по следующей шкале: отсутствие или легкие симптомы (5 баллов), умеренно выраженные симптомы (3 балла) и тяжелые симптомы или агония (0 баллов). Баллы 3 и 5 не суммируются. В — хроническая обструктивная болезнь легких — это наличие активного хронического бронхита, эмфиземы легких, снижение объема форсированного выдоха, потребность в кислородной терапии и/или стероидах и/или бронходилататорах при эпизоде фебрильной нейтропении. С — наличие грибковой инфекции в анамнезе подразумевает явную диагностированную грибковую инфекцию либо прием эмпирической противогрибковой терапии при подозрении на наличие таковой.

### Пациенты высокого риска

Пациенты, соответствующие хотя бы одному из приведенных ниже критериев (критерии сформулированы на основании клинических исследований по определению риска у больных с фебрильной нейтропенией), относятся к группе высокого риска осложнений в период лихорадки и нейтропении.

- Длительная (более 7 дней) и профузная (абсолютное число нейтрофилов <100 клеток/мм<sup>3</sup>) нейтропения.
- Наличие сопутствующих заболеваний:
  - артериальная гипотензия;
  - оральная или гастроинтестинальная мукозит, который нарушает глотание или провоцирует диарею;
  - дебют изменения неврологического или ментального статуса;
  - катетер-ассоциированная и тоннельная инфекция;
  - выявленный инфильтрат в легком, гипоксемия или сопутствующее обструктивное заболевание легких.
- Печеночная (повышение уровня аминотрансфераз более чем в 5 раз) или почечная (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) недостаточность.

В соответствии со шкалой MASCC больные с количеством баллов менее 21 относятся к пациентам высокого риска. Пациентов высокого риска следует госпитализировать для проведения внутривенной антибиотикотерапии.

Следует заметить, что в системе MASCC не учитывается продолжительность нейтропении, хотя комиссия считает это важным фактором. При начальном мультифакториальном анализе, на основании которого были созданы критерии MASCC, фактор продолжительности нейтропении не учитывался как значимо влияющий на исход [43]. Несмотря на это, при анализе критериев MASCC на большой группе пациентов в одном из американских центров рака было установлено, что к группе низкого риска в основном относились пациенты с солидными опухолями, которые амбулаторно получают стандартную химиотерапию, с незначительными сопутствующими заболеваниями и ожидаемой продолжительностью нейтропении менее 7–10 дней [41]. Комиссия приняла решение, что на основании совокупного клинического

опыта пациентов с ожидаемой продолжительной нейтропенией в результате подготовки к трансплантации костного мозга или приема химиотерапии в индукционной дозе при остром миелоидном лейкозе следует относить к группе высокого риска и госпитализировать до возникновения нейтропении. У пациентов после аутологичной трансплантации костного мозга или консолидирующей терапии лейкемии также возможна продленная нейтропения, но риск возникновения тяжелых инфекций ниже. Если данные пациенты по шкале MASCC соответствуют группе низкого риска, им следует назначить антибиотикотерапию соответственно их объективному состоянию.

### Пациенты низкого риска

К группе низкого риска относятся пациенты с ожидаемым разрешением нейтропении менее чем за 7 дней, без активных сопутствующих заболеваний, с нормальной функцией печени и почек. К критериям низкого риска обычно относятся случаи солидных опухолей, но бывают и другие варианты. Каждому пациенту, который не вполне соответствует критериям низкого риска, необходимо назначить терапию как для пациента высокого риска. Пациенты низкого риска имеют количество баллов по шкале MASCC более 21.

### II. Специфические исследования, которые должны быть проведены при первичном осмотре

5. К обязательным лабораторным исследованиям относятся общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, подсчет количества тромбоцитов, определение уровня креатинина, азота мочевины, печеночных трансаминаз, общего билирубина и концентрации электролитов в плазме (А-III).

6. Рекомендовано одновременное взятие крови для бактериологического исследования из каждого просвета центрального катетера, если таковой имеется (минимум два посева), и для одного посева из периферического катетера. В случае отсутствия центрального катетера забор крови следует выполнить путем венепункции двух периферических вен (А-III). Объем крови, необходимый для бактериологического исследования,

у пациентов с массой тела менее 40 кг составляет не более 1% ОЦК (обычно около 70 мл/кг) (С-III).

7. При наличии показаний необходим забор материалов для бактериологических посевов из всех предполагаемых очагов инфекции (А-III).

8. При наличии симптомов патологии дыхательной системы рекомендовано проведение рентгенографического исследования.

#### Доказательный опыт

#### Объективное обследование

У пациентов с нейтропенией признаки воспаления часто стерты или отсутствуют. Соответственно у них бактериальная инфекция кожи и мягких тканей может протекать без уплотнения, эритемы, отека и образования пустул; инфекция легких может не проявляться видимым инфильтратом на рентгенограмме; в случае менингита плеоцитоз в спинномозговой жидкости может быть не выражен или отсутствовать; при инфекции мочевыводящих путей возможна маловыраженная пиурия или ее отсутствие. Зачастую лихорадка является единственным признаком наличия инфекции. Данные анамнеза должны включать все диагностированные случаи инфекции с указанием ее локализации, информацию об антимикробной профилактике, о проявлениях инфекционного процесса, наличии хронической инфекции, о возможных сопутствующих причинах лихорадки, такие как переливание препаратов крови. Следует учитывать сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, хроническое obstructивное заболевание легких или недавно перенесенные оперативные вмешательства. При обследовании пациентов с фебрильной нейтропенией следует обратить внимание на возможные субклинические очаги инфекции. Наиболее частые их локализации: места проколов на коже (при установлении центрального венозного катетера или пункции костного мозга), ротоглотка (включая периодонт), пищеварительный тракт, легкие и промежность.

**Посевы.** Посев крови является основным методом выявления бактериемии [47]. Следует взять минимум два комплекта проб крови для посева. Комплект состоит из 2 проб крови, взятой с помощью венепункции или из катетера, объемом 20 мл каждая. Пробы следует посеять в емкости для определения аэробных и анаэробных организмов. В педиатрии у пациентов с массой тела менее 40 кг возможно взятие проб меньшего объема. В некоторых центрах объем крови для забора ограничен 1% ОЦК. Поскольку ОЦК составляет около 70 мл/кг, объем забора для пациента с массой тела 10 кг приблизительно будет составлять 7 мл и 28 мл — для пациента с массой тела 40 кг [48]. В двух последних ретроспективных исследованиях было показано, что с помощью 2 комплектов проб крови удается выявить до 80–90% инфекционных возбудителей. Для достижения 96% выявления необходимо 3 комплекта [49–50]. У онкологических больных с нейтропенией при определении причин лихорадки необходимо выполнить забор крови из всех просветов ЦВК и из периферической вены. Некоторые эксперты считают, что допустимо взятие обеих проб только из центрального катетера, без пункции периферической вены. Хотя комиссия

не рекомендует такую тактику, поскольку катетер-ассоциированная инфекция не может быть исключена без одновременного исследования периферической крови [51–53]. Если после начала антибиотикотерапии сохраняется лихорадка, возможно взятие 2 посевов крови из ЦВК или из периферической вены каждые 2 дня. Большинство экспертов сходятся во мнении, что нет необходимости в ежедневных заборах крови при отсутствии клинических изменений в состоянии пациента. После первоначального снижения температуры тела на фоне эмпирической терапии каждый рецидив лихорадки следует расценивать как новый эпизод инфекции, требующий бактериологического исследования.

Выполнение посевов из описанных ниже возможных мест локализации инфекции следует проводить строго по показаниям, рутинное исследование не рекомендовано.

• **Стул.** У пациентов с диареей следует провести исследование кала на предмет наличия токсина *Clostridium difficile*. Определение в нем бактериальной культуры, паразитов и их яиц не имеет большого значения для пациентов, которые находятся в клиниках США, за исключением тех случаев, когда пациент путешествовал или какое-то время находился в эндемичных районах.

• **Моча.** Бактериологическое исследование мочи показано в тех случаях, когда имеются признаки наличия инфекции мочевыводящих путей, установлен мочевого катетера или есть отклонения в общем анализе мочи.

• **Спинномозговая жидкость.** Исследование и посев показаны при подозрении на менингит. При наличии подтвержденной тромбоцитопении перед люмбальной пункцией показано введение тромбоцитарной массы.

• **Кожа.** При подозрении на инфекцию кожи необходимо взять биопсию пораженных ее участков для выполнения цитологического исследования, окрашивания по Граму и выделения культуры [54].

• **Патология дыхательных путей.** При наличии у пациента продуктивного кашля образцы мокроты следует направить в лабораторию для бактериологического исследования. Получение образцов из нижних отделов легких с помощью бронхоальвеолярного лаважа показано у пациентов с наличием инфильтратов неясной этиологии на рентгенограмме. Исследование смывов из носоглотки и образцов бронхоальвеолярного лаважа рекомендовано при подозрении на респираторную вирусную инфекцию и в зимний период. Смывы следует исследовать на предмет выявления аденовируса, вирусов гриппы А и В, парагриппа, РС-вируса.

#### Рентгенологическое исследование

Пациентам с признаками патологии дыхательной системы следует провести рентгенологическое исследование для выявления возможной пневмонии. При нейтропении пневмония быстро прогрессирует и может привести к дыхательной недостаточности, поэтому требуется лечение в стационаре. При наличии показаний следует провести компьютерную томографию головы, синусов, брюшной полости и таза.

#### Прочие лабораторные анализы

Необходимо выполнить общий анализ крови, определить уровни креатинина и мочевины в плазме крови для составления плана поддерживающей терапии и выявления возможной токсичности препаратов. Тесты следует повторять каждые три дня в течение всего курса антибиотикотерапии. Еженедельное определение уровней трансаминаз рекомендовано для пациентов с осложненным течением болезни, подозрением на гепатоцеллюлярное поражение и признаками холестаза.

#### Плазменные маркеры воспаления

Существуют противоречивые результаты исследований относительно пользы определения маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и -8, прокальцитонин, у больных раком и нейтропенией [55–57]. Данных, чтобы рекомендовать рутинное определение этих маркеров для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии, недостаточно.

### III. Рекомендации по назначению эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с нейтропенией и лихорадкой.

#### Определение необходимости госпитализации.

#### Общие положения

9. Пациенты высокого риска нуждаются в госпитализации для проведения внутривенной антибактериальной терапии. Рекомендовано назначение  $\beta$ -лактамов антибиотиков с антисинегнойной активностью, к которым относятся цефепим, карбапенемы (меропенем или имипенем-целастин) или пиперациллин-тазобактам в виде монотерапии (A-I). Другие антибиотики (аминогликозиды, фторхинолоны и/или ванкомицин) могут быть добавлены к начальной терапии для купирования осложнений (например, гипотензия и пневмония) и в случае ожидаемой или доказанной резистентности микроорганизмов.

10. Ванкомицин (либо другие препараты, активные в отношении аэробных грамположительных кокков) не рекомендовано назначать в качестве стартовой терапии при лихорадке и нейтропении (A-I). Назначение этих препаратов строго ограничено такими показаниями, как предполагаемая катетер-ассоциированная инфекция, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония и гемодинамическая нестабильность.

11. Нестабильное состояние пациента и результаты бактериологических исследований с выделением специфических культур бактерий могут свидетельствовать о наличии антибиотикорезистентной микрофлоры. В этом случае необходима коррекция стартовой антибиотикотерапии (B-III). К микроорганизмам с ожидаемой антибиотикорезистентностью относятся MRSA, ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE), грамотрицательные микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра (ESBL), и карбапенемазы, в том числе *Kl. Pneumoniae*. К факторам риска относятся наличие в анамнезе перенесенной инфекции, хроническое носительство и пребывание в стационаре с высоким уровнем эндемичности.

11.1. MRSA: необходимо дополнить терапию ванкомицином, линезолидом или даптомицином (B-III).

11.2. VRE: необходимо дополнить терапию линезолидом или даптомицином (B-III).

11.3. Микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы: необходимо раннее назначение карбапенемов (B-III).

11.4. *Kl. Pneumoniae*: необходимо раннее назначение полимиксина-колистина или тигециклина (C-III).

12. Большинство пациентов, склонных к аллергии на пенициллины, хорошо переносят антибиотики цефалоспоринового ряда. При наличии в анамнезе эпизодов гиперчувствительности немедленного типа (таких, как крапивница и бронхоспазм) следует избегать назначения  $\beta$ -лактамов и карбапенемов, предпочтение отдается комбинациям цiproфлоксацина и клиндамицина или азтреонама и ванкомицина (A-II).

13. Пациентов с афебрильным течением нейтропении, у которых выявлены новые симптомы, свидетельствующие о наличии инфекции, следует относить к группе высокого риска (B-III).

14. Пациентам, отнесенным к группе низкого риска, стартовую антибиотикотерапию следует проводить стационарно, возможные пути введения — пероральный или внутривенный. Амбулаторно могут лечиться пациенты, состояние которых соответствует определенным клиническим критериям.

14.1. Комбинация цiproфлоксацина и амоксициллина/клавуланата рекомендована для стартовой пероральной терапии (A-I). Такие схемы, как левофлоксацин или цiproфлоксацин в виде монотерапии или комбинация цiproфлоксацина и кландамицина, менее изучены, хотя тоже применимы (B-III).

14.2. Пациентам, получающим фторхинолоны с целью профилактики, не следует назначать фторхинолоны в качестве стартовой терапии (A-III).

14.3. При наличии симптомов прогрессирования инфекционного процесса или при персистирующей лихорадке необходимо продленное пребывание в стационаре или повторная госпитализация (A-III).

#### Доказательный опыт

#### Общие положения

Цель эмпирической антибактериальной терапии — предупредить значительную заболеваемость и смертность в результате присоединения инфекции до того момента, когда на основании определения чувствительности выделенных микроорганизмов удастся назначить антибиотик узкого спектра действия. Хотя в недавнем проспективном исследовании, включавшем более 2000 пациентов, удалось установить, что лишь в 23% случаев фебрильная нейтропения ассоциирована с бактериемией [44]. Частота выявления грамположительной, грамотрицательной и сочетанной бактериемии составляла приблизительно 57%, 34% и 9% соответственно. Несмотря на то, что процент выявления грамположительных микроорганизмов выше, инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, ассоциированы с большей смертностью (5% против 18%). Назначение антибактериальной терапии, к которой чувствительна *P. Aeruginosa*, пациентам с фебрильной лихорадкой ранее

было основной рекомендацией, что связано с особенно высокими уровнями смертности при наличии данной инфекции. На современном этапе назначение противосинегнойного антибиотика также является основной терапией [58–59]. Более того, даже при получении негативного результата посева крови назначение эмпирической антибиотикотерапии, эффективной в отношении скрытых инфекций, является жизненно необходимым.

Несмотря на десятки проведенных хорошо организованных исследований, ни одна схема эмпирической антибиотикотерапии не имела значимого преимущества перед остальными [60]. Все эффективные эмпирические схемы (комбинация или монотерапия) имеют сходные черты, такие как бактерицидная активность на фоне лейкопении, антисинегнойная активность и низкая токсичность. В последние годы рост заболеваемости и частоты выявления антобиотикорезистентных возбудителей создает трудности в лечении всех госпитализированных пациентов, в том числе с нейтропенией [5–7, 11, 13, 14, 61, 62]. Рутинная антибиотикотерапия не подавляет такого рода микроорганизмы. Поэтому основная цель — назначение конкретному пациенту антибиотика, эффективного в отношении наиболее распространенных и вирулентных возбудителей, которые могут вызвать угрожающие жизни осложнения. Для достижения цели можно применять различные схемы антибиотикотерапии в виде комбинации препаратов или монотерапии. Выбор определенной схемы должен основываться на степени риска данного пациента (низкий или высокий), локализации инфекции (например, легочный инфильтрат или целлюлит), тенденциях в эпидемиологии возбудителей у пациентов с нейтропенией, особое внимание следует уделить локальной и даже индивидуальной антибиотикорезистентности. На рисунке 1 представлен алгоритм ведения пациентов высокого или низкого риска с нейтропенией и лихорадкой. После получения результатов посевов и определения чувствительности микроорганизмов, что обычно занимает несколько дней с момента забора крови, возможно назначение узкоспецифичной терапии. Хотя в большинстве случаев результаты посевов отрицательные. В таких случаях эмпирическая антибиотикотерапия продолжается до тех пор, пока общее число нейтрофилов не достигнет нормы или не будет определена инфекция, требующая коррекции терапии.

#### Стартовая антибиотикотерапия для пациентов высокого риска

Пациентов высокого риска следует госпитализировать для проведения антибактериальной терапии широкого спектра, эффективной в отношении *P. Aeruginosa* и прочих серьезных возбудителей. В качестве терапии первой линии монотерапия антисинегнойным β-лактамамным антибиотиком, например цефепимом, карбапенемом (имипенем-циластин или меропенем) или пиперациллин-тазобактамом, по эффективности сравнима с комбинированной терапией [11, 12, 20, 21, 60, 63–92].

Недавний мета-анализ продемонстрировал существенное преимущество β-лактаманной монотерапии перед комбинацией β-лактама и аминогликозида. Назначение монотерапии сопровождалось меньшим количеством побочных эффектов и меньшей заболеваемостью,

но выживаемость была аналогичной, таковой при исследовании комбинированной терапии [93]. Большинство центров убедилось в нецелесообразности назначения цефтазидима в качестве эмпирической монотерапии из-за его снижающейся эффективности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и низкой эффективности в отношении грамположительных возбудителей, таких как стрептококки [61, 94–96]. Аминогликозиды не следует назначать в качестве эмпирической монотерапии или при нейтропенической бактериемии, поскольку к данной группе препаратов быстро развивается резистентность.

Цефепим остается приемлемым препаратом для эмпирической монотерапии у пациентов с фебрильной нейтропенией. Хотя в мета-анализе, выполненном Yahav и коллегами [97], на основании 19 рандомизированных клинических исследований с включением пациентов с нейтропенией было установлено повышение 30-дневной смертности, ассоциированной с назначением цефепима в сравнении с другими β-лактамами (степень риска [CP] — 1,41; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,08–1,84). Данная информация вызывает сомнения и споры относительно безопасности препарата. Авторы не смогли предоставить убедительные объяснения такого повышения смертности, и последующий анализ поставил под вопрос качество включенных в мета-анализ исследований [98, 99]. В предыдущих проспективных рандомизированных исследованиях с включением пациентов с фебрильной нейтропенией взаимосвязь смертности и назначения цефепима не была установлена [98]. Несмотря на это, сомнения относительно безопасности цефепима поставили перед управлением по продовольствию и медикаментам (FDA) задачу выполнить хорошо организованный мета-анализ на основе расширенной базы данных исследований с использованием цефепима у пациентов с фебрильной нейтропенией и включением не использованных ранее мета-анализов [336]. Мета-анализ FDA, который включал исследование препарата и исследования, направленные на определения факторов риска смертности, не выявил значимого повышения смертности при использовании цефепима (CP — 1,20; 95% ДИ — 0,82–1,76). Таким образом, комиссия рассматривает цефепим как надежный препарат для антибиотикотерапии первой линии у пациентов с нейтропенией.

Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией все чаще вызывают антибиотикорезистентные грамотрицательные микроорганизмы. Гены, кодирующие β-лактамазы широкого спектра, обуславливают широкую антибиотикорезистентность данных микроорганизмов, в первую очередь, штаммов *Klebsiella* и *E. coli* [11, 12]. Организмы, образующие карбапенемазы, включая штаммы *Klebsiella* и *E. coli*, могут быть рефрактерными к имипенему и меропенему [13]. Организмы, продуцирующие карбапенемазы, резистентны ко всем β-лактамам антибиотикам, поэтому для лечения вызванных ими инфекций может потребоваться колистин или тигециклин [100, 101]. Для выявления таких микроорганизмов необходима тщательная интерпретация больничных и индивидуальных антибиотикограмм.

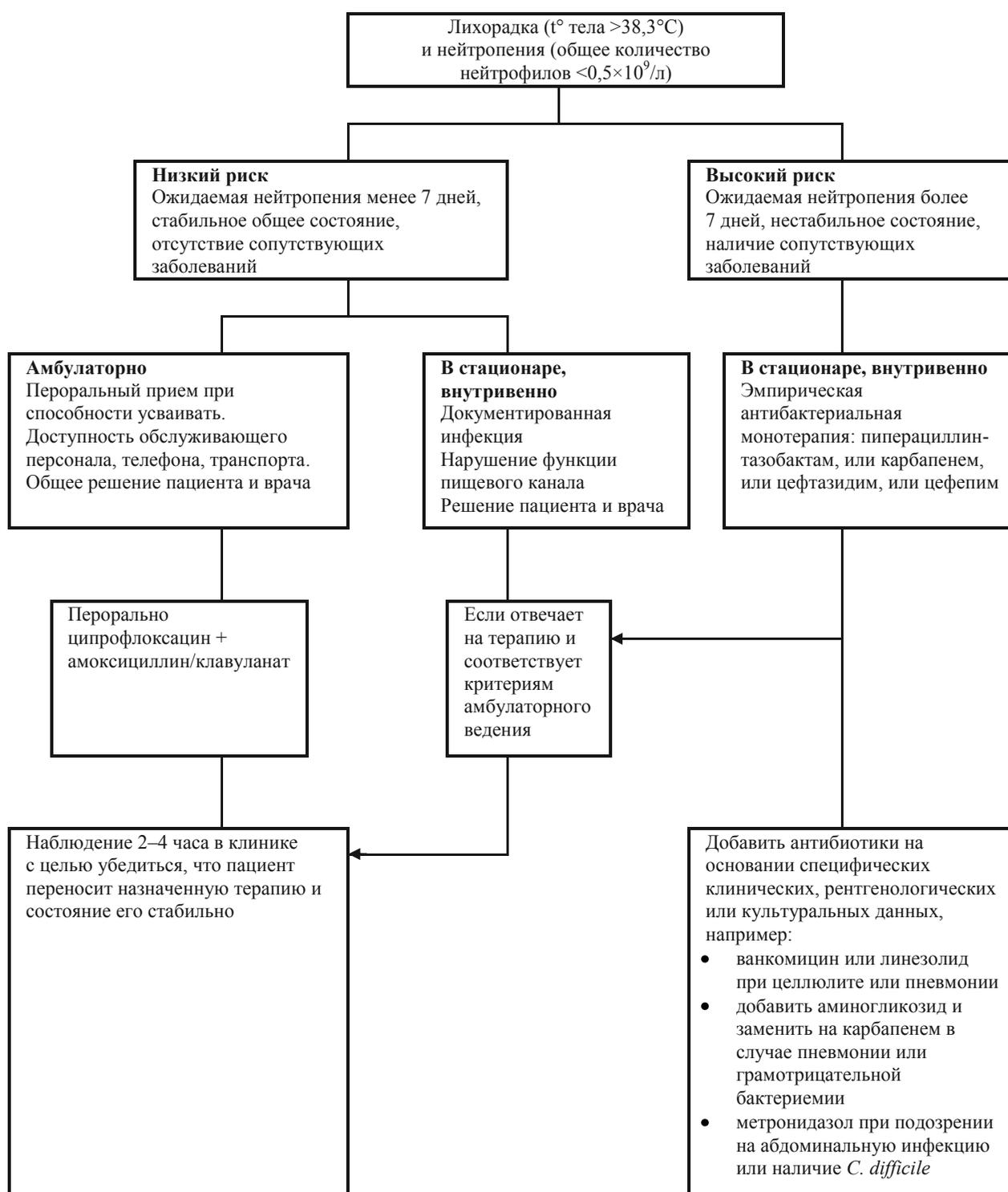


Рис. 1. Стартовая терапия лихорадки и нейтропении

Ванкомицин не является стандартом при назначении эмпирической терапии лихорадки и нейтропении. Несмотря на преобладание грамположительной микрофлоры в этиологии нейтропенической лихорадки, рандомизированные исследования, в которых сравнивались эмпирические схемы терапии с назначением ванкомицина и без него, не выявили значимых различий в продолжительности лихорадки или общей смертности [60, 62, 93, 102, 103]. Коагулазонегативные стафилококки, которые наиболее часто бывают причиной бактериемии у пациентов

с фебрильной лихорадкой, являются слабыми возбудителями и редко приводят к резкому ухудшению состояния, поэтому чаще всего нет острой необходимости применять при подобных инфекциях ванкомицин во время лихорадки [51]. Одноразовое выявление коагулазонегативного стафилококка в культуре крови не учитывается и объясняется как внешнее загрязнение при условии, что при втором посеве крови результаты выявления негативные. Основной причиной умеренного использования ванкомицина является эпидемиологическая связь между чрезмерным

его использованием и развитием резистентности у штаммов *Enterococcus* и *S. Aureus* [14, 60, 104, 105]. Хотя при некоторых обстоятельствах необходимо добавление ванкомицина (или другого антибиотика с основным спектром действия в отношении грамположительных организмов) к стартовой антибактериальной терапии фебрильной лихорадки (табл. 4). Следует заметить, что мототерапия цефепимом, карбапенемами и пиперацилином-тазобактамом высокоэффективна в отношении зеленыящего стрептококка и считается адекватным назначением у пациентов со стоматитом, предупреждая необходимость назначения ванкомицина [106].

Если ванкомицин или иной, активный в отношении грамположительных микроорганизмов препарат добавлен по каким-либо причинам к стартовой терапии, его следует отменить в течение 2–3 дней после окончания выделения из организма целевого возбудителя. Аналогично ванкомицину, не доказана роль в эмпирической антибиотикотерапии таких препаратов, как линезолид, хинупристин-далфопристин, тигециклин, телеванцин или даптомицин. Побочные эффекты использования данных препаратов включают появление линезолид-резистентных штаммов энтерококка, супрессия костного мозга линезолидом и значительные артралгии при приеме квинопристина-далфопристина [107–109]. Соответственно, данные препараты следует использовать только для целевой терапии специфических возбудителей или для эмпирической терапии у реципиентов костного мозга с лихорадкой, у которых высевается VRE [15].

В связи с широким распространением MRSA в лечебных учреждениях и общественных местах комиссия признает, что это может служить эпидемиологическим обоснованием включения ванкомицина в схемы эмпирической терапии. Тяжелые инфекции, вызванные *S. aureus*, чаще прогрессируют до септического шока, нежели инфекции, вызванные коагулазонегативным стрептококком [62]. Вероятно улучшение исхода у пациентов с нейтропенией и наличием MRSA-инфекции (особенно при гемодинамической нестабильности и выделении грамположительных кокков из крови) при раннем назначении ванкомицина в составе стартовой эмпирической терапии.

Несмотря на это, ванкомицин или прочий антибиотик со схожим спектром действия не одобрен в качестве обязательного компонента стартовой терапии.

Бактериemia, вызванная зеленыящим стрептококком, резистентным к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и фторхинолонам, может прогрессировать до степени шока и респираторного дистресс-синдрома взрослых [110, 111]. Факторами риска развития стрептококковой бактериемии при наличии нейтропении являются: воспаление слизистой оболочки пищевого канала, прием цефтазидима и профилактический прием ципрофлоксацина или левофлоксацина [112]. От 10 до 25% зеленыящих стрептококков являются пенициллин-резистентными, и большая часть проявляет сниженную чувствительность к фторхинолонам [93, 113]. Раннее назначение ванкомицина снижает показатель смертности [94]. Пневмококки также могут вызывать fulminantное течение инфекционного процесса при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения; возможно верным решением будет добавление ванкомицина к схеме

лечения до того, как будет получена антибиотикограмма с определением чувствительности, и тем самым будет скорректирована антибиотикотерапия. *Stomatococcus mucilaginosus* — также потенциально вирулентный, но редко выявляемый в крови пациентов с нейтропенией возбудитель [114–116]. Присутствующая в крови VRE-инфекция трудно поддается лечению в специализированном отделении, особенно у пациентов с лейкоемией и реципиентов костного мозга, и является независимым фактором риска смертельного исхода [64, 96, 97, 117–119]. Наличие VRE-инфекции является важным фактором риска последующих инвазивных заболеваний [15]. Локальные и даже индивидуальные случаи выявления данной инфекции и ее резистентности следует учитывать при выборе начальной схемы антимикробной терапии у пациентов в конкретном учреждении [112].

Как сообщалось ранее, монотерапия ципрофлоксацином не является адекватной терапией для пациентов с фебрильной нейтропенией, поскольку данный препарат малоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно зеленыящих стрептококков [12, 21, 120, 122]. Хотя в комбинации с ванкомицином или клиндамицином — это допустимая терапия для пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы антибиотиков [66]. Двойное назначение  $\beta$ -лактамов антибиотиков не оправдано из-за высокой стоимости и значительной токсичности против ожидаемого эффекта [123, 124].

#### *Стартовая антибиотикотерапия для пациентов низкого риска*

Пациенты, отобранные в группу низкого риска возникновения осложнений в период нейтропении, в качестве стартовой терапии могут принимать антибиотик широкого спектра действия перорально [2, 22–34, 42, 43, 45, 104]. Пероральная антибактериальная терапия может быть назначена только тем пациентам, которые полностью соответствуют критериям низкого риска, описанным выше [42, 44, 45]. В двух больших плацебо-контролируемых исследованиях исход у группы пациентов низкого риска, которые в качестве эмпирической терапии принимали перорально ципрофлоксацин и амоксициллин-клавуланат, был аналогичен пациентам, получавшим внутривенную терапию. Поскольку все пациенты проходили лечение в стационаре, комиссия рассматривает возможность амбулаторного лечения [23, 26].

Поскольку ципрофлоксацин оказывает слабое действие на грамположительные микроорганизмы, его не следует назначать в виде монотерапии [12, 21, 114, 120, 122]. Левофлоксацин более активен в отношении грамположительных микроорганизмов, но проявляет меньшую антисинегноидную активность в сравнении с ципрофлоксацином, поэтому может рассматриваться как приемлемый антибиотик для пероральной эмпирической терапии у пациентов низкого риска [125]. Недавнее исследование подтвердило, что практикующие онкологи часто назначают левофлоксацин в качестве монотерапии у пациентов низкого риска с фебрильной лихорадкой. Хотя исследование, направленное на определение эффективности данной терапии, не проводилось [125]. Суточная доза левофлоксацина 500 мг не достаточна для проявления антисинегноидного действия препарата. Для достижения данного эффекта

необходимо назначение левофлоксацина в дозе 750 мг в сутки, чем достигаются более высокие бактерицидные концентрации препарата [126–128]. В настоящее время недостаточно данных для качественного выделения левофлоксацина или другого антибиотика группы фторхинолонов. Несмотря на явные преимущества пероральной терапии, такие как меньшая стоимость, отсутствие необходимости венозного доступа, сниженная токсичность и улучшенная переносимость [35], в некоторых исследованиях изучалась возможность исключительно амбулаторного ведения пациентов. В большинстве исследований пациенты находились под наблюдением в стационаре в течение первых 24 часов после назначения эмпирической антибиотикотерапии, но в нескольких исследованиях сообщается о случаях выписки через 6 часов после приема первой дозы антибиотика [36–37]. Амбулаторное лечение с пероральным или внутривенным курсом антибиотика может быть рассмотрено после короткого периода нахождения в стационаре, в течение которого состояние пациента клинически стабильно, определен низкий риск возможных осложнений, обеспечена поддержка семьи и подтверждены данные первичных посевов [42, 45, 66]. В серии исследований амбулаторная пероральная антибиотикотерапия признана успешной у 80% пациентов низкого риска с фебрильной нейтропенией, а 20% пациентов нуждались в повторной госпитализации, в основном — по причине персистирующей лихорадки. К факторам, располагающим к повторной госпитализации, относятся: возраст более 70 лет, II степень воспаления слизистой оболочки, ухудшение функционального статуса и общее количество нейтрофилов менее 100 кл/мм<sup>3</sup> в начале лихорадки [66].

При назначении амбулаторного лечения необходимо обеспечить соответствующее строгое наблюдение и досягаемость необходимой неотложной помощи 24 часа в сутки, 7 дней в неделю. Желательно, чтобы пациент, почувствовав ухудшение состояния, мог добраться до ближайшей локальной клиники в течение часа. В случае повторной лихорадки или при наличии новых признаков инфекции необходима повторная госпитализация и назначение внутривенного курса эмпирической антибиотикотерапии широкого спектра действия. Многим пациентам амбулаторное ведение не рекомендовано по практическим соображениям, таким как дальность расположения стационара, отсутствие компетентного персонала и транспорта. Оптимальными кандидатами для амбулаторного лечения являются пациенты с постоянным ростом числа нейтрофилов. Если больному проводилась профилактика фторхинолонами, данную группу препаратов нельзя использовать в качестве стартовой эмпирической терапии у данного пациента. В данном случае при появлении лихорадки в период нейтропении необходимо назначить β-лактамный антибиотик.

#### **IV. Когда следует корректировать антибиотикотерапию при лечении лихорадки и нейтропении?**

15. Стартовая антибиотикотерапия корректируется исходя из данных клинических и микробиологических анализов (A-II).

16. Необъяснимая персистирующая лихорадка у пациента, состояние которого по остальным показателям

стабильно, редко требует коррекции стартовой антибиотикотерапии. При выявлении возбудителя, антибиотикотерапия должна быть скорректирована соответствующим образом (A-I).

17. Для лечения клинически или микробиологически подтвержденных инфекций следует выбирать антибиотики узкого спектра действия с учетом вида микроорганизмов и их чувствительности (A-I).

18. При назначении ванкомицина или другого антибиотика в качестве стартовой терапии грамположительной инфекции он может быть отменен через двое суток, если отсутствуют доказательства наличия грамположительной микрофлоры (A-II).

19. Пациентам, у которых сохраняются симптомы гемодинамической нестабильности, следует расширить стартовую антибиотикотерапию путем назначения антибактериальных препаратов, эффективных в отношении резистентной грамположительной, грамотрицательной, анаэробной флоры и грибков (A-III).

20. У группы пациентов низкого риска антибиотикотерапия, начатая в стационаре, может быть упрощена, если состояние их клинически стабильно (A-I).

20.1. Смена внутривенного пути введения на пероральный возможна, если состояние пациента стабильное и абсорбция в пищевом канале достаточная.

20.2. Госпитализированные пациенты, которые соответствуют критериям группы низкого риска, могут быть переведены на амбулаторное лечение с пероральным или внутривенным введением антибиотиков при условии, что сохраняется адекватный контроль их состояния (B-III). В случае персистенции лихорадки или повторного ее появления в течение 48 часов при амбулаторном лечении рекомендована повторная госпитализация и проведение терапии, соответствующей группе высокого риска (A-III).

21. Эмпирическая противогрибковая терапия рекомендована пациентам высокого риска, у которых лихорадка сохраняется на протяжении 4–7 дней, при условии назначения антибиотиков широкого спектра действия, и отсутствия выделения возбудителя.

#### *Доказательная база*

Как только начата эмпирическая терапия, необходимо постоянно следить за изменениями в клиническом состоянии больных, развитием побочных эффектов, присоединением вторичной инфекции и развитием антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Это подразумевает ежедневный осмотр врачом, обследование по органам и системам для выявления новых симптомов заболевания, взятие посевов из возможных очагов инфекции и/или визуализация с помощью инструментальных методов.

У пациентов с гематологической патологией, включая трансплантацию костного мозга, средняя продолжительность эмпирической антибиотикотерапии до момента снижения температуры тела составляет около 5 дней [63, 129, 130], в то время как у пациентов низкого риска с солидными опухолями снижение температуры тела отмечается в среднем на 2-й день [35]. Следует учитывать это при обследовании пациентов, у которых сохраняется повышенная температура тела после начала антибиотикотерапии. Персистирующая лихорадка при отсутствии других симптомов и стабильном общем состоянии редко

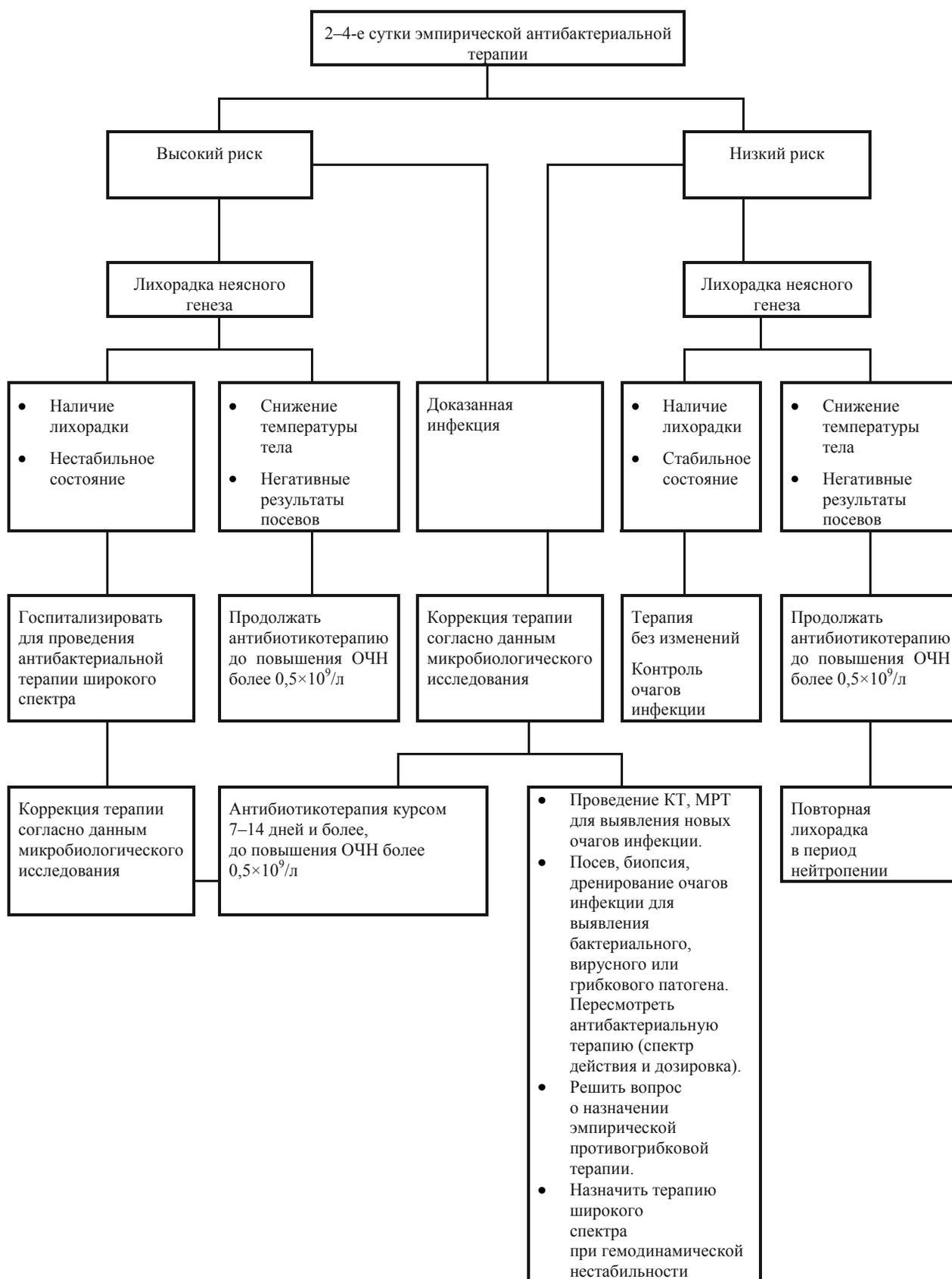


Рис. 2. Контроль эмпирической антибактериальной терапии на 2–4-е сутки

является показанием к смене антибиотиков. Назначение дополнительных антибиотиков или изменения начального режима должны основываться на клинических изменениях состояния пациента или результатах бактериологического исследования и в меньшей степени — на изменениях

лихорадки. Существенные изменения антибактериального режима при наличии нейтропении должны приниматься на основании категории риска пациента (высокий или низкий), источника инфекции и клинического ответа организма на проводимую терапию. Рисунок 2 отражает

алгоритм ведения пациентов в течение первых 2–4 дней после назначения стартовой антибиотикотерапии. Основная коррекция стартовой терапии проводится именно в этот период.

#### *Лихорадка неясного генеза*

Пациенты с лихорадкой неясной этиологии, у которых назначенная эмпирическая терапия эффективна, могут продолжать ее до восстановления общего числа нейтрофилов более 500 кл/мм<sup>3</sup>. Пациенты, которым изначально назначена внутривенная терапия и которые на данный момент соответствуют критериям низкого риска (табл. 3), могут быть переведены на пероральный прием комбинированной антибактериальной терапии. Как сообщалось выше (раздел III), перед переводом под амбулаторное наблюдение необходимо выяснить, как долго данный больной должен наблюдаться в отделении, безопасность и соответствие домашней обстановки потребностям больного, частоту и структуру плановых обследований в лечебном учреждении, показания к повторной госпитализации.

Персистирующая лихорадка при гемодинамической стабильности и отсутствии других симптомов не является показанием к смене антибактериальной терапии. Нет доказанных преимуществ эмпирического назначения ванкомицина в случае персистирующей или рецидивирующей лихорадки и нейтропении. В рандомизированном проспективном исследовании назначение ванкомицина в дополнение к стартовой терапии пиперациллином-тазобактамом через 60–72 часа при персистирующей лихорадке не выявило значимых различий во времени «снижения температуры» по сравнению с плацебо [131]. Соответственно, эффективные схемы монотерапии цефепимом или карбапенемами также не требуют назначения ванкомицина, поэтому такая практика не приветствуется. Если ванкомицин был включен в стартовую схему антибиотикотерапии, его следует отменить, если при инкубации культур из крови в течение 48 часов нет данных относительно роста патологической грамположительной микрофлоры [132]. Также не рекомендуется изменение схем антибиотикотерапии или добавление аминогликозидов за исключением необходимости расширения спектра действия по клиническим или микробиологическим показаниям. Важное исключение, как сообщалось выше, составляют пациенты низкого риска, которые получали эмпирическую пероральную или внутривенную терапию. Если в течение 48 часов они не отвечают на стартовую терапию соответствующим улучшением состояния и снижением температуры тела, необходима повторная госпитализация, обследование и назначение внутривенной антибактериальной терапии широкого спектра.

Повторно возникшая или персистирующая более 3 дней лихорадка на фоне приема эмпирической антибактериальной терапии свидетельствует о необходимости поиска иного очага инфекции с повторным забором крови для бактериологического исследования и проведением комплекса диагностических мероприятий, соответствующих основным симптомам. Нередко происходит активизация таких инфекционных процессов, как диарея, вызванная *C. difficile*, и катетер-ассоциированная

бактериемия. Данный тип диареи диагностируется путем выявления в стуле токсина *C. difficile*, используя доступные тесты, включающие иммуноферментный анализ или двухэтапное выявление антигенов *C. difficile* и токсинов. Прочие исследования, такие как подсчет числа лейкоцитов в стуле, выделение культуры бактерий, тест на паразиты и яйца глистов, не являются обязательными для госпитализированных пациентов. Возможно эмпирическое назначение перорального ванкомицина или метронидазола у пациентов с диареей или спастической абдоминальной болью при подозрении на инфекцию *C. difficile* до момента получения результатов анализов [133]. У пациентов с рецидивирующей нейтропенической лихорадкой и абдоминальной болью или диареей возможно выполнение компьютерной томографии брюшной полости с целью исключения нейтропенического энтероколита [134, 135]. У пациентов высокого риска рекомендовано выполнение компьютерной томографии синусов и грудной кленки с целью исключения латентной грибковой инфекции (раздел VIII). Возможными причинами повторной или персистирующей лихорадки также могут быть неинфекционные процессы, такие как прием специфических лекарственных препаратов, тромбоз, непосредственно онкологический процесс или резорбция крупных гематом. Во многих случаях не удается установить причину лихорадки, но температура тела снижается, когда общее число нейтрофилов достигает 500 кл/мм<sup>3</sup> и более.

У гемодинамически нестабильных пациентов с персистирующей лихорадкой неясной этиологии следует расширить схему антибактериальной терапии путем назначения препаратов, эффективных в отношении резистентных грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и анаэробов. Это достигается путем замены назначенного цефалоспорины на антисинегнойный карбапенем, например, имипенем или меропенем, и пробным назначением аминогликозида, ципрофлоксацина или азтреонама в комбинации с ванкомицином. Назначение флуконазола или более нового противогрибкового препарата (если флуконазол принимался ранее для профилактики) целесообразно у пациентов с развитием системного воспалительного ответа на фоне нейтропении.

Пациентам группы высокого риска с персистирующей или повторной лихорадкой на фоне 5–7 дней приема антибиотиков широкого спектра и ожидаемой продолжительностью нейтропении более 10 дней показано назначение противогрибковой терапии. Подробное рассмотрение данных рекомендаций приведено в разделе VIII.

#### *Доказанная инфекция*

Любые изменения в начальной схеме антибиотикотерапии должны основываться на клиническом или микробиологическом подтверждении инфекции. Коррекция терапии основывается на типе выявленного или предполагаемого (в случае невозможности выявления) возбудителя, данных антибактериальной чувствительности, включая локальную чувствительность и тенденцию к резистентности. Коррекция терапии в зависимости от выявленной специфической инфекции



описана ниже с оговоркой, что основным фактором при принятии окончательного решения являются данные о локальной чувствительности микроорганизмов. Для начальной терапии бактериемии, вызванной грам-отрицательными микроорганизмами, у пациентов с нейтропенией может использоваться схема комбинации  $\beta$ -лактамаз или карбапенема с аминогликозидами или фторхинолонами, чем достигается покрытие широкого спектра возможных полирезистентных организмов в самом начале лечения [136, 137]. Недавнее исследование показало, что задержка назначения адекватной терапии бактериемии, вызванной *P. Aeruginosa*, более чем на 2 дня сопровождается двукратным повышением летальности у пациентов с отсутствием нейтропении [138]. При условии, что состояние пациента стабильно и определена чувствительность возбудителей *in vitro*, антибактериальная терапия может сводиться к монотерапии  $\beta$ -лактамым антибиотиком, который эффективен в отношении большинства микроорганизмов, выделяемых у пациентов с нейтропенией [20, 21, 68, 69, 74–92, 139, 140].

Пневмонию у пациентов с нейтропенией следует лечить как внутрибольничную инфекцию, согласно новым рекомендациям Американского торакального общества [141].

Пациенты с иммуносупрессией и те, которые получали антибиотики или находились в стационаре за последние 90 дней, относятся к группе высокого риска развития пневмонии, вызванной полирезистентными микроорганизмами. В качестве начальной терапии широкого спектра у этих пациентов рекомендована схема комбинации  $\beta$ -лактамаз или карбапенема с аминогликозидами или антисинегнойными фторхинолонами. При тяжелом течении пневмонии, что подтверждается наличием гипоксии или обширных инфильтратов в легких, при подозрении на наличие MRSA-инфекции показано назначение ванкомицина или линезолида в дополнение к стартовой терапии. Данная тройная комбинация эффективна в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая штаммы *Legionella*, резистентные грамотрицательные возбудители и MRSA. Следует подчеркнуть, что решение относительно назначения антибиотиков для лечения пневмонии у конкретного пациента всегда принимается индивидуально, с учетом исходной иммуносупрессии и данных о локальной антибиотикорезистентности. Назначение несоответствующей схемы антибиотикотерапии при лечении нозокомиальной пневмонии является основным фактором риска повышенной смертности и увеличения времени пребывания в стационаре [142]. Если позволяют возможности, для диагностики пневмонии следует использовать бронхоальвеолярный лаваж и биопсию. Коррекция эмпирической антибактериальной терапии производится в зависимости от чувствительности выделенных микроорганизмов и наличия клинического улучшения [141]. В терапии пациентов, у которых из крови выделены грамположительные микроорганизмы или имеются данные о наличии инфекции кожи и мягких тканей, рекомендовано раннее добавление ванкомицина (или линезолида, или даптомицина) к начальной схеме лечения до момента получения результатов

чувствительности выделенных микроорганизмов. Линезолид может вызвать супрессию костного мозга и, таким образом, отсрочить восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов, особенно в случае длительного приема (более 14 дней) [143, 144]. У пациентов, получающих даптомицин, возможно повышение уровня креатинкиназы.

Назначенная терапия должна покрывать все возможные специфические места локализации инфекции соответственно выделенным или потенциальным возбудителям. Язвенное поражение ротовой полости или эзофагит могут быть симптомами наличия герпесвирусной инфекции, кандидоза у пациентов высокого риска. Поэтому целесообразно эмпирическое назначение ацикловира, флуконазола или другого противогрибкового препарата. Диагностическая эндоскопия редко вызывает бактериемию [145], но следует избегать данной процедуры у пациентов с нейтропенией и тромбоцитопенией, поскольку риск перфорации и кровотечения — высокий [146]. Процедура может быть выполнена после восстановления числа нейтрофилов и тромбоцитов, если к тому времени сохраняются показания. Нейтропенический энтероколит, или тифлит, обычно проявляется эпизодом острой абдоминальной боли с типичной локализацией в нижнеправом квадранте. Для более точной диагностики необходимо выполнение компьютерной томографии [147]. Пациенты с диагностированным нейтропеническим энтероколитом должны принимать мощную антибактериальную терапию широкого спектра, хотя оптимальная схема не установлена. Анаэробы и грам-отрицательные микроорганизмы являются основными возбудителями нейтропенического энтероколита, поэтому адекватным назначением может быть монотерапия пиперациллином-тазобактамом или карбапенемами либо комбинацией цефалоспорины с антисинегнойной активностью и метронидазола. Недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать рутинное назначения ванкомицина и противогрибковых препаратов [146]. Пациенты должны быть осмотрены хирургом для исключения необходимости резекции кишки в случае неконтролируемого сепсиса, кровотечения и ишемии.

#### V. Продолжительность антибиотикотерапии

22. У пациентов с клинически и микробиологически доказанной инфекцией продолжительность антибиотикотерапии определяется видом микроорганизма и локализацией инфекционного процесса. Антибиотикотерапию следует продолжать весь период нейтропении, пока общее число нейтрофилов не достигнет  $500 \text{ кл/мм}^3$ , а при необходимости — дольше (B-III).

23. У пациентов с лихорадкой без явных причин стартовую терапию следует продолжать до появления четких признаков восстановления костного мозга. Стандартным критерием является увеличение числа нейтрофилов более  $500 \text{ кл/мм}^3$  (B-II).

24. Если по окончании курса антибиотикотерапии симптомы документированной инфекции разрешились, но сохраняется нейтропения, пациенты могут принимать пероральные фторхинолоны в качестве профилактики до полного восстановления костного мозга.

### Доказательная база

Традиционный подход относительно продолжительности антибактериальной терапии у пациентов с лихорадкой неясного генеза состоит в продолжении терапии до двух дней после момента снижения температуры тела и достижения числа нейтрофилов значения  $500 \text{ кл/мм}^3$  и более со стойкой тенденцией к росту. Годы практического опыта доказали, что данный подход — эффективный и безопасный. Он основывается на принципе, что, несмотря на необходимость антибактериальной терапии, при наличии скрытой инфекции для полной защиты пациента необходимо восстановление нормального числа эффекторных клеток. К факторам, под влиянием которых данный подход может меняться, относятся ожидаемая продолжительность нейтропении, скорость и надежность восстановления числа нейтрофилов.

Решение об отмене антибактериальной терапии принимается на основании показателей восстановления костного мозга. На скорость восстановления гематологических показателей влияет прием колониестимулирующих факторов (КСФ) и общее состояние пациента.

### Доказанная инфекция

В случае доказанной инфекции продолжительность антибактериальной терапии должна быть достаточной для полной эрадикации выделенного возбудителя. Для большинства инфекций, вызывающих бактериемию, пневмонию и инфекций мягких тканей достаточно 10–14 дней соответствующей антибактериальной терапии. Возможен продленный курс до разрешения нейтропенической лихорадки. В случае разрешения лихорадки может быть назначен антибиотик узкого спектра действия для лечения специфической инфекции. При отсутствии серьезных нарушений функции пищевого канала (тошнота, рвота, диарея, синдром мальабсорбции, ограниченный пероральный прием) возможно назначение перорального приема антибиотиков до завершения полного курса терапии. Несколько проведенных исследований подтвердили, что если по завершению курса антибактериальной терапии у пациента сохраняется нейтропения без лихорадки, профилактическое назначение фторхинолонов безопасно [67].

### Лихорадка неясного генеза у пациентов низкого риска

Стандартным подходом для пациентов низкого риска без наличия доказанной инфекции является продолжение антибактериальной терапии полного разрешения лихорадки и нейтропении. У пациентов, которым была назначена внутривенная антибактериальная терапия, но возможно назначение перорального приема комбинации ципрофлоксацина и амоксициллина-клавуланата, при условии, что у них отсутствует лихорадка после 3 дней терапии, состояние их клинически стабильно, отсутствуют явные признаки инфекции и результаты выделения культуры отрицательные [148].

В ряде исследований, преимущественно с участием педиатрических пациентов, были предложены альтернативные критерии отмены антибактериальной терапии: негативные посевы культур крови в течение 48 часов и отсутствие лихорадки на протяжении 24 часов. При этом

достижение восстановления числа нейтрофилов более  $500 \text{ кл/мм}^3$  не является обязательным [25, 65, 149, 150].

Такие показатели, как ежедневное увеличение абсолютного числа фагоцитов (молодых и зрелых форм нейтрофилов), абсолютного числа моноцитов количества ретикулоцитов, могут быть предвестниками разрешения нейтропении [22, 25, 27, 31, 104, 151, 152]. Обычно эти показатели являются основными критериями восстановления костного мозга, так как определяются за несколько дней до восстановления числа нейтрофилов более  $500 \text{ кл/мм}^3$ . У пациентов, которые профилактически получают КСФ, можно ожидать ежедневное повышение числа нейтрофилов. Таким образом, у пациентов низкого риска, у которых температура тела снизилась на 3-й день после начала приема антибактериальной терапии широкого спектра, возможна ее отмена до момента восстановления числа нейтрофилов более  $500 \text{ кл/мм}^3$ , при условии, что присутствуют явные признаки восстановления костного мозга.

### Лихорадка неясного генеза у пациентов высокого риска

Ранняя отмена антибиотиков у пациентов высокого риска при наличии лихорадки и нейтропении противопоказана. В таких случаях врач должен продолжить поиск возможного очага инфекции, провести коррекцию антибактериальной терапии на основании клинического и микробиологического исследования и назначить противогрибковую терапию эмпирически или на основании проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки на предмет грибковой инвазии. Некоторые исследования показали, что у пациентов с сохраняющейся депрессией костного мозга присутствует высокий риск рецидива лихорадки и сепсиса [153, 154]. Таким образом, пациентам с персистирующей глубокой миелосупрессией и не выявленным очагом инфекции следует продолжать антибактериальную терапию до полного восстановления костного мозга. Некоторые эксперты считают, что при отсутствии лихорадки у пациентов в течение 4–5 дней антибактериальная терапия широкого спектра может быть заменена профилактикой фторхинолонами на весь период течения нейтропении [155]. У пациентов с ожидаемым восстановлением костного мозга и отсутствием лихорадки разумной альтернативой продленной госпитализации может быть перевод на амбулаторное наблюдение с пероральным или внутривенным приемом антибиотиков и ежедневным осмотром. Несмотря на то, что данная практика применяется в нескольких центрах, на сегодняшний день отсутствуют данные исследований, подтверждающие ее безопасность и эффективность.

### VI. Когда и какими препаратами следует проводить антибиотикопрофилактику?

25. Антибиотикопрофилактику следует проводить у пациентов с ожидаемым длительным периодом тяжелой нейтропении (общее число нейтрофилов  $<100 \text{ кл/мм}^3$  более 7 дней) (В-I). Левофлоксацин и ципрофлоксацин являются препаратами выбора, хотя левофлоксацин предпочтительнее для лечения стоматита, вызванного инвазией *Str. viridians*. Рекомендовано регулярное определение

чувствительности грамотрицательной микрофлоры к фторхинолонам (А-II).

26. Не рекомендовано назначение антибиотика, активного в отношении грамположительной микрофлоры в дополнение к терапии фторхинолонами (А-I).

27. Рутинная антибиотикопрофилактика не рекомендована у пациентов группы низкого риска с ожидаемым периодом нейтропении менее 7 дней (А-III).

#### Доказательная база

Начиная с 1980-х годов, результаты многих исследований констатируют уменьшение частоты фебрильных эпизодов у пациентов, получающих антибиотикопрофилактику в ранний период нейтропении [156, 157]. Наибольший доказательный опыт имеется в отношении фторхинолоновой профилактики [158–163], при которой зарегистрировано уменьшение количества фебрильных эпизодов, случаев выявления инфекции, бактериемии, обусловленной грамположительными и грамотрицательными бактериями [158–163]. Несмотря на это, до настоящего времени данные исследований не продемонстрировали увеличение выживаемости при использовании антибиотикопрофилактики. Поэтому в связи с опасениями относительно развития антибиотикоустойчивых микроорганизмов и побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков, профилактика не рекомендована для рутинного использования [164–167].

Предыдущие руководства Американского общества инфекционных болезней [1], Центра по контролю и предотвращению заболеваний и Американского сообщества крови и трансплантации костного мозга [168], так же как и руководства профессиональных сообществ Японии [169], Чили [170] и Германии [171], не рекомендуют рутинное назначение антибиотикопрофилактики при нейтропенической лихорадке. В противоположность этому, в руководствах NCCN и обновленных руководствах ASBMT [172, 337] даны квалифицированные рекомендации о возможности назначения антибиотикопрофилактики у пациентов с ожидаемой продолжительной тяжелой нейтропенией (общее число нейтрофилов — менее 100 кл/мм<sup>3</sup> более 7 дней) [337]. При этом, учитывая несколько последних публикаций, фторхинолонам отведена незначительная роль у пациентов высокого риска [161, 173–175]. В мета-анализе, включающем 17 плацебо-контролируемых и неконтролируемых исследований, было продемонстрировано относительное снижение риска инфекционно-обусловленной и общей смертности на 48% и 65% соответственно среди пациентов, получающих фторхинолоны [161], в частности, ципрофлоксацин (RR — 0,32; 95% CI — 0,13–0,82) [175]. Это преимущество в выживаемости не было продемонстрировано в предыдущих мета-анализах [158–160, 162, 163]. Большинство пациентов, включенных в эти исследования, имели гематологические опухоли или были реципиентами костного мозга, с продолжительностью нейтропении более 7 дней, что позволяло отнести их к категории высокого риска возникновения инфекции.

Viscaneve в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принимали участие пациенты с ожидаемой

нейтропенией менее 1000 кл/мм<sup>3</sup>, длительностью более 7 дней, обнаружил, что профилактика левофлоксацином значительно снижает количество эпизодов лихорадки и число документированных инфекций, в большей степени — при грамотрицательных инфекциях. Это исследование в сочетании с данными мета-анализа, которые демонстрируют преимущество в выживании [161], дает основание утверждать, что профилактика левофлоксацином у онкологических пациентов с ожидаемой тяжелой нейтропенией длительностью более 7 дней имеет большое значение. Реципиенты аллогенного костного мозга и пациенты, получающие индукционную терапию острой лейкемии, составляют основную часть группы высокого риска. Однако по причине гетерогенности групп пациентов, которые принимали участие в исследованиях, остаются некоторые противоречия относительно того, каким пациентам показана антибиотикопрофилактика левофлоксацином. К примеру, в исследовании Viscaneve и коллег [173] не принимали участие реципиенты аллогенного костного мозга, хотя преимущество было продемонстрировано у групп пациентов со сходными значениями нейтропении. Более того, несмотря на то, что ожидаемая продолжительность нейтропении у реципиентов костного мозга составляет более 7 дней, риск серьезных инфекций у них ниже. Соответственно, большинство экспертов не рекомендуют антибактериальную профилактику фторхинолонами у реципиентов костного мозга с наличием нейтропении. Некоторые клиницисты не поддерживают использование фторхинолонов с целью профилактики у детей, поскольку исследования выявили мышечно-скелетную токсичность данных препаратов у животных. Большие исследования по использованию фторхинолонов у детей, не страдающих онкологическими заболеваниями, не выявили существенных проблем, хотя в сравнении с другими антибиотиками данная группа обладает большим количеством побочных реакций относительно костно-мышечного аппарата [176–178]. Качественные клинические исследования не определили значение риска-преимущества фторхинолоновой профилактики у детей, но разумно использовать данную группу препаратов в случаях высокого риска, таких как трансплантация аллогенного костного мозга и индукционная терапия острой лейкемии. Второе значительное рандомизированное исследование применения профилактики левофлоксацином включало только пациентов группы низкого риска с солидными опухолями и лимфомами и выявило снижение количества фебрильных эпизодов на 33% во время химиотерапии с профилактикой, но не выявило различий в числе документированных инфекций. [174]. Учитывая низкий уровень лихорадки в группе плацебо, это позволит предотвратить единичный эпизод лихорадки у 71% пациентов, принимающих химиотерапию, и не повлияет на общую смертность [164]. Таким образом, рутинная антибиотикопрофилактика фторхинолонами у пациентов низкого риска не рекомендована.

Серьезную озабоченность вызывает появление потенциально устойчивых к фторхинолонам микроорганизмов в связи с применением антибиотикопрофилактики [179–185]. Широкое применение фторхинолонов у пациентов

онкологического профиля способствовало появлению инфекций, вызванных фторхинолон-резистентной *E. coli* и *C. difficile*-ассоциированных энтероколитов [186, 187], хотя последний мета-анализ не выявил связи [161, 175]. Отдельные центры сообщили о появлении резистентности, связанной с широким использованием фторхинолонов [175, 179, 181, 183]. В двух центрах прекращение использования фторхинолонов с целью профилактики среди пациентов с гематологическими опухолями привело к значительному снижению резистентности микроорганизмов без существенного влияния на инфекционную заболеваемость [181, 183]. Однако в одной публикации сообщается, что прекращение фторхинолоновой профилактики в отделении высокого риска может привести к повышению заболеваемости. Поскольку у пациентов, которые получают профилактику фторхинолонами, высеваются стафилококки и микроаэрофильные зеленящие стрептококки, некоторые авторы рекомендуют добавление к схеме профилактики антибиотик, эффективный в отношении грамположительных микроорганизмов [159]. Комбинация фторхинолона и антибиотика с грамположительным спектром действия, включая пенициллины, рифампицин и макролиды, может снизить частоту инфекционных осложнений, вызванных стафилококками и стрептококками, равно как снизить частоту нейтропенической лихорадки, но не влияет на инфекционно-обусловленную летальность [159, 160]. Повышение частоты нарушений со стороны пищевого канала и стойкое внедрение грамположительных микроорганизмов, ограничивают применение данного подхода [159, 160, 188].

Вопрос о начале и окончании антибактериальной профилактики систематически не изучался. Значительная часть клиницистов начинают антибиотикопрофилактику с первым днем цитотоксической терапии или на следующий день после введения последней дозы химиотерапии и отменяют антибиотикопрофилактику с разрешением нейтропении. У тех пациентов, у которых развивается лихорадка, назначается эмпирическая антибактериальная терапия.

## VII. Эмпирическая противогрибковая терапия. Какие препараты использовать?

### Рекомендации

#### Группа высокого риска

28. Эмпирическая противогрибковая терапия и выявление грибковой инфекции показано пациентам с персистирующей или повторной резистентной лихорадкой продолжительностью более 4–7 дней и ожидаемым периодом нейтропении более 7 дней (A-I). Недостаточно данных, чтобы рекомендовать назначение специфического противогрибкового препарата пациентам, которые уже получают профилактическую противогрибковую терапию. Следует решить вопрос о смене препарата на другой, с внутривенным путем введения.

29. Интенсивная противогрибковая терапия приемлема в качестве альтернативы эмпирической терапии в подгруппе больных высокого риска. Пациенты, у которых сохраняется лихорадка по истечении 4–7 дней приема

антибиотиков широкого спектра действия, но состояние их клинически стабильно, отсутствуют клинические и томографические признаки наличия грибковой инфекции в синусах и органах грудной клетки, негативные результаты серологического исследования на выявление грибковой инфекции, могут прекратить прием противогрибковых препаратов (B-II). Противогрибковая терапия должна быть назначена, если определяется, по крайней мере, один из вышеперечисленных показателей возможной грибковой инвазии.

#### Низкий риск

30. У пациентов низкого риска возможность грибковой инвазии невысокая, поэтому не рекомендовано рутинное назначение противогрибковой терапии.

#### Доказательная база

В данном документе термин «эмпирическая противогрибковая терапия» означает назначение противогрибкового агента при первом же случае выявления грибковой инфекции, которая обычно повторяется персистирующей или повторной лихорадкой после 4 дней приема эмпирической антибактериальной терапии. «Специфическая» противогрибковая терапия означает более целенаправленную и более «узкую» противогрибковую терапию у пациентов, у которых выявлена грибковая инфекция с помощью специальных методов диагностики, таких как серологические тесты или компьютерная томография органов грудной клетки. На рисунке 3 представлен алгоритм ведения пациентов высокого риска с персистирующей лихорадкой и принципы назначения противогрибковой терапии.

У пациентов высокого риска, получающих цитотоксическую терапию, возможна грибковая инвазия. Дрожжи (в основном, *Candida*) проявляются повторной или персистирующей лихорадкой при длительной нейтропении, но не вызывают первичное повышение температуры тела [189]. Поскольку слизистая оболочка обычно колонизирована *Candida*, при нарушении целостности возможно попадания гриба в кровь [190–192]. Профилактика противогрибковыми препаратами, в первую очередь — флуконазолом, может значительно снизить риск инвазивных грибковых инфекций, но заражение резистентными штаммами возможно [193–195]. Флуконазол эффективен, в основном, для профилактики *Candida*, так как спектр его действия относительно плесневых грибов ограничен. Инвазии плесневыми грибами, такими как аспергиллез (наиболее распространен), зигомикоз и фузариоз почти всегда выявляются у пациентов высокого риска с нейтропенией тяжелой степени (менее 100 кл/мм<sup>3</sup>) длительностью более 10–15 дней [196, 197]. Большому риску подвергаются пациенты, страдающие острой миелолейкемией. Риск возникновения инвазивной грибковой инфекции у них в 20 раз выше, чем у пациентов с лимфомой и множественной миеломой [198]. Выявление грибковой инфекции в инкубационный период осложняется неспецифичностью клинических проявлений. Лихорадка может быть единственным признаком инфекции. Таким образом, во избежание позднего начала терапии назначение противогрибковой профилактики при повторной или

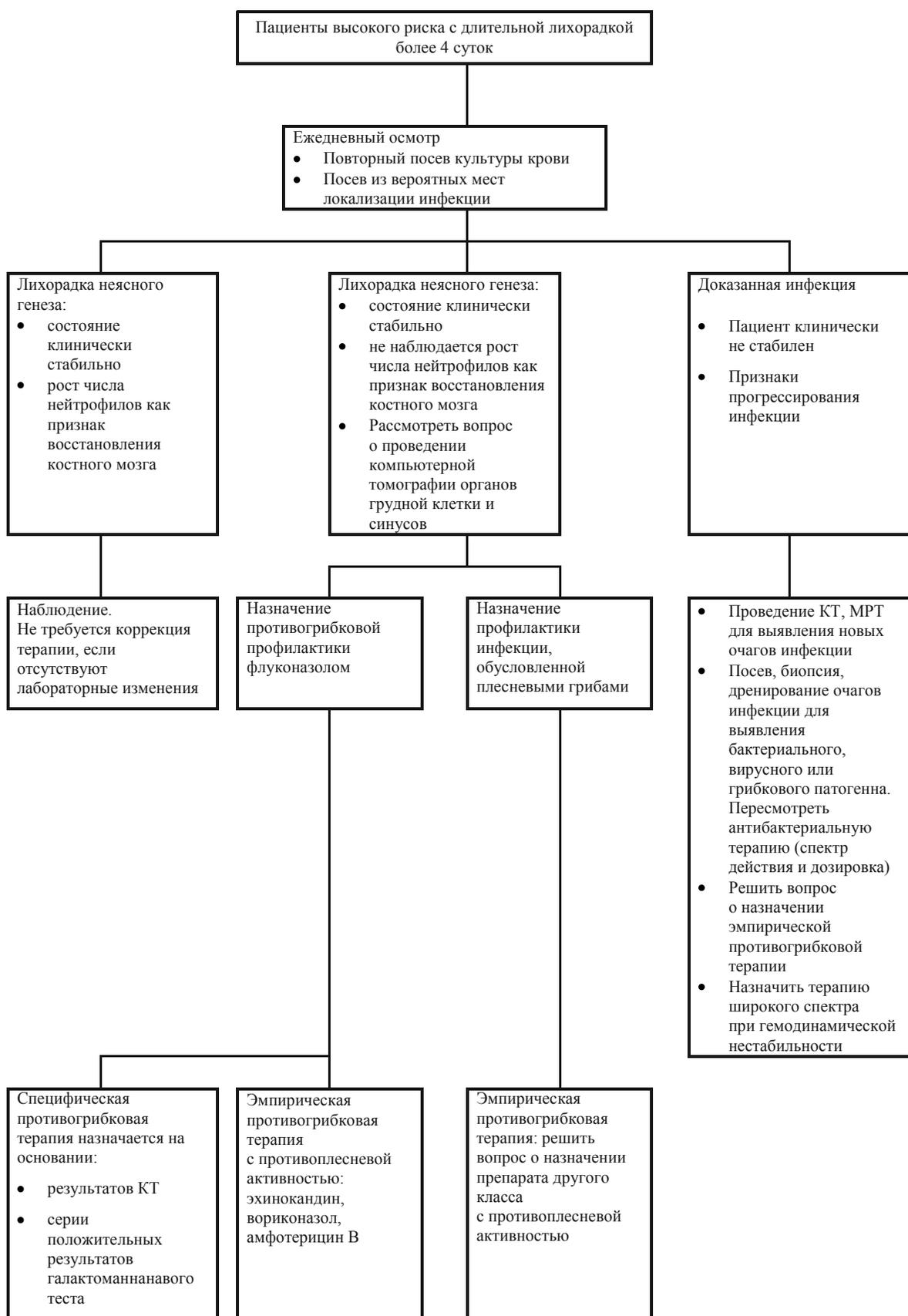


Рис. 3. Ведение пациентов высокого риска после 4-дневного приема эмпирической антибактериальной терапии

персистирующей лихорадке считалось стандартным подходом в течение последних десятилетий [2, 199].

Эмпирическая противогрибковая терапия назначается при подозрении на скрытую грибковую инфекцию,

на что указывает персистирующая нейтропеническая лихорадка после 4–7 дней приема эмпирической антибактериальной терапии [200]. Приблизительно 22–34% онкологических пациентов с нейтропенией получают

противогрибковую терапию на основании данных критериев, и только у 4% грибковая инвазия проявляется некими симптомами. Учитывая, что лихорадка является неспецифичным симптомом, польза от назначения противогрибковой профилактики только на основании персистирующей лихорадки сомнительна. Выбор противогрибкового препарата зависит от спектра действия, его токсичности и стоимости. Если противогрибковая профилактика не была назначена, с большой долей вероятности можно ожидать кандидемии. У пациентов, получающих флуконазол в качестве профилактики, возможно появление устойчивых штаммов *Candida*, таких как *Candida krusei* и *Candida glabrata*, или инвазивных форм плесневых грибов, поскольку препарат не обладает противоплесневой активностью. Амфотерицин В дезоксихолат (полиеновое противогрибковое средство) был стандартным эмпирическим выбором в течение 3 лет. Однако в ряде исследований была выявлена эффективность других препаратов, таких как липосомальный амфотерицин В, коллоидные дисперсии амфотерицина, липидные комплексы Амфотерицина В (альтернативные лекарственные формы амфотерицина), а также итраконазол и вориконазол (азолы с противоплесневой активностью) и капсофунгин (первый доступный противогрибковый эхинокандин) [202, 204–207]. Несмотря на то, что ни одно средство не имело преимуществ в эффективности, все они оказались менее токсичны в сравнении с амфотерицином. Многие клиницисты признают вориконазол надежной альтернативой липосомальному амфотерицину В [208, 209], хотя статистические доказательства отсутствуют [203]. Данных, чтобы рекомендовать специфический противогрибковый препарат для эмпирической терапии у пациентов, которые уже получают противогрибковую профилактику, недостаточно. Однако целесообразна смена препарата на другой, эффективный в отношении плесневых грибов, с внутривенным путем введения. Эта рекомендация основывается на предположении, что плазменные концентрации вориконазола и позаконазола при пероральном приеме недостаточны для предотвращения инвазии грибковой инфекции [210, 211]. При отсутствии видимых изменений на компьютерной томографии и при условии, что плазменные концентрации противогрибкового препарата соответствующие, возможно продолжение начатой противогрибковой терапии.

#### Специфическая противогрибковая терапия

Преимущества ранней диагностики грибковой инфекции заставили переоценить значение обязательной эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с персистирующей нейтропенической лихорадкой. Для выявления инфекции необходимо выполнение рентгенологического исследования органов грудной клетки и выявление грибковых антигенов или ДНК в плазме [212–214]. Основная противогрибковая терапия назначается только в случае подтверждения инфекции данными методами. Несмотря на свою привлекательность, данная терапия находится в стадии исследования и не является стандартной практикой.

Компьютерная томография позволяет обнаружить патологию легких или синусов. Инвазия аспергиллеза

проявляется на компьютерной томографии макронодулами с ореолом или без него. При наличии нейтропении данный диагноз не вызывает сомнений [212, 215–217]. Ореол представляет собой отек или геморрагический компонент вокруг нодулы [217]. Поздние проявления включают узловые, клиновидные, полостные периферические и множественные образования. Позже появляются поражения в виде полумесяцев [215]. Назначение специфической терапии в случае диагностики аспергиллеза на основании выявления симптома ореола ассоциировано с увеличением выживаемости [212, 213, 218]. Два основных диагностических плазменных теста — В-(1-3)-D-глюкановый и тест галактоманнана — могут помочь в выявлении общих инвазивных грибковых инфекций. Их проведение не рекомендовано у пациентов низкого риска. Чувствительность теста крайне низкая, поэтому однократное получение негативного результата не может быть основанием для снятия диагноза грибковой инфекции. Специфическая противогрибковая терапия у пациентов высокого риска может быть назначена на основании получения серии положительных результатов этих тестов.

По данным некоторых исследований В-(1-3)-D-глюкановый тест обнаруживает большинство патогенных грибов, включая *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* и *Fusarium* (но не обнаруживает зигомицеты и *Cryptococcus*) с высоким уровнем чувствительности и специфичности [219, 220]. При проведении В-(1-3)-D-глюканового анализа у пациентов, принимающих химиотерапию, было установлено, что чувствительность и специфичность составляют соответственно 0,63%, 0,90% и 0,95% для раннего обнаружения доказанных или вероятных грибковых инфекций, включая кандидоз, фузариоз, трихоспороноз и аспергиллеза [219–221]. Положительные результаты теста обнаруживались у пациентов до наличия клинических проявлений. Опыт применения В-(1-3)-D-глюканового анализа у реципиентов костного мозга ограничен [222] и требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что гемодиализ, гемолиз, мутность сыворотки, гиперлипидемия, повышение билирубина, использование продуктов крови, включая иммуноглобулин и альбумин, бактериемия и экспозиции образца на марлю могут исказить результаты теста. Анализ галактоманнана обнаруживает только виды *Aspergillus* (и *Penicillium*, что является редким патогеном в США) и не обнаруживает другие патогенные грибы, хотя описана перекрестная чувствительность к *Histoplasma capsulatum* [223]. В различных проспективных исследованиях плазменного анализа галактоманнана в группе высокого риска чувствительность колебалась среди различных групп пациентов и зависела от оптической плотности среза, используемого для определения положительного теста [224–233]. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями или реципиентов костного мозга чувствительность теста галактоманнана составляла только 58–65%, специфичность — 65–95% [234]. Тест следует использовать только для пациентов с риском развития инфекции *Aspergillus*. На результаты теста может влиять одновременное использование комбинаций β-лактама/β-лактамаза, например, пиперациллина/тазобактама (ложнопозитивный результат) или противогрибковых препаратов (ложный отрицательный результат) [225]. Предварительные результаты свидетельствуют, что анализ бронхоальвеолярных смывов с помощью теста



галактоманнана [235] может быть эффективным с высокой специфичностью и 80% чувствительностью, по сравнению с 50% чувствительностью при посеве БАС [236, 237]. Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления грибковой инфекции в крови и БАС изучается, но на данный момент коммерчески недоступен [233]. Данный доказательный опыт позволяет использовать существующие тесты для назначения пациентам с лихорадочной специфичной противогрибковой терапии взамен эмпирической терапии широкого спектра [213].

Данный подход с использованием клинических, серологических и рентгенологических методов диагностики был изучен в нескольких исследованиях. В 2005 году в экспериментальном исследовании Maertens [213] были проведены серийные испытания применения теста галактоманнана и раннего проведения компьютерной томографии, включенные в алгоритм лечения. Применение данных методик привело к почти 78% снижению (с 35 до 8%) использования противогрибковых препаратов у 41 пациентов с нейтропенией, которым иначе была бы назначена эмпирическая противогрибковая терапия на основании постоянной или повторной лихорадки. Позже Cordonnier [238] в рандомизированном исследовании показал, что специфичная противогрибковая терапия является безопасной альтернативой эмпирической противогрибковой терапии в группе пациентов высокого риска с наличием нейтропении. В исследование были включены пациенты, принимающие индукционную терапию острого миелобластного лейкоза, консолидирующую терапию, и другие пациенты с длительной нейтропенией, но реципиенты аутологичного костного мозга были исключены. Специфическая терапия была назначена на основании клинических симптомов или результатов компьютерной томографии грудной клетки, дающих основания для подозрения грибковой инфекции или микологических доказательств, таких как колонизация *Aspergillus* и положительный тест галактоманнана. Несмотря на то, что общая смертность не отличалась между группами пациентов, в группе специфической противогрибковой терапии было зарегистрировано больше эпизодов инвазивных грибковых инфекций и наблюдалась тенденция к увеличению смертей, ассоциированных с грибковой инфекцией [238]. Различия в частоте инвазивных грибковых инфекций было зарегистрировано только в подгруппе пациентов, которые не принимали противогрибковую профилактику (55% пациентов, включенных в исследования), которая назначалась на усмотрение каждого лечебного учреждения. Разница обусловлена наличием инфекции *Candida* в группе специфической терапии, пациентам которой не назначалась профилактика. Nebart и коллеги провели сравнение эмпирической и специфической противогрибковой терапии, назначенной на основании положительного результата полимеразной ПЦР у пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток, получавших противогрибковую профилактику [214]. Исследователи продемонстрировали широкое использование противогрибковых препаратов и снижение 30-дневной смертности в группе специфической терапии, но отсутствие различий в частоте случаев

доказанных/вероятных инвазивных грибковых инфекций или 100-дневной выживаемости. Эти и другие исследования подтверждают концепцию, что пациенты высокого риска, получающие противогрибковую профилактику, могут быть освобождены от рутинного назначения эмпирической противогрибковой терапии, если их состояние соответствует определенным критериям и установлен необходимый контроль их состояния [213, 240, 241]. Однако если серологические маркеры (галактоманнан или 1,3- $\beta$ -D-глюкан), компьютерная томография грудной клетки или клинические симптомы указывают на возможную грибковую инвазию, эмпирическая противогрибковая терапия широкого спектра должна быть назначена безотлагательно, следует применять препараты с доказанной эффективностью. Некоторые вопросы специфической противогрибковой терапии требуют дальнейшего изучения: оптимальный триггер (клинические проявления и данные компьютерной томографии, или серологические маркеры), какой биологический маркер использовать (антиген или ПЦР), время назначения (рано, до начала клинических проявлений или позже, при наличии симптомов) и какие препараты обладают наиболее оптимальным спектром действия? Еще один нерешенный вопрос: следует ли назначать специфическую терапию пациентам, которые получали противогрибковую профилактику [242].

#### VIII. Когда и какие препараты следует назначать с целью профилактики грибковой инвазии?

##### Рекомендации

##### Группа высокого риска

31. Профилактика инфекции *Candida* рекомендована в группе пациентов со значительным риском инвазии, которые получают интенсивную терапию острой лейкемии с целью индукции ремиссии или полного выздоровления (A-I). Назначение флуконазола, итраконазола, вориконазола, посаконазола, микафунгина и капсофунгина является приемлемым.

32. Профилактика инфекции *Aspergillus* посаконазолом рассматривается у пациентов старше 13 лет, которые проходят курс интенсивной химиотерапии острой миелоидной лейкемии или миелодиспластического синдрома, и риск возникновения аспергиллеза расценивается как высокий (B-I).

33. Профилактика аспергиллезной инфекции у пациентов после пробного приживления костного мозга оказалась неэффективной.

Однако рекомендовано назначение противогрибкового препарата с умеренной активностью пациентам с предшествующей инвазией *Aspergillus* (A-III), с ожидаемым периодом нейтропении более двух недель (C-III) или с длительным периодом нейтропении непосредственно перед трансплантацией костного мозга (C-III).

##### Низкий риск

34. Противогрибковая профилактика не рекомендована у пациентов с ожидаемым периодом нейтропении менее 7 дней (A-III).

*Доказательная база*

**Инфекция *Candida*.** Назначение флуконазола для профилактики эффективно снижает риск инфекции *Candida* у больных с нейтропенией, хорошо переносится, препарат доступен в пероральной и внутривенной формах [194, 243–249]. Эпидемиология кандидемии значительно изменилась в связи с широким использованием флуконазола с целью профилактики, что привело к появлению видов *Candida* (например, *C. glabrata* и *C. krusei*), которые менее восприимчивы к флуконазолу [250]. Инфекция *C. glabrata* распространена в некоторых центрах. Таким образом, есть основания для ограничения профилактического применения флуконазола только у тех пациентов, которые подвергаются значительному риску инвазивных грибковых инфекций. В контролируемых исследованиях и мета-анализах установлено, что профилактика флуконазолом эффективна в 6–10% случаев грибковой инфекции *Candida* [245–247].

Такие уровни инфекции *Candida* обычно наблюдаются у онкологических пациентов высокого риска, не получающих профилактику. К таким пациентам относятся реципиенты аллогенного костного мозга в период предварительного приживления, получающие миелоаблативную терапию; некоторые реципиенты аутологичного костного мозга, не принимающие поддерживающую терапию колониестимулирующими факторами и пациенты, получающие индукционную химиотерапию острой миелолейкемии с нарушениями целостности слизистой оболочки ротовой полости и пищевого канала [245, 247]. Среди пациентов низкого риска инвазивный кандидоз встречается редко [245], поэтому назначение профилактики флуконазолом необязательно. Вориконазол так же, как флуконазол и итраконазол, эффективен в качестве профилактики инфекции *Candida* у пациентов, которым проводится трансплантация костного мозга [251–253].

Профилактика микафингином и капсофунгином эффективна в отношении кандидиоза и инвазивного аспергиллеза и хорошо переносится пациентами высокого риска [248, 254]. Применение данных препаратов ограничено высокой стоимостью и внутривенным путем введения. Следует заметить, что флуконазол на профилактирует присоединение аспергиллезной инфекции и прочих плесневых грибов. Токсичность амфотерицина В ограничивает его профилактическое применение, несмотря на широкий спектр действия. В исследованиях с использованием позаконазола для профилактики, в первую очередь, плесневой инфекции, наблюдались низкие уровни инвазивного кандидоза, что дает основания рекомендовать данный препарат для профилактики кандидоза у пациентов высокого риска [193, 201].

**Аспергиллезная инфекция.** Потребность в профилактике аспергиллеза зависит от заболевания и режима химиотерапии (индукция при острой лейкемии или миелодиспластический синдром и предварительное приживление костного мозга) эффективность зависит от назначенного препарата (итраконазол, вориконазол и позаконазол) [193, 201, 247, 251, 253, 255–257].

**Пациенты с острой миелолейкемией.** У пациентов с острой миелолейкемией, с наличием химиоиндуцированной нейтропении профилактика дает преимущество

при базовом уровне инвазивного аспергиллеза не менее 6% [193, 201]. Преимущество профилактического назначения противогрибковых препаратов не было установлено для пациентов, которые принимают постремиссионную консолидирующую терапию при остром лейкозе, и поэтому не рекомендуется.

При исследовании эффективности препаратов в группе подростков (возраст менее 13 лет) и взрослых пациентов, которые получают индукционную химиотерапию острой миелолейкемии или интенсивное лечение миелодиспластического синдрома, профилактика позаконазолом, в сравнении с итраконазолом или флуконазолом, ассоциирована с меньшей частотой аспергиллезной инфекции и лучшей выживаемостью, но с большим количеством побочных эффектов [201]. Позаконазол в настоящее время выпускается только в пероральной форме, и его абсорбция зависит от одновременного приема жирной пищи [211, 258]. Биодоступность препарата переменна и ненадежна при приеме вне приема пищи [259–260]. Лекарственные взаимодействия позаконазола и других азолов с такими препаратами, как циклофосфамид, алкалоиды барвинка и винкристин, который также метаболизируется в печени, вызывает опасения [261–263]. Следует избегать одновременного назначения азолов и алкалоидов барвинка или высоких доз циклофосфамида и антрациклинов, пока данные взаимодействия не будут достаточно изучены. Пероральный итраконазол обладает активностью в отношении *Aspergillus*, но его профилактическому применению препятствует нехватка данных клинических испытаний. В единичном мета-анализе была показана эффективность итраконазола при пероральном приеме в разовой дозе 200 мг дважды в сутки, хотя пероральный прием обычно ограничен плохой переносимостью [249, 255]. Несмотря на то, что вориконазол используется для профилактики в некоторых центрах, до настоящего времени нет крупных рандомизированных исследований с участием пациентов с острым миелодиспластическим синдромом.

**Реципиенты аллогенного костного мозга.** В период после трансплантации аллогенного костного мозга есть 2 периода риска для развития инвазивных инфекций: первый — во время нейтропении на этапе предварительного приживления, второй — в период после приживления, когда у пациента развивается реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая требует иммуносупрессивного лечения. В центре внимания настоящего руководства находится начальный период нейтропении.

Флуконазол является эффективным профилактическим противогрибковым средством при аллогенной трансплантации в случае его назначения с начала терапии на весь период нейтропении и, по меньшей мере, 75 дней после приживления трансплантата. Поскольку флуконазол не эффективен в отношении плесневых грибов, он может применяться только в качестве профилактики кандидоза [247]. Реципиентам аллогенного костного мозга следует назначать азолы поздних поколений, которые обладают более широким спектром действия. Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивалась



эффективности профилактики вориконазолом и флуконазолом у пациентов с аллогенной трансплантацией костного мозга. Наблюдение проводилось 100 дней после трансплантации, используя интенсивное обследование с включением в программу анализа галактоманна [251]. При предварительном анализе уровни грибковой инфекции и выживаемость были одинаковыми в обеих группах, но у пациентов, получающих вориконазол, обнаруживалась тенденция к инфицированию *Aspergillus*. Не выявлено различий в токсичности. Данные свидетельствуют, что оба препарата эффективны для длительной профилактики у реципиентов костного мозга. Недавнее открытое исследование вориконазола и итраконазола среди реципиентов костного мозга продемонстрировало снижение частоты грибковых инфекций в группе вориконазола, хотя 100-дневная и 180-дневная выживаемость — сравнительно одинаковая. В группе итраконазола отмечалось больше количество побочных эффектов со стороны пищевого канала, в группе итраконазола регистрировались побочные эффекты со стороны печени [252]. Решение о назначении того или иного препарата принимается на основании выявления первичной аспергиллезной инфекции, наличия реакции «трансплантат против хозяина» (которая является предиктором инвазивного аспергиллеза) и стоимости препарата. Исходя из того, что длительная нейтропения ассоциирована с развитием инвазивного аспергиллеза, большинство экспертов рекомендуют назначение противогрибкового препарата с профилактической целью у реципиентов костного мозга, с ожидаемым периодом нейтропии более 14 дней или наличием нейтропии до момента трансплантации. У пациентов с лейкопенией и наличием грибковой инфекции в анамнезе назначение противогрибковой профилактики уменьшает риск реактивации инфекции в период кондиционирования [264, 265]. Несмотря на то, что рутинный контроль уровня азолов в плазме не рекомендуется, при пероральном приеме возможна низкая концентрация их в крови [260, 266–268]. Необходимая продолжительность противогрибковой профилактики у пациентов высокого риска не определена. У пациентов с острой лейкопенией профилактика может быть прекращена при полном восстановлении костного мозга. У реципиентов костного мозга доказано преимущество длительной профилактики, по крайней мере, 75 дней после пересадки [269] или до прекращения иммуносупрессивной терапии [270].

#### **IX. Роль профилактики вирусной инфекции. Какие инфекции требуют противовирусной терапии?**

##### *Рекомендации*

35. Пациенты с серопозитивностью к вирусу простого герпеса (ВПГ), которым проводится аллогенная трансплантация костного мозга или индукционная терапия лейкопении, должны получать противовирусную профилактику ацикловиром (А-I).

36. Противовирусная терапия инфекции ВПГ или вируса варицелла-зостер (ВВЗ) показана только в случае клинически или лабораторно доказанного активного вирусного процесса (С-III).

37. Определение респираторной вирусной инфекции (включая вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус человека) и рентгенографическое исследование органов грудной клетки показано пациентам с симптомами заболевания верхних дыхательных путей (например, ринит) и/или кашлем (В-III).

38. Ежегодная противогриппозная вакцинация инактивированной вакциной показана всем пациентам, которым проводилась противораковая терапия (А-II).

Оптимальное время для вакцинации не определено, но наилучший серологический ответ наблюдается при выполнении вакцинации между циклами химиотерапии (более 7 дней после последнего курса) или более чем за 2 недели до начала химиотерапии (В-III).

39. Для лечения гриппа следует использовать ингибиторы нейраминидазы, если данный штамм восприимчив (А-II). В случае вспышки гриппа или контакта с больными пациенты с нейтропенией при наличии симптомов гриппа должны получать эмпирическую терапию (С-III).

40. Рутинная терапия респираторно-синцитиальной инфекции (РСИ) у пациентов с нейтропенией и заболеваниями верхних дыхательных путей не показана (В-III).

##### *Доказательная база*

*Вирусы герпеса.* Профилактика противовирусными препаратами, такими как ацикловир, должна проводиться всем реципиентам костного мозга и больным острой лейкопенией, которые проходят курс индукционной или реиндукционной терапии [272]. Профилактика должна проводиться до момента восстановления числа лейкоцитов или разрешения симптомов мукозита. Длительность профилактики может быть увеличена у пациентов с частыми повторными герпесными инфекциями или реакцией «трансплантат против хозяина», а также продолжаться в течение года в качестве профилактики ВЗВ. Назначение эмпирической противовирусной терапии не показано всем пациентам с фебрильной нейтропенией. Всем пациентам следует назначить лечение в случае выявления активной инфекции ВПГ или ВЗВ. Другие вирусные инфекции диагностируются в посттрансплантационный период, в том числе инфекции, вызванные цитомегаловирусом и вирусом герпеса 6-го типа. Тем не менее, нейтропения не предрасполагает к реактивации вируса либо, таким образом, профилактика этих 2 вирусов герпеса не рассматривается в данном документе [274].

*Респираторные вирусы.* Все онкологические пациенты и их родственники должны проходить плановую ежегодную противовирусную вакцинацию инактивированной вакциной. Несмотря на отсутствие убедительных данных об эффективности вакцин, инактивированная вакцина против гриппа может сформировать адекватный серологический ответ у некоторых пациентов, получавших терапию против солидных опухолей [275, 276]. Следует избегать применения живой аттенуированной вакцины у пациентов, которые проходят курс химиотерапии, и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Хотя такая вакцинация допустима для членов семьи больного. В связи с появлением новых штаммов гриппа, таких вирус H1N1 2009 года, следует каждый год точно

подбирать вакцину наиболее ожидаемого штамма вируса [277]. Оптимальное время вакцинации для пациентов, проходящих курс терапии солидной опухоли или лимфомы, не установлено. Вполне возможно, вакцинация может быть наиболее эффективна при ее проведении между циклами химиотерапии (более 7 дней после окончания курса) или за 2 недели до начала химиотерапии [276, 278, 279]. Наилучший ответ на вакцинацию у реципиентов костного мозга наблюдается более чем через 6 месяцев после трансплантации. В случае контакта с вирусом рекомендовано проведение 5-дневной терапии противовирусными препаратами (например, озельтамивиром или занамивиром), независимо от статуса вакцинации [280].

Пациентам с симптомами респираторной патологии, в том числе с кашлем, заложенностью носа и видимыми инфильтратами на рентгенограмме, в перитрансплантационный период показано взятие диагностического смыва из носоглотки. Смывы могут быть исследованы с помощью ПЦР, возможно прямое выявление антигена или выделение культуры респираторных вирусов (в том числе гриппа, парагриппа, аденовируса, РС и человеческого метапневмовируса) [281]. У пациентов с нейтропенией вирусная инфекция может не проявляться лихорадкой, а типичные симптомы, такие как миалгия и общее недомогание, могут быть выражены слабо [282]. При эпидемическом подозрении на грипп эмпирическая терапия (например, озельтамивиром или занамивиром) может быть начата до получения результатов. В случае вспышки гриппа следует принять все меры для предотвращения нозокомиального распространения инфекции [283]. У пациентов с острой респираторной инфекцией начало химиотерапии и режима кондиционирования следует отложить до полной элиминации вируса. Некоторые эксперты придерживаются мнения, что следует назначить противовирусную терапию, даже если диагноз гриппа поставлен более чем через 48 часов после начала симптомов [284, 285].

Несмотря на то, что рибавирин доступен в аэрозольной и пероральной формах, ни одно средство не доказало свою эффективность в отношении вируса парагриппа [286]. Кроме того, отсутствуют данные рандомизированных исследований относительно эффективности аэрозольного, перорального рибавирина или других противовирусных препаратов в отношении пневмонии, вызванной РС-вирусом. Несмотря на некоторые положительные результаты, полученные при ретроспективном анализе, ни один противовирусный препарат не доказал свою эффективность в предотвращении прогрессирования РС-вирусной инфекции верхних дыхательных путей до пневмонии [287]. Некоторые эксперты используют рибавирин для лечения РС-инфекции верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой лимфоцитопенией. Моноклональные антитела (Паливизумаб) и РС-иммуноглобулин также не предотвращают прогрессирования РС-инфекции [288]. Не существует эффективной терапии и для борьбы с аденовирусной инфекцией, хотя некоторые эксперты используют цидофовир или рибавирин для клинически значимых аденовирусных инфекций [289].

## **X. Роль гемопоэтического фактора роста (ГФР или Г-КСФ) в терапии лихорадки и нейтропении**

### *Рекомендации*

41. Профилактическое использование Г-КСФ или ГФР рассматривается у пациентов, у которых ожидаемый риск развития лихорадки и нейтропении составляет более 20% (A-II).

42. В целом, Г-КСФ не рекомендованы для лечения лихорадки и нейтропении (B-II).

### *Доказательная база*

В исследованиях и мета-анализах доказана эффективность профилактического применения Г-КСФ миелоидного ростка в отношении снижения частоты нейтропенической лихорадки, инфекционной и общей смертности [290, 291]. Авторитетные научно обоснованные рекомендации показали, что преимущество от профилактического назначения Г-КСФ достигается, когда риск химиоиндуцированной нейтропенической лихорадки составляет более 20% и лечение не является симптоматическим или паллиативным. В последнем случае достаточно уменьшения дозы [292–294]. Однако до сих пор не ясна экономическая эффективность назначения такого вида профилактики пациентам, которые находятся на грани риска возникновения нейтропенической лихорадки [295–297]. Профилактика Г-КСФ преимущественно показана пожилым пациентам или при наличии дополнительных факторов риска, к которым относится предшествующая нейтропеническая лихорадка, плохое питание или нарушение функционального статуса, отсутствие антибиотикопрофилактики, наличие сопутствующих заболеваний или других факторов, поскольку предполагается, что существует значительный риск лихорадки и/или тяжелой инфекции в период нейтропении [298–300]. В случаях, когда риск составляет менее 10%, преимущество назначения низкое и Г-КСФ не рекомендованы. В случае назначения следует начинать терапию непосредственно после лечения.

Г-КСФ миелоидного ростка не рекомендованы в качестве дополнения к антибактериальной терапии нейтропенической лихорадки. Несмотря на то, что продолжительность нейтропении и лихорадки, сроки госпитализации были незначительно (но статистически значимо) снижены, данные об эффективности препаратов не убедительны. Ни одно из исследований не выявило преимуществ в выживаемости пациентов при назначении Г-КСФ. Таким образом, учитывая стоимость и побочные эффекты данных препаратов, отсутствие доказательных данных об их эффективности, комиссия не рекомендует их рутинное назначение.

## **XI. Диагностика и лечение катетер-ассоциированных инфекций крови у пациентов с нейтропенией**

### *Рекомендации*

43. Различие во времени между получением положительного результата роста культуры крови из центрального катетера и культуры крови из периферической вены более 2 часов указывает на катетер-ассоциированную бактериемию (КАИК) (A-II).

44. При КАИК, обусловленной *S. aureus*, *P. aeruginosa*, грибами или микобактериями, рекомендовано удаление катетера в дополнение к антибиотикотерапии в течение 14 дней (А-II). Удаление катетера показано при наличии воспаления в месте установки катетера (тоннелит) или порта, септическом тромбозе, эндокардите, сепсисе с гемодинамической нестабильностью или персистирующей бактериемии, несмотря на адекватную терапию в течение более 72 часов (А-II).

45. При КАИК, вызванной коагулазонегативным *Staphylococcus* (CNS), попытка сохранения катетера может быть только при условии назначения системной антибиотикотерапии (В-III).

46. Продленная терапия (4–6 недель) рекомендована при наличии осложнений КАИК, таких как инфекция глубоких тканей, эндокардит, септический тромбоз (А-II), персистирующая бактериемия или фунгемиа через 72 часа после удаления катетера у пациентов, получавших адекватную антибиотикотерапию (А-II — для *S. aureus*, С-III — для других микроорганизмов).

47. Рекомендована тщательная обработка рук, создание стерильного барьера и обработка кожи антисептиком хлоргексидином при каждой катетеризации центральной вены (А-I).

#### Доказательная база

Центральный венозный катетер является значительным источником инфекции у больных с нейтропенией [7, 305, 306]. Просвет катетера является основным местом колонизации и источником КАИК [307]. Таким образом, КАИК обычно вызвана типичной флорой кожи и слизистой оболочки, в том числе коагулазонегативными стафилококками, *S. aureus* и штаммами *Candida*. К менее распространенным организмам относятся штаммы *Bacillus*, *Corynebacterium JK*, энтерококки (в том числе VRE), быстро растущие микобактерии и неферментирующие грамотрицательные бациллы [308].

Эффективным методом диагностики КАИК является определение различия во времени между получением положительного результата роста культуры крови из центрального катетера и культуры крови из периферической вены. В основе теста лежит предположение, что если катетер является источником бактериемии, концентрация организмов будет очень высокой именно в его просвете, результатом чего будет быстрый положительный рост культуры. Исследователи предположили, что если рост культуры, взятой из центрального венозного катетера, наблюдается не менее чем на 120 минут раньше, чем рост культуры, одновременно взятой из периферической вены, катетер с большой долей вероятности можно считать источником инфекции [305, 309–318]. Таким образом, перед началом антибиотикотерапии необходимо сделать забор крови из всех просветов катетера. После начала антибактериальной терапии данный тест не информативен. В большинстве случаев КАИК принимается решение об удалении катетера. Решение принимается в зависимости от выделенных микроорганизмов. Например, несмотря на то, что у пациентов с нейтропенией распространена бактериемия, обусловленная коагулазонегативным стафилококком, возбудитель является низковирулентным. Поэтому руководство часто не требует удаления катетера и вопрос может

быть решен путем введения ванкомицина через данный просвет катетера. Наоборот, КАИК, вызванная золотистым стафилококком, грамотрицательными палочками (например, синегнойной) или штаммами *Candida*, обычно требует удаления катетера и назначения системной антибактериальной терапии [319–323]. У некоторых пациентов удаление катетера невозможно по причине тромбоцитопении или отсутствия других сосудистых доступов. В случае, если катетер необходимо оставить, следует продлить системную антибактериальную терапию, особенно при наличии бактериемии, вызванной золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями. Изучение назначения антибактериальной терапии с целью длительного сохранения катетера показало неэффективность данной терапии, поэтому эта тактика не рекомендована [324–328]. Продолжительность системной антимикробной терапии зависит от нескольких факторов, таких как наличие или отсутствие катетера, положительный ответ на антибактериальную терапию в течение 48–72 часов (разрешение лихорадки и бактериемии) и наличие осложнений инфекции (глубокая инфекция тканей, септический тромбоз, эндокардит) [308].

В целом, для многих микроорганизмов, кроме коагулазонегативных стафилококков, 14-дневный курс системной антимикробной терапии является оптимальным, если катетер удален, получен положительный ответ на антимикробную терапию в течение 72 часов и если КАИК не осложнена инфекцией глубоких тканей [308]. Тем не менее, последние исследования показывают, что для лечения КАИК, вызванной золотистым стафилококком у пациентов с раком (включая пациентов с нейтропенией), может потребоваться более 2 недель антибактериальной терапии из-за повышенного количества осложнений, связанных с более короткими курсами [329]. КАИК, осложненная диссеминированной или глубокой инфекцией, требует 4–6 недель антимикробной терапии [308]. Трансторакальная эхокардиография может быть единственным методом оценки клапанов, потому что применение чреспищеводной эхокардиографии может быть ограничено одновременным наличием нейтропении и тромбоцитопении. Рекомендована тщательная обработка рук, создание стерильного барьера и обработка кожи антисептиком хлоргексидином при каждой катетеризации центральной вены и использование катетеров с антибактериальным покрытием, поскольку доказана эффективность данных методов. Подробные рекомендации по уходу за центральным венозным катетером даны в документах Американского общества инфекционных болезней [308].

#### XII. Требования к среде пребывания пациентов с нейтропенией и лихорадкой

##### Рекомендации

48. Гигиена рук — наиболее эффективный метод предотвращения распространения инфекции в стационаре (А-II).

49. В отношении всех пациентов следует использовать стандартные принципы предотвращения распространения инфекции. Пациенты с явными признаками инфекции должны быть изолированы (А-III).

50. Реципиентов костного мозга следует размещать в индивидуальных палатах (В-III). Реципиентов аллогенного костного мозга следует размещать в палатах со скоростью воздухообмена  $>12$  в час и НЕРА-фильтрацией (А-III).

51. В палатах запрещено держать растения в горшках, свежие или высушенные цветы (В-III).

52. Следует стимулировать медицинский персонал сообщать о своих заболеваниях.

#### Гигиена рук

Гигиена рук является наиболее эффективным методом предотвращения внутрибольничных инфекций [331]. Все лица, в том числе и медицинские работники, должны дезинфицировать руки перед и после посещения палаты больного с нейтропенией и других пациентов.

##### Изоляция и барьерные методы

Специальные средства защиты (например, халаты, перчатки и маски) не требуются в повседневной медицинской практике по уходу за больными с нейтропенией. Однако при контакте с жидкостями организма, стандартные меры предосторожности необходимы [332]. Всех пациентов с нейтропенией, кроме реципиентов костного мозга, не следует помещать в отдельные палаты. Реципиенты костного мозга должны находиться в индивидуальных палатах.

#### Продукты питания

Не существует специальной «нейтропенической» диеты. Основным условием является хорошее приготовление пищи. Следует избегать мясных закусок. Допустимы сырые и приготовленные овощи и фрукты при гарантии их качества и свежести [333]. При сравнении употребления в пищу сырых и приготовленных овощей ограничение употребления свежих овощей не уменьшало частоту инфекций и смертей [189].

#### Вентиляция помещения

Большинство пациентов с нейтропенией не нуждаются в специфических режимах вентиляции. Реципиентов аллогенного костного мозга следует размещать в палатах со скоростью воздухообмена  $>12$  в час [333] и НЕРА-фильтрацией (А-III). В палатах следует поддерживать положительное давление воздуха относительно прилегающих помещений, таких как холл, прихожая и уборная.

#### Уход за кожей и ротовой полостью

Для предотвращения появления раздражений кожи пациенты, госпитализированные для проведения противораковой терапии и лечения осложнений, должны ежедневно принимать гигиенический душ или ванну. Необходимо ежедневно осматривать кожный покров в местах возможной локализации инфекции (промежность и места инъекций).

Пациенты должны поддерживать гигиену промежности. С целью обучения пациентов следует разработать протокол гигиенической обработки промежности после мочеиспускания и дефекации. Женщины должны выполнять подмывания спереди назад для предотвращения контаминации. В период менструации следует

избегать использования тампонов, поскольку они обладают абразивным эффектом. Ректальные термометры, клизмы, суппозитории и ректальные обследования противопоказаны пациентам с нейтропенией [333].

Пациентов следует обучать правильной гигиене ротовой полости. При наличии стоматита следует обрабатывать ротовую полость 4–6 раз в сутки физиологическим раствором, стерильной водой или раствором соды. Чистить зубы необходимо дважды в день зубной щеткой средней жесткости. Возможно использование щетки с ультрамягкой щетиной или ватного тампона с пеной. Однако следует помнить, что это менее эффективно. Зубная паста используется по желанию. Допустимо атравматичное использование зубной нити. Для уменьшения инфекционного риска и травматичности следует избегать использования зубных протезов в период нейтропении.

#### Растения и животные

Наличие комнатных растений или сухих цветов в палатах недопустимо, поскольку из почвы растений и поверхности их листьев были выделены микроорганизмы рода *Aspergillus* и *Fusarium*. В палатах также запрещено держать домашних животных.

#### Посетители и медицинские работники

Всем медицинским работникам и посетителям рекомендовано проведение вакцинации против гриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы (при наличии показаний), для профилактики распространения вакцин-предотвратимых заболеваний среди пациентов с раком [334]. Медицинские работники и посетители с наличием активной инфекции, передающейся воздушно-капельным путем и при прямом контакте (например, инфекция ВЗВ, инфекционный гастроэнтерит, поражения на губах или пальцах, вызванные ВПГ, инфекции верхних дыхательных путей) не должны ухаживать за больным или посещать пациента. Если это неизбежно, следует использовать барьерные методы защиты, такие как маски и перчатки. Медицинские работники должны сообщать о своих заболеваниях или контакте с инфекционными больными.

#### Противоинфекционный контроль

При отсутствии признаков эпидемиологической инфекции нет необходимости в рутинном бактериологическом контроле окружающей среды и оборудования [332]. Онкологические центры, в которых проходят лечение пациенты высокого риска (реципиенты костного мозга или больные лейкемией), должны регулярно контролировать количество случаев аспергиллезных инфекций. При двукратном увеличении частоты случаев аспергиллезной инфекции необходимо провести бактериологическое исследование окружающей среды, проконтролировать качество выполнения персоналом мероприятий по предотвращению распространения инфекции, проверить вентиляционную систему.

Значение рутинного скрининга резистентных микроорганизмов, таких как MRSA и VRE, дискутируется.

Данный подход рекомендован в отношении пациентов высокого риска [332, 335].

### Заключение

1. Всем пациентам с фебрильной лихорадкой должна быть выполнена стратификация по степени риска возникновения инфекционных осложнений (высокий или низкий), изучен анамнез, проведено объективное, бактериологическое, рентгенологическое обследование и в течение двух часов начата антибактериальная терапия широкого спектра действия. При отсутствии клеток-эффекторов, в первую очередь — нейтрофилов, признаки и симптомы воспаления могут отсутствовать и возможно быстрое прогрессирование инвазивных бактериальных инфекций. Своевременная антибиотикотерапия в данной ситуации является жизненно важной. Тем не менее, определение локализации инфекционного процесса на основании

клинических и лабораторных данных необходимо выполнить до начала антибактериальной терапии.

2. Коррекция антибактериальной терапии проводится на основании клинических, рентгенологических или микробиологических признаков инфекции. Исключением является наличие лихорадки, резистентной к эмпирической антибактериальной терапии, в течение 4–7 дней. В этом случае должна быть назначена эмпирическая противогрибковая терапия.

3. Пациенты низкого риска с ожидаемым периодом нейтропении (менее 7 дней) не нуждаются в антибиотикопрофилактике.

*www.ginastma.org*  
*Перевод Ирины Пономаревой*

# Современная тактика антибактериальной терапии госпитальных пневмоний

Госпитальная (нозокомиальная, внутрибольничная) пневмония (ГП) — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 часов и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и пр.) при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [8].

Госпитальная пневмония занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18%) и встречается чаще всего ( $\geq 45\%$  случаев) в отделениях интенсивной терапии и реанимации, где уже само пребывание больного повышает риск ее развития в 5–10 раз по сравнению с общесоматическим стационаром [22].

Наиболее тяжело протекают пневмонии у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), они составляют 36% всех случаев послеоперационных пневмоний [3, 32, 38]. Частота их развития — 22–55% в плановой хирургии, в экстренной абдоминальной хирургии — 34,5%, при остром респираторном дистресс-синдроме — 55% [2]. Частота развития пневмоний при этом коррелирует с длительностью ИВЛ: в первые сутки — до 0,5%, после 72 часов ИВЛ — до 50% и к 8–10-м суткам ГП отмечаются у 80% пациентов, при длительности ИВЛ более 2 недель — почти у 100% [3].

Затраты на терапию нозокомиальных инфекций в Англии обходятся в среднем в 1 млрд фунтов стерлингов в год, в США — 1,6 млрд долларов, терапия каждого случая ГП обходится дополнительно в 5000 долларов [31].

По данным различных авторов, частота ГП колеблется в зависимости от местных условий, контингента больных и составляет порядка 5–15 случаев на 1000 госпитализированных пациентов, при интубации трахеи — возрастает в 6–20 раз [24]. Данные о распространенности ГП в стационарах РФ ограничены [4].

подавляющее большинство случаев ГП вызваны аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*,

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*), увеличивается частота заболеваний, вызванных и грамположительными микроорганизмами. Патогенные грибы, такие как *Candida* и *Aspergillus fumigatus*, у иммунокомпетентных пациентов встречаются относительно редко [20, 40]. Госпитальная пневмония вследствие распространения вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов и респираторных синцитиальных вирусов носит сезонный характер, встречается главным образом в педиатрических стационарах и намного реже — у взрослых [12, 26].

Микробный спектр значительно варьирует не только среди различных лечебных учреждений, но и среди различных отделений того или иного отделения стационара. Госпитальные или внутрибольничные пневмонии становятся все более острой проблемой в связи с неуклонным распространением полирезистентной инфекции, устойчивой к большинству известных антибактериальных агентов. Широкое (зачастую нерациональное) использование антибиотиков привело к формированию особых, устойчивых к антимикробной химиотерапии штаммов микроорганизмов, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы и бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС).

По данным литературы общая летальность у больных с ГП составляет порядка 30–70% с наличием у больного в критическом состоянии целого ряда потенциальных причин неблагоприятного исхода. Регрессионный анализ летальности, непосредственно связанной с ГП, показывает, что она находится на уровне 30–50% и зависит от флоры, вызвавшей ее [15]. Эту связь достаточно наглядно демонстрируют следующие данные: при ГП, вызванной *P. aeruginosa*, летальность составляет 25–35%, такая же летальность наблюдается при пневмонии, вызванной микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* дает летальность в 15–35%, анаэробы в сочетании с грамотрицательными бактериями — 10–20%, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* — 10–20% [14]. Большинство случаев неэффективного лечения ГП связано с наличием таких полирезистентных возбудителей, как *P. aeruginosa*, представители рода *Acinetobacter*, *Klebsiella*,

*Enterobacter* и метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*.

*P. aeruginosa* занимает ведущее место среди грамотрицательных возбудителей ГП. Обладает склонностью к быстрому развитию резистентности ко всем известным типам антибактериальных препаратов, которая на фоне монотерапии достигает 30–50% случаев. Механизмы резистентности связаны с особенностями трансмембранных транспортных систем, находящихся под контролем генетических мутаций, а также наличием передаваемых с помощью плазмид металло-бета-лактамаз, активных в отношении карбапенемов, антисинегнойных пенициллинов и цефалоспоринов [35]. За последнее время увеличивается число штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к пиперациллину, цефтазидиму, цефепиму, имипинему и меропинему, аминогликозидам и фторхинолонам. Положительный эффект комбинированной терапии остается спорным. Имеется единственное сообщение о снижении риска смерти при комбинации карбапенема с аминогликозидом от инфекции, вызванной синегнойной палочкой [12].

Представители рода *Acinetobacter*, несмотря на значительно меньшую вирулентность по сравнению с *P. aeruginosa*, представляют существенную проблему из-за свойственной им резистентности к антибиотикам большинства фармакологических групп. Арсенал антибактериальных препаратов, активных в отношении *Acinetobacter*, невелик. Он включает карбапенемы, сульбактам (компонент комбинированного препарата ампициллин-сульбактам с прямым антибактериальным эффектом в отношении *Acinetobacter*) и полимиксин. Чувствительность *Acinetobacter* к аминогликозидам варьирует в широких пределах, причиной неудовлетворительных результатов лечения может быть низкая проницаемость последних в легочную ткань. Препятствием для широкого внутривенного применения полимиксина является его высокая нефротоксичность [42].

Представители рода *Klebsiella* резистентны к ампициллину и другим аминопеницилинам. Резистентность к цефалоспорином связана с синтезом, которые передаются специфическими плазмидами. Эти плазмиды обычно несут резистентность к аминогликозидам и некоторым другим препаратам. Однако большинство штаммов, продуцирующие их, остаются чувствительными к карбапенемам и цефепиму [44].

Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) продуцируют пенициллин-связывающие белки с низким сродством ко всем бета-лактамам. Общепринятым стандартом в лечении инфекции, вызванной MRSA, остается ванкомицин. В то же время, имеется значительное число сообщений, показывающих, что при обычной дозировке (1,0 г через 12 часов) частота клинических неудач достигает 40% [13, 37]. Использовались комбинации ванкомицина с другими агентами, такими как рифампицин, аминогликозиды, но проспективные клинические данные об эффективности такого подхода отсутствуют. Ретроспективный фармакокинетический анализ показывает, что причиной неудач может быть недостаточная доза ванкомицина [13]. Некоторые авторы пытались увеличить концентрацию ванкомицина до 15 мг/л и более, но эффект такого подхода также остается недоказанным. Использование постоянной

инфузии не дало положительного результата по сравнению с обычным режимом введения препарата дважды в сутки. Среди новых препаратов, испытанных при лечении ГП, вызванной MRSA, сходную, а возможно и более высокую эффективность по сравнению с ванкомицином показал линезолид. Его преимущества — лучшая проницаемость в ткани легких и возможность безопасного использования у больных с угрозой развития или уже имеющейся почечной недостаточностью [34]. Дозировка ванкомицина у больных с нарушением функции почек затруднительна и требует множества повторных исследований концентрации в сыворотке крови, что связано с высоким риском нефротоксического эффекта, особенно в тех случаях, когда назначение ванкомицина сочетается с аминогликозидами.

В условиях высокой, постоянно нарастающей резистентности микробной флоры ключевое значение имеет эффективность антибактериальной терапии на самом раннем этапе, а ее коррекция через 2–3 суток после начала заболевания может не сказаться на результатах лечения [18, 28, 29]. Поэтому раннее назначение пациенту с ГП адекватной эмпирической антимикробной терапии значительно снижает летальность и улучшает прогноз [11]. Этот постулат положен в основу современного подхода к построению антибактериальной терапии ГП.

При выборе эмпирической терапии ГП следует учитывать [22]:

- сведения о наиболее вероятных возбудителях ГП в данном лечебном учреждении (подразделении больницы) и их чувствительности к антибиотикам;
- тяжесть состояния больного;
- продолжительность госпитализации и/или ИВЛ до момента развития пневмонии;
- предшествующую антибактериальную терапию (по каким показаниям назначалась и каков ее характер);
- фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемого в данный момент антибиотика или антибиотиков, спектр их активности;
- первичную микробиологическую оценку биологических субстратов (мокрота, промывные воды бронхов и т. д.) — микроскопия с окраской по Граму.

Общий подход к ведению пациентов с ГП основывается на выполнении следующих мероприятий [8]:

1. Диагностические исследования, направленные на уточнение нозологического диагноза (исключение синдромосходных заболеваний), идентификацию возбудителя, оценку тяжести заболевания.
2. Неотложное начало адекватной антибактериальной терапии (после взятия материала для микробиологического исследования).
3. Дополнительные мероприятия — профилактика эндогенного и экзогенного инфицирования, симптоматическая и патогенетическая терапия, профилактика (коррекция) органной дисфункции и/или септического шока.

Выделяют следующие критерии тяжелого течения ГП:

- выраженная дыхательная недостаточность (частота дыхания >30 в минуту);
- выраженная гипоксемия ( $PaO_2 < 60$  мм рт.ст.,  $SaO_2 < 90\%$  или  $PaO_2/FiO_2 < 240$ );
- острый респираторный дистресс-синдром;



Рисунок. Алгоритм ведения больного с подозрением на ГП

- потребность в ИВЛ;
- многодолевое поражение или деструкция легочной ткани, быстрая отрицательная динамика на рентгенограмме;
- признаки тяжелого сепсиса или септического шока;
- температура тела  $>39^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ ;
- показатели артериального давления (АД  $>90$  мм рт.ст. — для систолического АД и  $<60$  мм рт.ст. — для диастолического);
- признаки острой почечной недостаточности (диурез менее 20 мл/ч и/или креатинин крови  $>177$  мкмоль/л и/или потребность в гемодиализе);
- потребность в вазопрессорах более 4 часов;
- нарушение сознания.

Общий лечебно-диагностический алгоритм действий при подозрении на развитие ГП представлен на рисунке.

Цель данного алгоритма — обеспечить своевременное начало эффективной антибиотикотерапии. Доказано увеличение летальности при необходимости коррекции антибактериальной терапии на 2–3-е сутки по сравнению с теми случаями, когда правильный выбор антибиотиков был сделан на старте лечения [18, 25, 27, 29, 30, 41]. Максимально допустимый промежуток времени между подозрением на наличие ГП и введением антибиотиков не должен превышать 4 часа [7]. На раннем этапе выбор тактики антибактериальной терапии строится на клинических данных. Наиболее приемлемой комбинацией критериев для диагностики пневмонии является

появление новых или распространение имеющихся инфильтративных изменений на рентгенограмме легких в сочетании с двумя из следующих клинических проявлений инфекции: повышение температуры тела более  $38^{\circ}\text{C}$ , лейкоцитоз или лейкопения, выделение гнойной мокроты. На фоне ИВЛ к перечисленным признакам инфекции добавляется снижение оксигенации крови.

Ключевым моментом в выборе стартовой эмпирической антибактериальной терапии является выявление факторов риска в отношении присутствия полирезистентной микрофлоры (позднее начало ГП — 5 дней и более с момента госпитализации, высокая частота полирезистентной инфекции в данном отделении, курс антибактериальной терапии в предшествующие 3 месяца, хронический гемодиализ, лечение ран в предшествующие 30 дней, иммунодефицитные состояния вследствие заболеваний или на фоне лечения). Все эти пациенты должны рассматриваться как пациенты с высоким риском присутствия полирезистентной микрофлоры и получать соответствующее лечение, независимо от сроков выявления ГП. Безусловно, существует значительная разница в характере микрофлоры и ее устойчивости к антибактериальным препаратам как между различными медицинскими учреждениями, так и между отделениями в одной и той же больнице. Для построения схемы стартовой эмпирической терапии необходимо иметь данные об особенностях местной микрофлоры. Для этого

Таблица 1. Эмпирическая антибактериальная терапия ГП [1, 5, 7, 21]

Вид ГП	Монотерапия	Комбинированная терапия
Ранняя ГП <sub>ИВЛ</sub> *	Ингибитор-защищенные пенициллины Цефотаксим Цефтриаксон Цефоперазон/сульбактам Левифлоксацин	Цефотаксим + аминогликозид Цефтриаксон + аминогликозид Цефоперазон + аминогликозид
Ранняя ГП <sub>ИВЛ</sub> * (со множественными факторами риска)	Цефепим Имипенем Меропенем Левифлоксацин	Цефтазидим + аминогликозид Цефепим + аминогликозид
Поздняя ГП <sub>ИВЛ</sub> *	Цефепим Имипенем Меропенем Левифлоксацин	Цефтазидим + аминогликозид (амикацин) Цефепим + аминогликозид или левифлоксацин или азтреонам Имипенем или меропенем + левифлоксацин или азтреонам или амикацин Цефепим + в анкомицин <sup>1</sup> Имипенем или меропенем + ванкомицин
Аспирационная пневмония	Цефоперазон/сульбактам Ингибитор-защищенные пенициллины Левифлоксацин	Цефтазидим + клиндамицин Цефепим + клиндамицин или метронидазол Цефепим + ванкомицин <sup>1</sup> Имипенем или меропенем + ванкомицин <sup>1</sup>
ГП на фоне сахарного диабета, в ОИТР, комы различной этиологии	Используется сочетание препаратов для лечения пневмоний (цефалоспорины III–IV поколений, имипенем или меропенем в комбинации с ванкомицином <sup>1</sup> )	

Примечания: \* — целесообразно сочетание антибиотиков с метронидазолом; 1 — при высокой вероятности MRSA.

в идеале каждый стационар и каждое отделение интенсивной терапии должны опираться на антибиотикограмму, обновляемую так часто, как это только возможно. Тяжелое течение ГП, особенно у пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на ИВЛ, требует скорейшего применения наиболее мощных антибиотиков, активных в отношении вероятных возбудителей. В настоящее время признается роль тех антибактериальных средств, которые в меньшей степени способствуют возникновению резистентности и обладают достаточным эрадикационным потенциалом. К ним, в первую очередь, относятся карбапенемы (меропенем, имипенем) и цефалоспорины IV поколения (цефепим). Использование деэскалационного режима антибактериальной терапии у таких больных подтверждено рядом клинических исследований [16, 22, 33, 36]. Примерные схемы лечения ГП представлены в таблице 1.

Изучена эффективность цефепима при ГП, вызванной энтеробактериями, продуцирующими БЛРС. Клиническая эффективность цефепима при ГП, вызванной энтеробактериями без продукции БЛРС и продуцентами БЛРС, составила соответственно 91 и 88%, цефалоспоринов III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) — 63 и 40%, фторхинолонов (ципрофлоксацин или пefлоксацин) — 46 и 29%. Эрадикация продуцентов БЛРС была в 2 раза выше при применении цефепима (88%) по сравнению с цефалоспорином III поколения и фторхинолонами (43 и 40% соответственно). Полученные данные свидетельствуют, что эффективность цефепима при ГП высокая и не снижается, если возбудитель продуцирует БЛРС [9].

Широкий спектр антимикробной активности цефепима в отношении *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* (наиболее частых возбудителей ГП) и способность препарата преодолевать механизмы резистентности позволяют рекомендовать его для стартовой

эмпирической антибактериальной терапии ГП в качестве замены цефалоспоринов III поколения.

В литературе ведется дискуссия в отношении эффективности монотерапии по сравнению с комбинацией антибиотиков. В случае наличия полирезистентной микрофлоры выбор склоняется к комбинированному лечению в связи с наличием синергизма *in vitro*, который очень трудно подтвердить или опровергнуть в клинических условиях, и тем предположением, что при использовании комбинации антибиотиков хотя бы один из них может оказаться активным в отношении полирезистентной инфекции. Среди доступных комбинаций наибольшей шириной спектра действия обладает сочетание карбапенема с амикацином и ванкомицином либо сочетание карбапенема с антисинегнойным хинолоном и ванкомицином, достигающих активности в отношении *P. aeruginosa* и MRSA. Альтернативой ванкомицину может быть линезолид, показавший сходную антибактериальную активность при меньшей токсичности и большем накоплении в ткани легких. Выбор препаратов базируется на имеющихся результатах исследований устойчивости местной микрофлоры, вероятных побочных эффектах и данных о предшествовавшей антибактериальной терапии таким образом, чтобы не использовать антибиотики одной и той же группы.

Неотъемлемым условием успеха является оптимальный режим дозирования с учетом фармакокинетических особенностей и механизма действия препаратов. Рекомендуются дозировки и режимы введения, подтвердившие свою эффективность в клинических исследованиях у больных с сохранной функцией почек, представлены в таблице 2 [24].

После получения результатов бактериологических исследований может потребоваться модификация эмпирической антибактериальной терапии. С одной стороны, это необходимо, когда выделены резистентные или

Таблица 2. Рекомендуемые дозы антибактериальных препаратов

Препарат	Рекомендуемые дозы
<b>Цефалоспорины без антисегнойной активности</b> Цефотаксим Цефтриаксон	1–2 г каждые 8 часов 1–2 г 1 раз в сутки
<b>Антисегнойные цефалоспорины</b> Цефепим Цефтазидим	2 г каждые 8–12 часов 2 г каждые 8 часов
<b>Карбапенемы</b> Имипенем Меропенем Эртапенем	0,5 г каждые 6 часов, 1 г через 8 часов 1 г каждые 8 часов 1 г в сутки
<b>Бета-лактамы/ингибитор бета-лактамаз</b> Пиперациллин/тазобактам Ампициллин/сульбактам	4,5 г каждые 6 часов 3 г каждые 6 часов
<b>Аминогликозиды</b> Тобрамицин Амикацин	7 мг/кг в сутки 20 мг/кг в сутки
<b>Антисегнойные фторхинолоны</b> Левифлоксацин Ципрофлоксацин	750 мг в сутки 400 мг каждые 8 часов
<b>Макролиды</b> Азтреонам	1–2 г каждые 6 часов
Ванкомицин	15 мг/кг через 12 часов
Линезолид	600 мг через 12 часов

неожиданные возбудители у больного, не отвечающего на начальное лечение; с другой — если у больного с положительным ответом выделенные возбудители чувствительны к антибиотикам менее широкого спектра действия и можно исключить наличие таких возбудителей, как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, может быть проведена дэскалация антибактериальной терапии [43].

Клинические признаки разрешения инфекционного процесса — снижение температуры тела, улучшение оксигенации крови, нормализация числа лейкоцитов — обычно появляются через 48–72 часа после начала лечения. Поэтому режим антибактериальной терапии не следует изменять на протяжении этого времени за исключением случаев явного ухудшения клинического состояния или получения убедительных микробиологических данных, требующих замены антибиотиков.

Вопрос о возможности ранней микробиологической оценки эффективности антибиотиков остается открытым. В то же время, серия микробиологических исследований в динамике может выявить разрешение или возвратное течение инфекционного процесса, а также присоединение новых возбудителей.

Значение рентгенографии легких в ранней диагностике разрешения инфекции на фоне тяжелой пневмонии невелико. Обычно на ранней стадии имеет место прогрессивное изменение рентгенологических данных, в особенности на фоне бактериемии или высоковирулентной инфекции. Рентгенологическое разрешение существенно отстает от клинических показателей, особенно у пациентов старшего возраста, на фоне хронических обструктивных заболеваний легких и левожелудочковой недостаточности. В то же время, быстрое ухудшение рентгенологической картины с мультилобарным распространением процесса, увеличением размеров инфильтратов на 50% в течение

48 часов, появление признаков деструкции, плеврального выпота свидетельствует о неэффективной антибактериальной терапии [39].

Контрольное рандомизированное исследование показывает, что при адекватной стартовой антибактериальной терапии и если возбудителем пневмонии не является *P. aeruginosa* либо *Acinetobacter spp.*, длительность лечения может быть сокращена без отрицательных последствий с обычных 14–21 до 7–8 суток [19].

Исход терапии ГП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения могут отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход. С микробиологической позиции различают эрадикацию, суперинфекцию (появление нового возбудителя), рецидив (элиминация с последующим появлением первоначального возбудителя) или персистенцию.

Причинами неэффективности антибактериальной терапии ГП могут быть [4]:

- несанированный очаг инфекции;
- тяжесть состояния больного (APACHE II >25);
- высокая антибиотикорезистентность возбудителей ГП;
- персистенция проблемных возбудителей (*P. aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter spp.*);
- микроорганизмы «вне спектра» действия эмпирической терапии (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *legionella spp.*);
- развитие суперинфекции (*Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибы, *C. difficile*);
- неадекватный выбор препарата;
- позднее начало адекватной антибактериальной терапии;
- несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, разовая доза, интервал введения);
- низкие дозы и концентрация в плазме и тканях.

Профилактика ГП включает комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, направленных на борьбу с эндогенным и экзогенным инфицированием [6, 8, 10, 17, 23]:

- своевременное выявление и адекватная хирургическая санация очагов инфекции;
- селективная деконтаминация пищевого канала и энтеросорбция;
- нормализация функции пищевого канала;
- санация дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких;
- ограничение использования миорелаксантов и депрессантов;
- тщательный туалет ротоглотки;
- аспирация секрета из надманжеточного пространства;
- гигиеническая обработка кожного покрова пациента;
- осторожное отношение к назогастральной и назоинтестинальной интубации;
- осторожное применение средств, повышающих рН желудочного сока;
- подъем головного конца кровати  $>30^{\circ}$ ;
- использование стерильных одноразовых расходных материалов, соприкасающихся с дыхательными путями больного;
- эффективная дезинтоксикация и стерилизация аппаратов ИВЛ, увлажнителей, бронхоскопов и др.;
- своевременное удаление конденсата в контуре;
- использование аппаратов ИВЛ более совершенных конструкций;
- использование бактериальных фильтров в дыхательном контуре;
- своевременная смена дыхательных контуров и интубационных трубок;
- тщательная обработка рук медицинским персоналом и использование стерильных одноразовых перчаток;
- изоляция пациентов, имеющих инфекционные осложнения;
- ограничение длительности интубации трахеи и пищевого канала;
- сокращение предоперационного периода.

## Литература

1. Гайдуль К.В., Лимонов В.Л., Муконин. Нозокомиальная пневмония. Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Пособие для врачей. — М., 2004. — 28 с.
2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных. — М., 2000. — 43 с.
3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Лечение нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных // *Consilium Medicum*. — 2001. — Т. 3, №7.
4. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации РАСХИ. — М., 2004. — 43 с.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Боргес, 2002. — 383 с.
6. Руководство по инфекционному контролю в стационаре: пер. с англ. / Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.П. Бутцлера. — Смоленск: МАКМАХ, 2003. — 272 с.
7. Страчунский Л.С., Решедько Г.К. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОИТР: пособие для врачей. — Смоленск: Боргес, 2002. — 22 с.
8. Чучалин А.Г., Сиропальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. — М., 2005. — 54 с.
9. Яковлев С.В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности // *Мед. новости*. — 2005. — №3. — С. 37–43.
10. A Guide to Infection Control in the Hospital. An official publication of the International Society for Infection Diseases. 2th Edition / Eds: R. Wenzel, T. Brevwer, J.-P. Butzler. DC Dacker Inc. — Hamilton, London, 2000.
11. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia study Group // *Intensive Care Med*. — 1996. — Vol. 22. — P. 387–394.
12. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients / M. Hilf, V.L. Yu, J. Sharp et al. // *Am. J. Med*. — 1989. — Vol. 87. — P. 540–546.
13. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus* / P.A. Moise, A. Forrest, S.M. Bhavnani et al. // *Am. J. Health Syst. Pharm*. — 2000. — Vol. 57. — P. S4–S9.
14. Campbell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A., Cunha B.A. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // *Med. Clin. North Am*. — 2001. — Vol. 85 (1). — P. 79–114.
15. Canadian Critical Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient / D.K. Heyland, D.J. Cook, L. Griffith et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 1999. — Vol. 159. — P. 1249–1256.
16. Carted A., Hornick D. Therapy for ventilator-associated pneumonia // — 1999. — Vol. 20, №3. — P. 681–691.
17. Center for Diseases Control and Prevention. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. — 1994. — Vol. 15. — P. 2102–2106.
18. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia / M. Iregui, S. Ward, G. Sherman et al. // *Chest*. — 2002. — Vol. 122. — P. 262–268.
19. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial / J. Chastre, M. Wolff, J.Y. Fagon et al. // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 2588–2598.
20. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antequated hematology unit / V.G. Loo, C. Bertrand, C. Dixon et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. — 1996. — Vol. 17. — P. 360–364.
21. Cunha B.A. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // *Med. Clin. North Am*. — 2001. — Vol. 85, №1. — P. 79–114.
22. Fagon J.Y., Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients // *Eur. Respir J*. — 2003. — Vol. 42. — P. 77–83.
23. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia // *MMWR*. — 1997. — Vol. 46. — P. 1–79.
24. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 2005. — Vol. 171. — P. 388–416.
25. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species / S.E. Cosgrove, K.S. Kaye, G.M. Eliopoulos, Y. Carmeli // *Arch. Intern. Med*. — 2002. — Vol. 162. — P. 85–190.
26. Health care Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee / O.C. Tablan, L.J. Anderson, R. Besser et al. // *MMWR Recomm. Rep*. — 2004. — Vol. 53 (RR-3). — P. 1–36.
27. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia / C.M. Luna, P. Vujacich, M.S. Niederman et al. // *Chest*. — 1997. — Vol. 111. — P. 676–685.
28. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia / J. Rello, V. Ausina, M. Ricart et al. // *Chest*. — 1993. — Vol. 104. — P. 1230–1235.
29. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients / M.H. Kollef, G. Sherman, S. Ward, V.J. Fraser // *Chest*. — 1999. — Vol. 115. — P. 462–474.

30. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial / J.Y. Fagon, J. Chastre, M. Wolff et al. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 621–630.

31. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 1996. — №8. — P. 552–557.

32. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32. — P. 1396–1405.

33. Kollef M. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empiric antibiotic selection // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2000. — Vol. 17. — P. 278–183.

34. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia / R.G. Wunderink, J. Rello, S.K. Cammarata // Chest. — 2003. — Vol. 124. — P. 1789–1797.

35. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — P. 634–640.

36. Lorenz J., Bormann K.F., Bauer T.T. et al. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment // Pneumologia. — 2003. — Vol. 57, №9. — P. 532–545.

37. Malangoni M.A., Crafton R., Mocek F.C. Pneumonia in the surgical intensive care unit: factors determining successful outcome // Am. J. Surg. — 1994. — Vol. 167. — P. 250–255.

38. Montravers P., Véber B., Auboyer C. et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients:

result of the Eole Study // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 368–375.

39. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome / C.M. Luna, D. Blanzaco, M.S. Niederman et al. // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. 676–682.

40. Significance of the isolation of Candida species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients / M. El-Ebiary, A. Torres, N. Fabregas et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 583–590.

41. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting / E.H. Ibrahim, G. Sherman, S. Ward et al. // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 146–155.

42. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP / J. Garnacho-Montero, C. Ortiz-Leyba, F.J. Jimenez-Jimenez et al. // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36. — P. 1111–1118.

43. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia / F. Blot, B. Raynard, E. Chachaty et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 162. — P. 1731–1737.

44. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia / R.A. Fowler, K.E. Flavin, J. Barr et al. // Chest. — 2003. — Vol. 123. — P. 835–844.

\*\*\*

#### ЦЕФАЗОЛИН-БХФЗ

**Склад:** 1 флакон містить цефазоліну натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефазолін 500 мг або 1000 мг.

**Показання для застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, пневмонія;
- інфекції сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит і простатит);
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції жовчовивідних шляхів;
- інфекції кісток і суглобів;
- ендокардит;
- сепсис;
- ранові, опікові та післяопераційні інфекції;
- профілактика інфекцій під час хірургічних втручань (гістеректомія, холецистектомія, операції на відкритому серці, операції на кістках і суглобах і т. ін.).

#### Побічна дія.

З боку ШКТ, печінки: нудота, блювання, анорексія, діарея, біль у животі, підвищення активності печінкових трансфераз та лужної фосфатази, псевдомембранозний коліт.

З боку системи кровообігу: нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лімфопенія, гемолітична анемія, тромбоцитоз.

**Алергічні реакції:** шкірні висипи, свербіж (у тому числі аналітич та статевих органів), медикаментозна гарячка, ангідиоз, мультиформна еритема, алергичний набряк, еозинофілія, синдром Стивенса-Джонсона.

**Місцеві реакції:** флебіт у місці введення препарату (рідко).

**Побічні ефекти, пов'язані з біологічно дією препарату:** кандидоз (у тому числі кандидозний стоматит); можливі інші суперінфекції.

Можливі прояви нефротоксичності у пацієнтів з порушенням функції нирок.

**Умови відпуску.** За рецептом.

#### ЦЕФУРОКСИМ-БХФЗ

**Склад:** цефуроксим (у вигляді цефуроксиму натрієвої солі стерильної) 0,25 г, або 0,75 г, або 1,5 г.

**Показання для застосування.** Цефуроксим-БХФЗ призначають для лікування інфекційних хвороб, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як:

- інфекції дихальних шляхів: гострі та хронічні бронхіти, інфекційні бронхоектази, бактеріальна пневмонія, абсцес легень, післяопераційні інфекції органів грудної порожнини;
- інфекції вуха, горла, носа: синусити, тонзиліти, фарингіти, середній отит;
- інфекції сечовивідних шляхів: гострий та хронічний пієлонефрит, цистит, асимптоматична бактеріурія;
- інфекції м'яких тканин: бешика, ранові інфекції;
- інфекції кісток та суглобів: остеомиєліт, септичний артрит;
- інфекції шкіри: фурункуліоз, піодермія, імпетиго;
- інфекції, які передаються статевим шляхом: гонорея (гострий, неускладнений гонорейний уретрит та цервіцит), особливо у тих випадках, коли протиполовинний пеніцилін;
- акушерство та гінекологія: запальні захворювання тазових органів;
- інші інфекції: септицемія, менингіт, перитоніт.

**Профілактика післяопераційних інфекцій:** при підвищеному ризику виникнення інфекційних ускладнень операції на грудній та черевній порожнині, операції на тазових органах, при серцево-судинних та ортопедичних операціях.

У більшості випадків ефективна монотерапія Цефуроксимом-БХФЗ. За необхідності препарат можна використовувати у комбінації з аміноглікозидними антибіотиками або з метронідазолом (перорально, в сулозоріях чи у вигляді ін'єкцій), особливо для профілактики післяопераційних ускладнень у шлунково-кишкової та гінекологічній хірургії.

**Побічна дія.** При застосуванні препарату побічна дія виникає відносно рідко, помірно виражена та носить зворотний характер. Прийом препарату може спричинювати такі побічні реакції:

з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, рідко — псевдомембранозний коліт, стоматит, глосит, анорексія, підвищення активності трансфераз крові, білірубину, холестераз, дисбіоз кишечника;

з боку системи кровообігу: анемія, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемоліз еритроцитів, гіпотромбоземія;

**Алергічні реакції:** висипки, свербіж, кропив'янка, пропасниця, у поодиноких випадках — анафілактичний шок;

**Місцеві реакції:** біль або інфільтрат у місці введення; після внутрішньовенного введення у деяких випадках — флебіт;

**Інші:** інколи спостерігається транзиторне підвищення рівня печінкових ензимів, особливо у пацієнтів з патологією печінки, але даних про прямий шкідливий вплив препарату на функціональний стан печінки немає. Головинний біль, сонливість, дисурія, інтерстаційний нефрит.

**Умови відпуску.** За рецептом.

#### ЦЕФОТАКСИМ-БХФЗ

**Склад:** 1 флакон містить цефотаксиму натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефотаксим 500 мг або 1000 мг.

**Показання для застосування.** Інфекції, спричинені чутливими до дії препаратів мікроорганізмами:

- інфекції вуха, горла, носа, глотки (ангіна, отити);
- інфекції дихальних шляхів (бронхіти, пневмонії, плеврити, абсцеси);
- інфекції сечостатевої системи;
- септицемія, бактеріємія;
- інтраабдомінальні інфекції (включаючи перитоніт);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;

- менингіт (за винятком лістеріозного) та інші інфекції ЦНС;
- профілактика інфекцій після хірургічних операцій на ШКТ, урологічних та акушерсько-гінекологічних операцій.

#### Побічна дія.

З боку ШКТ: нудота, блювання, діарея, біль у животі, дисбіоз, рідко — псевдомембранозний коліт.

**Алергічні реакції:** висипання, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, пропасниця, еозинофілія, анафілактичні реакції, рідко — анафілактичний шок.

З боку біохімічних показників: збільшення печінкових трансфераз, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та білірубину, концентрації азоту сечовини та креатиніну.

З боку периферичної крові: нейтропенія, транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гіпотромбоземія.

З боку ЦНС: головний біль, оборота нуклеїна, флєбіт.

**Місцеві реакції:** біль, запалення тканин, флєбіт.

**Інші:** кровотеча та крововиливи, аутомуна гемолітична анемія, інтерстаційний нефрит, гостра печінкова недостатність, аритмія (при швидкому струмінному введенні).

**Умови відпуску.** За рецептом.

#### ЦЕФТРИАКСОН-БХФЗ

**Склад:** 1 флакон містить цефтріаксону натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефтріаксон 500 мг або 1000 мг.

**Показання для застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, викликані чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції ЛОР-органів;
- інфекції дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт, абсцес легень, емфізіма плеври);
- інфекції сечостатевої системи (пієліт, цистит, гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, неускладнена гонорея та інші інфекції, що передаються статевим шляхом (м'який шанкр і сифіліс));
- ранові інфекції, інфекційні захворювання шкіри та м'яких тканин;
- менингіт;
- інфекції кісток і суглобів;
- перитоніт, запалення жовчного міхура, шлунково-кишкової інфекції;
- інфекційні хвороби: хвороба Лайма (спірохетоз), тифозна пропасниця, сальмонельоз, салмонеллозоїд.

Препарат застосовують для профілактики інфекцій, що можуть виникнути після хірургічних операцій.

#### Побічна дія.

З боку ШКТ: нудота, блювання, стоматит, глосит, втрата смаку, біль у животі, діарея, дисбактеріоз, зміна біохімічних показників (підвищення активності печінкових трансфераз і білірубину в плазмі крові), холестази, жовтяниця.

З боку системи кровообігу: еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія.

З боку ЦНС: головний біль, запаморочення.

**Алергічні реакції:** кропив'янка, свербіж, дерматит, сироваткова хвороба, бронхоспазм, набряки, мультиформна ексудативна еритема, анафілактичні реакції, у поодиноких випадках — анафілактичний шок.

**Місцеві реакції:** біль або інфільтрат у місці введення; у поодиноких випадках — флєбіт або тромбозит при внутрішньовенному введенні.

З боку сечостатевої системи: підвищення рівня креатиніну, поява циліндрів, олігурія, анурія.

**Ефекти, зумовлені біологічно дією:** можливий розвиток суперінфекції.

**Інші:** носові кровотечі, лихоманка, пропасниця, дуже рідко — гостра ниркова недостатність, аритмія.

**Умови відпуску.** За рецептом.

#### ЦЕФОБОЦИД

**Склад:** діюча речовина: цефоперазон; 1 флакон містить 1 г цефоперазону у вигляді цефоперазону натрієвої солі стерильної.

**Показання.** Лікування інфекційних процесів, спричинених чутливими до Цефобоциду мікроорганізмами:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;
- інфекції верхніх та нижніх відділів сечовивідних шляхів;
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інтраабдомінальні інфекції;
- септицемія;
- менингіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів таза, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих шляхів.

**Профілактика інфекційних післяопераційних ускладнень** під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

#### Побічні реакції.

**Підвищена чутливість:** макулопалульозний висип, кропив'янка, еозинофілія та медикаментозна гарячка.

**Кров:** незнане зниження рівня нейтрофілів. Позитивна пряма проба Кумбса. Зниження рівня гемоглобіну або гематокрити, тривала еозинофілія та гіпотромбоземія.

**Шлунково-кишковий тракт:** підвищення рівнів АЛТ, АСТ та лужної фосфатази, діарея.

**Місцеві реакції:** болісні відчуття в місці внутрішньозавої ін'єкції. При внутрішньозавої інфузії можливі розвиток флєбіту у місці вливання.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### ЗАЦЕФ

**Склад.** Діюча речовина: цефтазидим (у вигляді цефтазидиму пентагідрату); 1 флакон містить цефтазидиму (у вигляді цефтазидиму пентагідрату) 1 г; допоміжні речовини: натрію карбонат.

#### Показання.

Цефтазидим призначений для лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами:

- тяжкі інфекції: сепсис, бактеріємія, перитоніт, менингіт; інфекції у пацієнтів зі зниженою імунітетом; у пацієнтів відділенні інтенсивної терапії, наприклад, з інфекційними сепсисами;
- інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції легень у пацієнтів з муковисцидозом;
- інфекції ЛОР-органів;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів і черевної порожнини;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції, пов'язані з гемо- та перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

**Профілактика:** інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

#### Побічні ефекти.

Побічні реакції спостерігаються рідко.

**Місцеві:** флєбіт або тромбозит при внутрішньозавої введенні; біль та/або запалення у місці внутрішньозавої ін'єкції.

**Гіперчутливість:** плямисто-папульозні висипання або кропив'янка, пропасниця, свербіж.

Можуть спостерігатися поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроз.

**Шлунково-кишкові:** діарея, нудота, блювання, біль у животі.

**Сечостатева:** кандидоз, вагініт.

**Печінка, жовчні шляхи та підшлункова залоза:** дуже рідко — жовтяниця.

**Центральна нервова система:** головний біль, запаморочення, парестезії та порушення смаку. Появляються про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремор, м'який паретез, судороги, енцефалопатія та кома у пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких доза цефтазидиму не була відповідно зменшена.

Зміни лабораторних показників (минули): еозинофілія, позитивна реакція Кумбса, дуже рідко — гемолітична анемія, тромбоцитоз і підвищення рівня одного або декількох печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, лужна фосфатаза). Можливо транзиторне підвищення рівня сечовини крові, азоту сечовини крові та/або креатиніну в сироватці крові. Дуже рідко можливі лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія та лімфоцитоз.

Можлива позитивна реакція Кумбса, що може впливати на визначення групи крові.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### ЦЕБОПІМ

**Склад:** діюча речовина: цефепім у вигляді цефепіму дигідрохлориду моногідрату у перерахуванні на 100% безводний цефепім — 500 мг, 1 г, 2 г;

допоміжні речовини: L-аргінин.

#### Дія.

**Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенією гарячкою.

**Профілактика післяопераційних ускладнень** в інтраабдомінальній хірургії.

#### Дія.

• Пневмонія;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенією гарячкою;
- бактеріальний менингіт.

**Побічні реакції.** Побічні реакції спостерігаються рідко.

**Алергічні реакції:** висипка, свербіж, підвищення температури тіла, анафілактичні реакції.

**Шлунково-кишковий тракт:** діарея, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія.

Як і практично всі антибіотики широкого спектра дії, Цебопім може викликати виникнення псевдомембранозного коліту. Важливо пам'ятати про це при виникненні діареї на фоні застосування препарату. Легкі форми коліту проходять самостійно після припинення застосування препарату, помірно або тяжкі стани вимагають спеціального лікування.

**Серцево-судинна система:** біль у грудях, tachikardiya.

**Дихальна система:** кашель, біль у горлі, задишка.

**Центральна нервова система:** головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості.

**Зміни лабораторних показників (транзиторні):** збільшення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парцельного тромбoplastичного часу (ПТЧ) та позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини та/або креатиніну сироватки, транзиторна тромбоцитопенія, транзиторна лейкопенія та нейтропенія.

**Інші:** астена, вагініт, периферичні набряки, біль у спині, плинність, судороги.

**Місцеві реакції:** при внутрішньозавої введенні — флєбіти та запалення; при внутрішньозавої введенні — запалення або біль у місці ін'єкції.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

# Медицина без боли — кредо хирурга Владимира Пироговского

**П**риступ, схватки, страдания, мука, ломка, удар, шок... Болевые восприятия — от относительно терпимой степени до крайней, жизненно опасной степени их выраженности — не случайно имеют множество синонимов. Фактически боль вследствие различных обстоятельств нашего бытия предстает спутником жизни. Нежелательным, но реальным и частым. Причем известное положение о том, что боль является «сторожевым псом» здоровья, весьма противоречиво. Если боль не укрощена, не купирована на исходных стадиях, запускается ее патофизиологический и патобиохимический каскад через эффекторы таких ощущений — ноцицепторы, и организм в случаях интенсивной боли как бы превращается в сплошную рану, при этом — с сохраненным сознанием, ощущением экстремального несчастья.

Международная ассоциация по изучению боли определяет ее природу как неприятное переживание с психофизиологическим и эмоциональным сопровождением, но иногда и опережением негативного характера. Боль, как правило, вызывается реальным повреждением ткани, хотя, скажем, при угрозе определенных насильственных действий может как бы воображаться. Организм человека и животных пронизан анализаторами боли, реагирующими на механические, термические, химические и иные факторы боли, включая внутренние механизмы, прежде всего воспалительные. Иначе говоря, совершенствование способов анальгезии, т.е. обезболивания, — важнейшая задача медицины. С 2004 года возможность жить без боли признана на уровне ООН фундаментальным правом человека, а его реализация — обязанностью общества.

Как же это неотъемлемое право осуществляется? Даже в условиях стационарного лечения 2/3 госпитализированных пациентов не получают адекватной анальгезии, и многие часами и сутками страдают от острой боли. В каждом десятом случае болевого состояния оно переходит в хроническую стадию, боль превращается в болезнь. Пример такой хронизации — фантомная боль.

Наука о боли, породившая наркоз и этим видоизменившая хирургию, обширна. Однако если наркоз представляет

собой анестезию, временную утрату чувствительности, то анальгезия предстает диапазоном средств и воздействий по быстрому торможению, блокированию именно боли. Тут острая травматическая или нетравматическая боль вследствие несчастного случая, перелома, ожога и т.п., острая почечная или печеночная колика, родовая боль, ишемические кризы. Обезболивание необходимо уже на догоспитальном этапе, что в буквальном смысле слова часто спасает жизнь. С другой стороны, обязательная технология обезболивания — необходимый признак больницы, начиная с травмпунктов.

А как можно обойтись без анальгезии при первичной хирургической обработке ран, вправлении вывихов, вытяжении, катетеризации мочевого пузыря, выполнении биопсии и пункции? Без обезболивания просто немислима стоматологическая помощь. И это прямые, локальные показания для такой противоболевой стратегии и тактики.

И вот в начале 2000-х годов появилось, пожалуй, универсальное безопасное ненаркотическое средство для управляемой анальгезии — Пентрокс R. Основа эффекта — газообразное галогенизированное, легко испаряющееся вещество — метоксифлуран. В 70-х годах прошлого столетия появились прецеденты и попытки использования метоксифлурана для осуществления наркоза, но токсичность при применении необходимых для достижения общей анестезии его доз заставила отказаться от таких эффектов. Однако оказалось, что десятикратное уменьшение дозировки метоксифлурана с управляемым самим пациентом ингаляционным введением строго рассчитанного минимального количества этого вещества раскрывает огромные пространства для анальгезии, индивидуальной противоболевой конкретики. Средство в виде Пентрокса (одноразового портативного ингалятора, удобного в действии в сочетании с флаконом, содержащим 3 мл метоксифлурана) было введено в практику медицины в Австралии. И здесь же компанией «Medical Developments» Пентрокс выпускается.

Научный фронт использования Пентрокса усилиями ученых анестезиологов Дэвида Комиссарофф и Дэвида

Кранкшоу (Мельбурн), обобщивших регистры такой анальгезии, также возник и укрепился в Австралии. По данным компании Пентрокс — короткодействующий обезболивающий препарат для обеспечения временного (менее 1 часа) облегчения боли в случае острой (кратковременной, но тяжелой) боли. Пентрокс считается приемлемым при болезненных процедурах, таких как смена повязок. Обычно у пациента обезболивание наступает после 6–8 вдохов средства. 3 мл вызывают анальгезию длительностью около 30 минут. Сравнение Пентрокса с другими короткодействующими средствами анальгезии представляет его в выгодном свете. В Австралии Пентрокс широко используется в службе скорой помощи, армии, службе спортивной медицины, стоматологической службе, в отделениях неотложной помощи, отделениях радиологии и косметологии. Препарат считается практически безопасным при условии, если не превышена доза 6 мл в сутки и 15 мл в течение недели. Эффекты Пентрокса прекращаются через 7–10 минут, оставляя сознание пациента при процедуре и после нее неизменным, что позволяет ему контактировать с врачом. В августе 2011 года компания произвела в больнице Аделанды исследование 300 пациентов с купированием боли Пентроксом при колоноскопии. Эффект был абсолютным, с быстрым восстановлением. Поскольку в соответствии с рекомендациями Совета по раку Австралии тут в течение года производится 450 тысяч колоноскопий, ясна перспективность нововведения. Компания рассчитывает на внедрение Пентрокса на рынках Евросоюза, а также США. В ряде стран Америки, Азии, Африки, Среднего Востока компании поданы заявки на регистрацию Пентрокса. В республике Молдова он зарегистрирован в 2008 году, в Украине — в 2009.

Вот, собственно, научная прелюдия к беседе с одним из энтузиастов клинического использования Пентрокса в Украине — заведующим отделением проктологии Киевской областной клинической больницы (хирургический корпус №2), врачом-хирургом высшей категории Владимиром Юрьевичем Пироговским. Недавно на хирургической конференции проктологической тематики (г. Ирпень) В.Ю. Пироговский, в соавторстве с Б. Сорокиным, С. Задорожным, Р. Ташиевым, А. Тараненко, С. Злобенец, М. Лященко, С. Племянник, У. Шетелинец, представил доклад «Опыт применения ингаляционного анестетика Пентрокс в диагностической и лечебной колоноскопии». Сообщение также опубликовано в журнале «Клиническая хирургия» (№10/2012).

— Болевой синдром у значительного числа пациентов ограничивает возможности выполнения тотальной колоноскопии или становится причиной отказа от проведения исследования, — подчеркивает В. Пироговский. Использование общего обезболивания требует госпитализации пациента, участия анестезиолога в проведении манипуляций, а также имеет свои противопоказания. За почти 20-летний период своей хирургической практики я не сталкивался с этими сложностями при выполнении колоноскопии, не говоря о том, что ее проведение без анальгезии деонтологически и клинически неприемлемо. Стремление к улучшению состояния пациента при колоноскопии и привело нас к использованию Пентрокса.

Противопоказаниями являлись повышенная чувствительность ко фторсодержащим анальгетикам и анестетикам, почечная недостаточность, состояния с угнетением дыхания. В течение 2011–2012 годов в кабинете колоноскопии проктологического отделения обследованы с применением Пентрокса 95 больных, в том числе с диагностической целью — 85, с лечебной — 9. Оценивались удобство использования ингалятора, уровень обезболивания по аналоговой шкале, согласие пациентов на повторную (при необходимости) колоноскопию при данном виде обезболивания. Средняя продолжительность исследования снизилась на 25%. 88 пациентов не ощущали боли при исследовании, 6 — испытывали боль слабой интенсивности. Все пациенты сохраняли контакт с врачом-эндоскопистом.

— Несомненно, такой вариант обезболивания предпочтительней наркоза еще и потому, — продолжает В. Пироговский, — что пациент, находясь в сознании, контролирует уровень болевых ощущений, что предотвращает даже минимальный риск перфорации стенки кишечника.

В нашем отделении с методом проведения колоноскопии при анальгезии с применением Пентрокса был ознакомлен ряд врачей-проктологов из районных больниц Киевской области, и большинство стали сторонниками Новой технологии.

— Использование Пентрокса, по моим данным, — отмечает Владимир Юрьевич, — может служить противоболевым барьером при перевязках по поводу парапроктита или после геморроидальных вмешательств. Ведь анальная зона представляет собой средоточие болевых и спастических рецепторов. Перевязки проходят быстрее и легче, а ведь клинические признаки парапроктита периодически проявляются.

В Молдове по инициативе академика АН Республики Молдова, научного руководителя Национального центра скорой помощи, профессора Станислава Гроппы, учреждения с широким использованием Пентрокса на догоспитальном и госпитальном этапах переведены в разряд «больница без боли».

Пентрокс, по заключению Станислава Гроппы, рекомендуется при транспортировке больных с острой болью, обезболивании при авариях, при вывихах малых суставов, биопсии, резекции кишечного колита, колоноскопии и эзофагогастроуденоскопии. Пентрокс также позволяет достичь снятия тревоги и снижения страха.

— Как бы Вы оценили такие перспективы в Украине?

— С моей точки зрения, Пентрокс заслуживает приоритетного внимания во всех ситуациях, помимо перечисленного, интервенционной медицины и скорой помощи, что отвечает принципам миниинвазивности. Освоение самоингаляции пациентом с использованием Пентрокса под руководством врача происходит быстро. Если хотите, это та «Эврика», которая реально делает медицинскую практику «медициной без боли».

*Беседу вел Юрий Виленский.*

\*\*\*

# Пентрокс®

метоксифлуран

БОЛЬ | ■ ■ ■ ■ ■ ОБЛЕГЧЕНИЕ<sup>1</sup>



**ПЕНТРОКС:** Клинически доказано, что Пентрокс (метоксифлуран), является безопасным и эффективным обезболивающим средством, который обеспечивает пациентам комфорт и облегчение на догоспитальном и амбулаторном этапах лечения<sup>1</sup>

## Преимущества препарата Пентрокс для эффективного и безопасного проведения колоноскопии

- Улучшает качество проведения диагностической и лечебной колоноскопии, в том числе в амбулаторных условиях.<sup>2</sup>
- Является эффективным, безопасным и удобным ингаляционным анальгетиком.<sup>2,3</sup>
- Не вызывает дыхательной недостаточности.<sup>2,3</sup>
- Повышает количество согласий на повторную колоноскопию.<sup>3</sup>

### Информация о лекарственном средстве.

### Информация для врачей и фармацевтов для использования в профессиональной деятельности.

Метоксифлуран, раствор для ингаляции. Как эффективный анальгетик повышает болевой порог у пациентов, нуждающихся в обезболивании в неотложных случаях, при кратковременных хирургических процедурах и при постоперационной аналгезии. Пары метоксифлурана в малых концентрациях обеспечивают аналгезию при вдыхании.

Побочные действия: тошнота, рвота, кашель, головокружение, сонливость, лихорадка, полиурия, головная боль. Побочные эффекты могут быть вызваны дозами, применяемыми для анестезии.

### Эксклюзивный дистрибьютор в Украине ООО «РЕВМОФАРМ»

г. Киев, ул. В. Верховинца, 12, оф. 108, тел./факс 498 90 14,

Свидетельство о регистрации №UA/9979/01/01 от 08.09.2009г.  
[www.r-pharm.com.ua](http://www.r-pharm.com.ua)

1. Pentrox (methoxyflurane) has been clinically demonstrated to be a safe and effective agent offering patients comfort and relief during pre-hospital and ambulatory treatment. (Babl F.E., Jamson S.R., Spicer M., Bernard S., Emergency Medicine Australasia, 2006. 18: 404-410.).  
2. Досвід застосування інгаляційного анестетика Пентрокс в діагностичній та лікувальній колоноскопії. В: Ю Піроговський та соавт. Клінічна хірургія. – 2012, №10 (додаток).  
3. Patient controlled analgesia with inhaled methoxyflurane versus conventional sedation for colonoscopy: a randomized, multi-centre trial. 20<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week, October 20-24, 2012/ Amsterdam, the Netherlands.

Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению.

\*\*\*

# Найрідніші під захистом природи

- ❏ **Покращує дихання**
- ❏ **Зменшує спазм бронхів**
- ❏ **Противірусна та протимікробна активність**

Р.П. МОЗ України № UA /5753/01/01 від 03.01.2012 р.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників.

Склад та лікарська форма: 100 г емульсії містять олії евкаліптової 10 г, олії хвойної 3 г.

Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліхтенхельдт ГмбХ, Німеччина.

Фармакотерапевтична група: протикашльові засоби в комбінації з експекторантами.

Показання для застосування: для полегшення симптомів застудних захворювань дихальних шляхів з надлишковим утворенням мокротиння.

Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, бронхіальна астма, коклюш, псевдокруп, схильність до судом, порушення цілісності шкіри та інші.

Особливі застереження: дітям віком від 3 місяців до 2 років препарат можна наносити тільки на спину. Інгаляції дітям з 3 років проводити тільки під наглядом дорослих, температура води для інгаляції повинна бути не вище 70 °С.

Побічні ефекти: алергічні реакції, подразнення шкіри та слизових, бронхоспазм та інші.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інгаляції з 3 років



Лікувальні ванни з 3 міс.



Профілактика застуди



Розтирання з 3 міс.



## бальзам

# Евкабал®

## сироп

Знімає подразнення



Для дітей з 6 місяців



Покращує дихання



Дуже смачний



- ❏ **Відхаркувальна та муколітична дія**
- ❏ **Протизапальний ефект**
- ❏ **Антисептична дія**

Р.П. МОЗ України № UA /5754/01/01 від 03.01.2012 р.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників.

Склад та лікарська форма: 100 г сиропу містять екстракту подорожника 3 г, чебрецю 15 г.

Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Фарма Вернігероде ГмбХ, Німеччина.

Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при кашлю та застудних захворюваннях.

Показання для застосування: запальні захворювання дихальних шляхів. Відхаркувальний засіб для симптоматичного лікування продуктивного кашлю. Підтримуючий засіб при коклюші.

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, непереносимість фруктози; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит з підвищеною кислотністю та інші.

Побічні ефекти: можливі шлунково-кишкові розлади, реакції гіперчутливості та інші.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р. Окінної, 117, info@esparma.com.ua

## РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГРВИ, КАШЛЮ ТА ЗАСТУДИ



# Кашель: современные подходы к диагностике и лечению

**К**ашель — один из самых частых симптомов, по поводу которых пациенты обращаются к врачу [1]. Его появление может быть обусловлено как патологией органов дыхания, так и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, пищевого канала (ПК), центральной нервной системы (ЦНС) и т.д.

С позиций физиологии кашель — важнейший защитный механизм, способствующий удалению чужеродных веществ из дыхательных путей. Механизм развития кашля связан с раздражением соответствующих рецепторов блуждающего нерва, сконцентрированных в области рефлексогенных зон, к которым относятся слизистая оболочка гортани, бифуркация трахеи, крупные бронхи. При этом значение имеет как воздействие на «быстрые» или ирритативные рецепторы механических и химических раздражителей, так и на «медленные» С-рецепторы медиаторов воспаления [1]. Следует отметить, что количество рецепторов в бронхах сокращается по мере уменьшения их диаметра. В терминальных бронхах кашлевых рецепторов нет, что объясняет причину отсутствия кашля при их избирательном поражении при наличии симптомов дыхательной недостаточности [2]. Кашель может быть также вызван раздражением рецепторов, сконцентрированных в области наружного слухового прохода, слизистой оболочки придаточных пазух носа и глотки, а также рефлексогенных зон, расположенных на плевре, париетальной брюшине, диафрагме, перикарде. В то же время, врач не должен забывать о том, что кашель может сопровождать и другие заболевания, в частности патологию сердечно-сосудистой системы, ПК, ЦНС и др.

При болезнях органов дыхания характер и интенсивность кашля зависят от преимущественной зоны поражения. Так, для ларингита характерным является появление грубого, «лающего» кашля, сопровождающегося осиплостью голоса или афонией. При трахеите типично развитие сухого кашля с чувством саднения за грудиной.

Следует отметить, что поражение дыхательных путей инфекционного характера чаще характеризуется появлением острого кашля, продолжающегося не более

3 месяцев. При этом при ряде инфекционных заболеваний наблюдается затяжной (более 2 недель) кашель. Так, приступообразный изнуряющий кашель у детей, особенно первого года жизни, характерен для коклюша. В этом случае он постепенно усиливается, приобретая специфический спазматический характер, характеризующийся возникновением серий кашлевых толчков, быстро следующих на выдохе друг за другом. Вслед за кашлевыми толчками возникает глубокий судорожный свистящий вдох, за которым снова следуют выдыхательные толчки, а затем вновь судорожный вдох и т.д. Длительный сухой кашель, часто определяемый как кашель «стакато», — отрывистый, звонкий, следующий приступами, но без реприз, — может наблюдаться при хламидийной инфекции [1].

Затяжной кашель нередко вызывается затеканием слизи в гортань из носоглотки при развитии воспалительного процесса в придаточных пазухах носа, длительно текущем назофарингите, аденоидите, гипертрофии аденоидов. Отличительной особенностью кашля в данном случае является его преимущественное появление в ночное время.

Длительный постоянный кашель (более 3 месяцев) наблюдается при хронических заболеваниях органов дыхания. Он характерен для большинства нагноительных заболеваний легких, сопровождающихся скоплением мокроты, — бронхоэктатической болезни, пороков развития бронхов, поликистозе легких. Часто кашель особенно интенсивен по утрам, после отделения мокроты он становится реже. При муковисцидозе кашель часто бывает навязчивым и мучительным вследствие вязкости мокроты, нередко сопровождается признаками обструкции [1].

Длительный кашель может быть единственным симптомом бронхиальной астмы. В патогенезе заболевания ведущее значение имеет развитие аллергического воспаления и как следствие — возникновение бронхоспазма, отека слизистой оболочки бронхов и повышенной продукции бронхиального секрета. В большинстве случаев клиническая картина заболевания типична (одышка,

свистящее дыхание, кашель, приступы удушья). Однако затруднение в диагностике вызывают отдельные случаи астмы, когда кашель оказывается доминирующим или даже единственным симптомом бронхиальной обструкции [3]. Нередко кашель при бронхиальной астме носит ночной характер, может провоцироваться глубоким вдохом, вдыханием холодного воздуха, физической нагрузкой вследствие развития гиперреактивности бронхов.

При раздражении области бифуркации трахеи увеличенными лимфатическими узлами средостения, опухолью, аневризмой аорты длительный кашель часто носит битональный характер (низкий, затем высокий тон). При этом при физикальном обследовании могут определяться симптомы Кораньи (притупление перкуторного звука в области V–VI грудных позвонков при увеличенных лимфатических узлах заднего средостения), Аркавина (притупление по передней подмышечной линии при наличии увеличенных прикорнеальных лимфатических узлов) и др.

В случае внезапного появления приступообразного коклюшеподобного кашля, не сопровождающегося репризами и симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в первую очередь необходимо исключить аспирацию инородного тела. В ряде случаев данное состояние характеризуется типичной аускультативной картиной, когда отмечается ослабление дыхания над одним легким, часто с появлением удлиненного свистящего выдоха, при этом может отмечаться одышка смешанного характера, усиливающаяся при изменении положения тела. Таким образом, кашель сопровождает практически любые заболевания респираторного тракта, при этом тщательно собранный анамнез, анализ всех характеристик кашля и сопутствующих симптомов будут способствовать более точному определению локализации патологического процесса, что поможет минимизировать необходимость проведения дополнительных лабораторно-инструментальных исследований и разработать тактику ведения пациента.

Наряду с болезнями органов дыхания кашель может быть симптомом «внелегочной» патологии. Он может сопровождать течение сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при развитии сердечной недостаточности с формированием застойных явлений в малом круге кровообращения. В таком случае появление кашля наряду с нарастанием признаков недостаточности кровообращения будет провоцироваться беспокойством ребенка, плачем, физической нагрузкой. Помимо характерных аускультативных изменений со стороны сердца, в легких могут выслушиваться необильные мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы, преимущественно в нижних отделах, стойко сохраняющиеся после откашливания.

Некоторые заболевания ЖКТ могут сопровождаться кашлем (стеноз пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поддиафрагмальный абсцесс, гастроэзофагеальный рефлюкс — ГЭР). Следует отметить, что длительный кашель на фоне затяжного и рецидивирующего течения обструктивного бронхита может быть единственным проявлением ГЭР. В данном случае необходимо обратить внимание на дополнительные симптомы и анамнестические данные, позволяющие своевременно установить правильный диагноз (указание

в анамнезе на частые срыгивания после кормления, рецидивирующие отиты, постоянную молочницу слизистой оболочки полости рта, развитие бронхообструктивного синдрома при отсутствии дополнительных симптомов ОРВИ). Кашель во время приема пищи может наблюдаться при дисфагии на фоне поражения ЦНС, а также при трахеопищеводных свищах, когда он часто сопровождается отделением обильной пенистой мокроты. В данном случае установлению правильного диагноза способствует своевременное проведение бронхоскопии.

Особого внимания заслуживает психогенный кашель. Он обычно сухой, с металлическим оттенком, наблюдается только в дневное время и исчезает во время сна. Его отличительная особенность — регулярность и высокая частота (до 4–8 раз в минуту), прекращение во время еды и разговоров. Психогенный кашель возникает обычно как реакция на стрессовые ситуации в семье, школе. Маленькие дети нередко кашляют при стрессе, особенно чтобы добиться своих целей. Например, кашель может усиливаться до и во время осмотра врача, прекращаясь по его окончании (снятие «стресса ожидания»). Причиной закрепления кашлевого рефлекса у ребенка могут быть повышенная тревожность родителей, концентрация их внимания на респираторных симптомах [1]. Кашель может сопровождать респираторный алкалоз, увеличение щитовидной железы, возникать при менингите, опухолях головного мозга [2].

Самой распространенной причиной кашля у взрослых и детей являются ОРВИ, которые примерно в половине случаев сопровождаются этим симптомом. До 95% респираторных инфекций имеют вирусную природу. Известно более 200 вирусов, которые способны вызывать поражения респираторного тракта. К наиболее распространенным возбудителям ОРВИ относятся: вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, адено-, рино-, бока-, метапневмо-, корона-, энтеровирусы. Перечисленные агенты не исчерпывают этиологической структуры ОРВИ у детей, поскольку в настоящее время даже с помощью современных методов лабораторной диагностики удается расшифровать лишь 70% всех регистрируемых в детском возрасте острых заболеваний респираторного тракта. Лидирующую позицию в структуре ОРВИ занимает аденовирус (34%), несколько реже встречается вирус гриппа А (25%), еще реже — парагриппа (23%), гриппа В (16%) и RS (2%).

Кашель при острых респираторных вирусных инфекциях может нарушать обычную жизнедеятельность больного и ограничивать его трудоспособность (Recommendations for the Management of Cough in Adults. Produced by British Thoracic Society Cough Guideline Group, 2006). Поэтому, учитывая значительную продолжительность кашля при ОРВИ (до 2–4 недель и более), его интенсивность, в большинстве случаев пациенты нуждаются в терапии.

Тактика врача должна предусматривать убеждение пациента в том, что кашель — обычное проявление ОРВИ и что он выполняет защитную функцию (Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. World Health Organization, 2006; Sung V., Cranswick N., 2009).

Перед врачом всегда стоит трудная задача выбора тех или иных средств, облегчающих кашель. Известно, что твердые доказательства пользы каких бы то ни было средств медикаментозного и немедикаментозного лечения кашля, основанных на проведении серьезных клинических исследований, в большинстве случаев отсутствуют. Многие пациенты отмечают улучшение на фоне применения различных безрецептурных лекарственных средств, при этом нет доказательств специфического фармакологического эффекта.

Существуют различные классификации противокашлевых препаратов. Согласно одной из них препараты, применяемые для удаления мокроты, делят на две основные группы:

- препараты, стимулирующие отхаркивание (секретомоторные);
- муколитические (или секретолитические) препараты.

Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты.

Условно препараты этой группы делят на две подгруппы: рефлекторного и резорбтивного действия.

Средства рефлекторного действия (препараты термописа, истода, алтея и других лекарственных растений, натрия бензоат, терпингидрат и др.) при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, в результате чего усиливается секреция слюнных желез и слизистых желез бронхов. Ряд препаратов рефлекторного действия частично обладает также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Ко второй подгруппе относятся препараты резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, частично — натрия гидрокарбонат и др.), которые, всасываясь в ЖКТ, выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируя бронхиальные железы и вызывая непосредственное разжижение (гидратацию) мокроты.

Муколитические препараты разжижают мокроту в результате расщепления сложных муцинов, что ведет к уменьшению ее вязкости и облегчению эвакуации.

Выделяют три группы муколитических препаратов:

- протеолитические ферменты;
- аминокислоты с SH-группой;
- мукорегуляторы.

Тактика практического врача при выборе мукоактивного препарата должна исходить из природы кашля и приверженности пациентов к синтетическим или природным препаратам. Назначение активных муколитиков, таких как ацетилцистеин, пациентам пожилого возраста с нарушенным мукоцилиарным клиренсом может иметь отрицательные последствия. Серьезная проблема лечения кашля у беременных женщин и детей раннего возраста. Назначение синтетических муколитических

препаратов требует дифференцированного подхода с учетом нежелательных эффектов каждого препарата. Так, ацетилцистеин следует с осторожностью назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма. Ограничивает использование ацетилцистеина опасность развития желудочно-кишечных расстройств при приеме внутрь. Среди побочных эффектов в отдельных случаях наблюдаются нарушения в деятельности пищеварительного тракта (тошнота, рвота, изжога, понос), изредка встречается гиперчувствительность в виде крапивницы и бронхоспазма. Одновременный прием нитроглицерина и ацетилцистеина может привести к усилению вазодилатирующего эффекта нитроглицерина. Существуют проблемы одновременного приема ацетилцистеина и антибиотиков. Препараты карбоцистеина не следует назначать больным сахарным диабетом, так как в одной столовой ложке сиропа содержится 6 г сахарозы. Не рекомендуется применять карбоцистеин беременным и кормящим матерям. Длительный прием карбоцистеина может вызывать запоры.

Побочные явления при приеме амброксола наблюдаются редко и проявляются в виде тошноты, боли в животе, аллергических реакций, сухости во рту и носоглотке.

Использование протеолитических ферментов в качестве муколитиков в настоящее время не рекомендуется в связи с возможным повреждением легочного матрикса и высоким риском развития серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов.

Не утратили своего значения такие простые и доступные процедуры, облегчающие кашель:

- паровые ингаляции как простое средство увлажнения дыхательных путей и уменьшения вязкости слизи, упрощающее ее выведение (через нос, рот, а также глотку при глотании) (Montauk S.L., 2002);
- вода и водяной пар могут способствовать выведению мокроты, действуя либо как муколитическое, либо как отхаркивающее средство (Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. World Health Organization, 2001);

• ароматические компоненты, такие как ментол и эвкалиптовое масло, могут быть добавлены в горячую воду для получения пара, вдыхание которого может уменьшить заложенность носа и облегчить дыхание. Ароматы способствуют вдыханию теплого влажного воздуха, который сам по себе может приносить облегчение (Khor E., 2004; BNF for children, 2009);

• камфоро- или ментолосодержащие продукты могут быть добавлены в паровой ингалятор для временного облегчения кашля (Treatment Options for Managing Cough and Colds in Children. Retail Clinician CE Lesson, 2008);

• ароматические бальзамы также полезны для обеспечения комфорта. Их можно наносить непосредственно на кожу шеи, груди или спины, а также на постель или одежду ребенка, если чувствительность кожи повышена. Не рекомендуются для применения у детей младше 5 месяцев (BNF for children, 2009).

В последние годы на фармацевтическом рынке появились препараты растительного происхождения, которые благодаря современным технологиям не уступают

синтетическим муколитикам, а в некоторых случаях — оказывают еще и дополнительное противовоспалительное действие. В настоящее время фитопрепараты становятся предметом осознанного выбора благодаря относительной безвредности, мягкости действия, доступности, эффективности. Уровень развития современной фармацевтической промышленности дает возможность выпускать многокомпонентные (комбинированные) фитопрепараты высокого качества, содержащие строго дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает гарантированную безопасность и эффективность лечения. В связи с этим все чаще в медицинской практике используются природные отхаркивающие лекарственные средства.

Из растительных препаратов достаточно эффективным муколитическим препаратом является Эвкабал. Его действие обусловлено компонентами лекарственных трав, входящих в состав, — подорожника, чабреца, масла эвкалипта, масла хвойного. Существуют различные лекарственные формы этого препарата — Эвкабал сироп, Эвкабал бальзам, которые отличаются своим составом и имеют различное применение. Ниже будет представлена информация о его фармакологическом действии. Однако вначале — о разнообразии способов применения, которые обеспечивают максимальное удобство и пользу при различных проявлениях простуды у пациентов разных возрастных групп.

### Эвкабал сироп

В состав Эвкабал сиропа входит экстракт подорожника остролистного жидкий 3 г/100 г, экстракт чабреца жидкий 15 г/100 г. Это комбинированный препарат растительного происхождения. Эффекты, присущие его компонентам, взаимно потенцируются.

Экстракт чабреца благодаря наличию в его составе фитонцидов и фенолов (тимола и карвакрола) оказывает бактерицидное действие в отношении грамположительной кокковой микрофлоры и бактериостатическое — в отношении грамотрицательных бактерий. Кроме того, фенолы проявляют активность в отношении грибов и антибиотикорезистентной микробной флоры, в том числе L-форм бактерий.

Отхаркивающее и секретолитическое действие эфирного масла и флавоноидов чабреца обусловлены ферментированием густого вязкого секрета и повышением двигательной активности реснитчатого эпителия. В большинстве случаев эффект зависит от свойства поверхностно-активного эфирного масла изменять коллоидное состояние мокроты. Спазмолитический эффект флавоноидов обеспечивает умеренную бронходилатацию, облегчает дыхание, уменьшает экспираторную одышку.

Растительные муцины подорожника уменьшают раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, а при их атрофических изменениях — снижают интенсивность сухого непродуктивного кашля.

Фитонциды и фенолы способствуют разжижению бронхиального секрета, усилению его эвакуации реснитчатым эпителием, уменьшению выраженности катаральных явлений в дыхательных путях, а также оказывают противомикробное действие и защищают слизистую оболочку от раздражения. Детям грудного возраста

(с 6 месяцев) и младшего возраста назначают по 1 чайной ложке (5 мл) сиропа 3–5 раз в сутки, детям школьного возраста — по 1 десертной ложке сиропа (10 мл) 3–5 раз в сутки, взрослым — по 1–2 десертные ложки сиропа (10–20 мл) 3–5 раз в сутки.

Продолжительность лечения — 1–3 недели, до исчезновения симптомов заболевания. Указанные фармако-терапевтические свойства позволяют применять Эвкабал сироп для симптоматического лечения кашля любого происхождения, а также уменьшения выраженности раздражения дыхательных путей химическими и физическими факторами (курение, вредные условия труда).

Перед применением флакон с сиропом необходимо взболтать.

### Эвкабал бальзам

В состав Эвкабал бальзама входит масло эвкалиптовое 10 г/100 г и масло хвойное 3 г/100 г. Терапевтический эффект препарата обусловлен взаимопотенцирующим действием его активных компонентов. Эфирные масла эвкалипта и сосновой хвои обуславливают неспецифическое противовирусное, антибактериальное и противогрибковое действие препарата. Эфирные масла активируют кровообращение в органах и тканях, прежде всего — в миокарде и органах дыхания. Хвойное масло влияет на функцию ЦНС, уменьшает бронхоспазм и облегчает дыхание, а за счет альфа-пинена, содержащегося в хвое, значительно улучшает микроциркуляцию.

Эвкалиптовое масло обладает отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием, обусловленным 1,8-цинеолом.

Фармакотерапевтическое действие эфирных масел (разрежение бронхиального секрета, усиление его эвакуации мерцательным эпителием, уменьшение выраженности катаральных явлений в респираторных путях, а также противомикробное действие) делает целесообразным их применение при простудных заболеваниях.

Эвкалиптовое масло имеет длительную историю применения при ОРВИ, гриппе, ринитах и синуситах. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что эвкалиптовое масло и его основное активное вещество — 1,8-цинеол — повышают фагоцитарную активность, значительно ингибируют выделение многих провоспалительных медиаторов и секрецию муцина эпителием трахеи и бронхов (Sadlon A.E., Lamson D.W., 2010). Противовоспалительный эффект 1,8-цинеола был подтвержден в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с бронхиальной астмой, у которых на фоне улучшения параметров внешнего дыхания удалось существенно снизить дозы противоастматических препаратов (Juergens U.R. et al., 2003). Также в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 1,8-цинеол был эффективен для уменьшения дискомфорта (согласно оценочной шкале) у пациентов с негнойным синуситом (Kehrl W. et al., 2004). В ряде исследований показано противомикробное действие эвкалиптового масла. Так, в одном из них высокочувствительными к нему оказались все тестируемые грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*) (Ashour H.M., 2008). Сосновое масло также обладает противомикробным

эффектом, а за счет пинена способно значительно улучшать микроциркуляцию. То есть, терапевтическая эффективность Эвкабал бальзама обусловлена взаимно потенцирующим действием активных компонентов эвкалиптового и соснового масел.

При ингаляционном применении эвкалиптовое и хвойное масла достигают непосредственно дыхательных путей, а при наружном применении хорошо всасываются и поступают в системный кровоток, попадая в органы и ткани, в том числе в легкие, откуда частично выделяются при дыхании. Таким образом, эффект, возникающий при ингаляции препарата, усиливается при приеме теплой ванны с данным лекарственным средством. Улучшение тканевого кровообращения вследствие приема теплой ванны с эфирными маслами способствует усиленному потоотделению и выведению токсинов через кожу.

Эвкабал бальзам используется для растирания, паровых ингаляций или в качестве компонента для приготовления лечебных ванн.

Для растирания Эвкабал бальзам применяют в неразбавленном виде.

Полоску эмульсии длиной 3–5 см наносят на кожу груди и спины несколько раз в сутки и хорошо растирают.

Для паровых ингаляций полоску эмульсии длиной 3–5 см (1 чайная ложка) растворяют в 1–2 л горячей воды и вдыхают пары, накрыв голову полотенцем или используя ингалятор. Рекомендуется проводить по 3 процедуры ежедневно на протяжении нескольких дней до исчезновения симптомов.

При применении ингалятора у детей младшего возраста полоску эмульсии длиной 1–2 см, у детей школьного возраста — 2–3 см, у взрослых — 3–5 см растворяют в горячей воде и взбалтывают в нижней части ингалятора.

В качестве компонента для лечебных ванн назначают главным образом детям грудного и младшего возраста.

Для детей грудного возраста (объем ванны 20 л) выжимают полоску эмульсии длиной 8–10 см (1 столовая ложка), для купания детей младшего возраста (объем ванны 40 л) — две полоски эмульсии длиной 10 см (2 столовые ложки). Эмульсию растворяют в воде при температуре 36–37°C, продолжительность приема ванны — 10 минут, процедуры проводят ежедневно до исчезновения симптомов. Дополнительно (при необходимости) 2–3 раза в сутки растирают грудную клетку и спину препаратом Эвкабал бальзам.

Прием ванн с добавлением Эвкабал бальзама — оптимальный, а для детей в возрасте до 1 года — едва ли не единственно возможный метод лечения, объединяющий как действие компонентов бальзама через кожу, так и непосредственно дыхательные пути при вдыхании. Улучшение микроциркуляции в мышцах и коже в результате приема теплых ванн с эфирными маслами приводит к усиленному потоотделению и выделению патогенных микроорганизмов с поверхности кожи. *Ванны* (в основном используют для грудных детей от 2 месяцев и детей младшего возраста): полоску эмульсии длиной 8–10 см добавляют к 20 л воды температуры 36–37°C (для грудных детей) либо 2 полоски эмульсии длиной 10 см — на 40 л (для детей младшего возраста), продолжительность принятия ванны — около 10 минут. Ванны повторяют до полного исчезновения симптомов заболевания. В течение

недели можно принимать ванны 3–4 раза. Дополнительно, в случае необходимости, 2–3 раза в день эмульсию втирают в кожу груди и межлопаточной области. При подобных мероприятиях детям рекомендуется постельный режим.

При ингаляциях Эвкабал бальзама эфирные масла непосредственно влияют на слизистую оболочку дыхательных путей, бронхиальные мышцы и нервные рецепторы. Это вызывает разжижение и растворение бронхиального секрета, усиленное его выведение мерцательным эпителием, уменьшение выраженности бронхоспазма и воспаления в респираторных путях. Вышеперечисленное способствует облегчению дыхания и уменьшению кашля.

Таким образом, применение препаратов Эвкабал бальзам и Эвкабал сироп в лечении ОРВИ и кашля различного происхождения:

- обосновано с научной точки зрения;
- связано с продолжительным благоприятным практическим опытом — как общемедицинским, так и семейным, личным;
- приятно даже в процессе самого лечения, а не только после наступления эффекта.

Следует также обратить внимание на авторитет производителя препаратов — компании «Эспарма ГмБХ», Германия. Многолетняя, почти полторавековая история и традиции позволили отточить мастерство изготовления растительных лекарственных средств. Это и особые условия выращивания, и контролируемый сбор сырья, и высокотехнологичное производство. Все это обеспечивает надежность выпускаемых продуктов с максимизацией пользы и минимизацией рисков лечения: только то, что нужно для восстановления и укрепления здоровья.

Авторами было проведено ограниченное клиническое исследование препарата Эвкабал сироп у больных острым бронхитом. Для всех больных характерным был кашель с трудноотделяемой мокротой.

В исследовании принимали участие 40 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении. Основную группу составили 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 36,6±3,6 года), контрольную — также 20 больных (11 мужчин и 9 женщины, средний возраст 32,5±4,2 года).

Все больные предъявляли жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой. Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Эвкабал сироп по 20 мл 3 раза в сутки, больные контрольной группы принимали только противовоспалительные препараты.

Оценка эффективности и безопасности исследуемого препарата проводилась на основании критериев в баллах по специальной шкале с последующей статистической обработкой. Результаты сравнивались в контрольной и основной группах.

Для оценки терапевтической эффективности исследуемого препарата до начала лечения и после его окончания регистрировались субъективные жалобы, данные объективного обследования, проводились общепринятые лабораторные исследования, микроскопическое исследование мокроты.

Кроме того, на 1-й, 3-й, 7-й день лечения проводили объективное исследование, регистрировали субъективные жалобы и побочные явления, возникшие в процессе проводимой терапии.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям (в баллах):

- выраженность кашля: 0 — кашля нет; 1 — незначительный кашель; 2 — умеренный кашель; 3 — сильный кашель;
- характер мокроты: слизистая; слизисто-гнойная; гнойная;
- количество мокроты: отсутствует; незначительное; умеренное; значительное;
- выраженность одышки: 0 — одышка не беспокоит; 1 — одышка при значительной физической нагрузке; 2 — одышка при умеренной нагрузке; 3 — одышка при незначительной физической нагрузке; 4 — одышка в покое;
- эффективность кашля оценивали по количеству кашлевых толчков, необходимых для получения первой порции мокроты;
- адгезивность мокроты оценивали по усилию, необходимому для отрыва покровного стекла от мокроты с помощью тензометрической системы:

$$A=F/S,$$

где  $F$  — усилие отрыва,  $S$  — площадь покровного стекла.

Первый осмотр пациентов был проведен через 24 часа после начала приема препарата исследования. Большинство больных отмечали хорошую переносимость препарата. Ни в одном случае препарат не был отменен.

Наиболее характерными изменениями на 3-й день терапии препаратом Эвкабал сироп были улучшение откашливания мокроты практически у всех больных основной группы, уменьшение выраженности кашля — у 85% больных, уменьшение его болезненности — у 80%, а также увеличение его эффективности. В среднем для получения плевка мокроты понадобилось меньше кашлевых толчков по сравнению с началом лечения. Если до начала лечения необходимо было сделать  $6,5 \pm 1,3$  кашлевых толчка для получения порции мокроты, то после 3 дней приема Эвкабала отделение мокроты отмечалось после  $4,1 \pm 1,1$  кашлевых толчка ( $p < 0,005$ ). Характерным для всех больных было уменьшение болезненности кашля. Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

На 7-й день лечения 85% больных отметили дальнейшее уменьшение выраженности кашля, уменьшение болезненности кашля отмечено у 90% больных, практически все больные указали на улучшение отхождения мокроты.

После окончания лечения уменьшение одышки отметили все больные, выраженность кашля уменьшилась у 96% больных, умеренная болезненность при кашле сохранялась у 2 пациентов.

Облегчение откашливания мокроты коррелировало с улучшением адгезивных свойств мокроты. По сравнению с началом лечения адгезивность мокроты уменьшилась почти в 2,3 раза.

Таким образом, проведенное э открытое сравнительное мультицентровое исследование показало, что Эвкабал является эффективным натуральным лекарственным препаратом терапии острого бронхита.

## Литература

1. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // Рус. мед. журн. — 2010. — №18 (18). — С. 1145–1148.
2. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной // Consilium Medicum. — 2003. — №5 (10). — С. 552–557.
3. Дворецкий Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, №3. — С. 5–8.
4. Делягин В.М. Кашель, тактика врача и выбор препарата // Рус. мед. журн. — 2008. — №16 (3). — С. 129–132.
5. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // Рус. мед. журн. — 2010. — №17 (18). — С. 1–6.
6. Овчаренко С.И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // Consilium Medicum. — 2006. — №8 (1). — С. 3–6.
7. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита // Рус. мед. журн. — 2001. — №9 (5). — С. 201–206.
8. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель // Consilium Medicum. — 2004. — №6 (10). — С. 720–728.
9. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. — Рязань, 2000.
10. Cough. Understanding and treating a problem with many causes. — American College of Chest Physicians, 2000.
11. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough // Lancet. — 2008. — Vol. 19, №371. — P.1364–1374.
12. Kardos P., Berck H., Fuchs K.H. et al. Guidelines of the german respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough // Pneumologie. — 2010 — Vol. 64, №6. — P. 336–373.
13. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians // Chest. — 1998. — Vol. 114 (suppl).
14. Recommendations for the Management of Cough in Adults. Produced by British Thoracic Society Cough Guideline Group; a subcommittee of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society // Thorax. — 2006. — Vol. 61 (Suppl. 1).
15. Cough Management. Guideline. American College of Chest Physicians. 01.01.06. — At <http://www.chestnet.org/accp/guidelines/cough-management>.
16. Recommendations for the Assessment and Management of Cough in Children Produced by British Thoracic Society Cough Guideline Group; a sub-committee of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society // Thorax. — 2008. — Vol. 63 (Suppl. III).
17. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. — World Health Organization, 2001. — WHO/FCH/CAH/01.02.
18. Sung V., Cranswick N. Cough and cold remedies for children // Aust. Prescr. — 2009. — Vol. 32.
19. Pharmacy Letter. National Prescribing Service Limited (Australia). N5. June 2002. — At <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim031.htm>.
20. Montauk S.L. Appropriate use of common OTC analgesics and cough and cold medications. — American Academy of Family Physicians, 2002.
21. Khor E. Coughs and cold mixtures. — National University of Singapore, 2004. — [http://www.med.nus.edu.sg/paed/academic/AM\\_cough\\_cold.htm](http://www.med.nus.edu.sg/paed/academic/AM_cough_cold.htm).
22. British National Formulary. BNF for children. — London: BMJ Group, 2009.
23. Treatment Options for Managing Cough and Colds in Children. Retail Clinician CE Lesson. Winter 2008. — <http://www.4healtheducation.com/pdf/RWinter4QCELesson08.pdf>.
24. Packman E.W., London S.J. The utility of artificially induced cough as a clinical model for evaluating the antitussive effects of aromatics delivered by inunction // Eur. Respir. J. — 1980. — Vol. 61.
25. Cal K., Sopala M. Ex vivo skin absorption of terpens from Vicks VapoRub ointment // Med. Sci. Monit. — 2008. — Vol. 14.
26. Sadlon A.E., Lamson D.W. Immune-modifying and antimicrobial effects of eucalyptus oil and simple inhalation devices // Alternative medicine review. — 2010. — Vol. 15, №1.
27. Juergens U.R., Dethlefsen U., Steinkamp G. et al. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial // Respir. Med. — 2003. — Vol. 97.
28. Kehrl W., Sonnemann U., Dethlefsen U. Therapy for acute non-purulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Laryngoscope. — 2004. — Vol. 114.
29. Ashour H.M. Antibacterial, antifungal, and anticancer activities of volatile oils and extracts from stems, leaves, and flowers of Eucalyptus sideroxyton and Eucalyptus torquata.

©

АНОНС

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# IMF IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ-ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16 - 19 квітня 2013 Україна, Київ, ВЦ «КиївЕкспоПлаза»

**За підтримки:**

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

**Організатори:**

Національна академія  
медичних наук України



[www.lmt.kiev.ua](http://www.lmt.kiev.ua)

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ,  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА  
ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,  
ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ  
МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ  
ПРЕПАРАТІВ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

ЧОТИРИ ДНІ ПРОДУКТИВНОЇ РОБОТИ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі:

3 питань участі в науково-діловій програмі:

+38 044 526 93 09

+38 044 361 07 21

med@lmt.kiev.ua

marketing@lmt.kiev.ua

[www.lmt.kiev.ua](http://www.lmt.kiev.ua)

# Передплатний купон

## Для оформлення передплати:

1. Заповніть купон-замовлення.
2. Оплатіть квитанцію в будь-якому банку (найменший комісійний збір в Ощадбанку).
3. Купон-замовлення та квитанцію або їх ксерокопії надішліть на адресу редакції:  
вул. Світлицького, 35а, 2-й пов., редакція журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача», м. Київ, 04123 або факсом: (044) 391-31-40

**Увага! Передплата дійсна тільки після надходження до редакції копії квитанції та купона-замовлення!**

## КУПОН

П.І.Б.

Місце роботи (найменування медичної установи, відділення)

Спеціальність

Посада, учений ступінь

Домашня адреса:

вулиця, номер будинку, квартири, місто (село), область, індекс

Телефон / e-mail:

**Прошу оформити передплату на журнал  
«Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2013 рік**

## ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Рахунок  
отримувача 26007052613593

Код  
ЄДРПОУ 38391807

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр  
ПАТ КБ «Приватбанк»» МФО 320649

Платник

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2013 р.		

Касир

Підпис платника

## КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Рахунок  
отримувача 26007052613593

Код  
ЄДРПОУ 38391807

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр  
ПАТ КБ «Приватбанк»» МФО 320649

Платник

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2013 р.		

Касир

Підпис платника

\*Вся інформація залишається конфіденційною. Цим підтверджую свою згоду на використання моїх персональних даних редакцією журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» з метою розсилки. Власник персональних даних має право відхилити дану згоду, направивши письмове повідомлення на адресу редакції.