

Инфекционные осложнения в отделениях интенсивной терапии: актуальность проблемы и современные возможности терапии

По материалам научно-практической конференции
«Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии», 7-8 мая, г. Запорожье

Инфекционные осложнения (бактериальные и грибковые) являются одной из важнейших причин летальности пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), поэтому их профилактика и современные возможности лечения всегда находятся в фокусе внимания реаниматологов и хирургов. В этой статье предлагаем читателям ознакомиться с обзором двух докладов по данной проблеме, которые были представлены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии», проходившей 7-8 мая в г. Запорожье.

Об актуальности проблемы и современных подходах к лечению инвазивных микозов в ОИТ рассказал заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер.

Он подчеркнул, что кандидемия и другие формы инвазивного кандидоза ассоциируются со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно у пациентов ОИТ. Так, по данным Paphito и соавт. (2005), летальность при инвазивных грибковых инфекциях в ОИТ составляет 50-80%. Leon и соавт. (2006) проанализировали показатели смертности у больных хирургических ОИТ и установили, что при отсутствии грибковой колонизации/инфекции смертность составляет 33,2%, при единственном локусе колонизации *Candida* – 26,5%, в то время как при множественной колонизации или доказанной кандидозной инфекции – превышает 50%. К сожалению, инициальная противогрибковая терапия часто только задерживает, но не предупреждает развитие инвазивной грибковой инфекции в ОИТ. Поэтому ситуацию с микозами в ОИТ следует отслеживать не менее тщательно, чем с бактериальными инфекциями.

К факторам, предрасполагающим к развитию кандидемии, относятся: оперативное вмешательство на брюшной полости, внутрисосудистые катетеры, механическая вентиляция легких, парентеральное питание, использование антибиотиков широкого спектра, иммуносупрессия, терапия кортикостероидами, острая почечная недостаточность, диабет, трансплантация, гемодиализ, панкреатит и др. Для пациентов ОИТ выделено еще несколько специфических факторов риска: длительное пребывание в ОИТ, колонизация *Candida*, особенно мультифокальная, высокий балл по шкале АРАСНЕ II, низкая масса тела у новорожденных.

Для оценки риска развития кандидемии Leon и соавт. предложили использовать шкалу, которая включает следующие пункты:

- парентеральное питание – 1 балл;
- хирургическое вмешательство – 1 балл;
- колонизация в 2-х и более местах – 1 балл;
- тяжелый сепсис – 2 балла.

У пациентов с индексом >2,5 риск развития кандидемии повышен в 8 раз.

Среди всех случаев инвазивных грибковых инфекций на представителей рода *Candida* приходится 80-90% случаев, *Aspergillus* – 5-15%, *Cryptococcus* – 2-5%, на другие грибы – 1-2%.

Инвазивные кандидозы наиболее часто вызываются такими грибами рода *Candida*: *C. albicans* – 42%, *C. tropicalis* – 18%, *C. parapsilosis* – 17%, *C. glabrata* – 11%, *C. krusei* – 4%. Определение вида *Candida* является важной диагностической проблемой, поскольку они характеризуются

разной чувствительностью к противогрибковым препаратам и прогнозом лечения. Например, практически все изоляты *C. albicans* чувствительны к азолам (флуконазолу). *C. krusei* и *C. glabrata* чаще, чем другие виды, являются резистентными к терапии азолами и другими противогрибковыми препаратами. Для *C. tropicalis* характерна инвазивная форма инфекции, а *C. parapsilosis* менее вирулентны.

Из других грибов наибольшее значение имеет инфекция *Aspergillus*, особенно *A. fumigatus*. Она диагностируется в 5,2% случаев и является важной причиной смерти у больных с нейтропенией, лейкемией и лиц, перенесших трансплантацию органа. У пациентов с нейтропенией очень высокий уровень смертности наблюдается при инфекциях, вызванных грибами родов *Fusarium* и *Trichosporon* (100%), *Aspergillus* (90%), *Candida* (50%).

Как показали эпидемиологические исследования, наиболее частыми клиническими симптомами инвазивной грибковой инфекции являются:

- лихорадка (>38,5°C) или гипотермия (<36°C);
- длительная артериальная гипотензия, которую нельзя объяснить другими причинами (систолическое артериальное давление <80 мм рт. ст. дольше 2 ч);
- отсутствие положительной динамики, несмотря на адекватную антибиотикотерапию;
- синдром ДВС или полиорганная недостаточность.

Важно помнить, что грибковая инфекция может не проявляться клинической симптоматикой или иметь неспецифические симптомы, поэтому врачам рекомендуется больше руководствоваться микробиологическими данными.

К противогрибковым средствам, наиболее широко применяемым в клинической практике, относятся амфотерицин В, азолы и эхинокандины.

Амфотерицин В на протяжении многих десятилетий был препаратом выбора для эмпирической терапии инвазивных микозов. Однако нефротоксичность и побочные эффекты, связанные с его инфузией (лихорадка и озноб), ограничили его использование в клинической практике после появления более современных препаратов.

Так, в конце 1980-х годов появились азолы, ставшие серьезным прогрессом в лечении инвазивных микозов. Но уже в конце 1990-х годов начала расти распространенность грибковых инфекций, вызванных грибами *Candida* с повышенной резистентностью к азолам, прежде всего *C. krusei* и *C. glabrata*. В случаях, когда подозревали азол-резистентные разновидности *Candida*, рекомендовалось для эмпирического лечения использовать большие дозы флуконазола (800-1200 мг), однако доказательства эффективности такой тактики в сравнительных исследованиях получены не были.

Относительно недавно на фармацевтическом рынке появился новый подкласс

противогрибковых препаратов, являющихся производными азолов – триазолы. Их наиболее известный представитель – вориканазол. В настоящее время триазолы считают препаратами первой линии терапии при инвазивном аспергиллезе и второй линии – при полирезистентном кандидозе.

Самым новым из внедренных в клиническую практику классом противогрибковых препаратов являются эхинокандины, которые ингибируют синтез (1,3)-бетаD-глюкасинтазы мембраны грибковой клетки (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин). Они одобрены для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза, в том числе у пациентов с нейтропенией, и по эффективности превосходят флуконазол. На сегодняшний день эхинокандины рекомендованы в качестве терапии первой линии у гемодинамически нестабильных пациентов с предшествующим лечением азолами и при кандидемии/инвазивном кандидозе, вызванных *C. glabrata* и *C. krusei*.

Анидулафунгин в настоящее время является единственным доступным эхинокандином, не требующим коррекции дозы и не имеющим известных взаимодействий с другими лекарственными средствами. Его эффективность не зависит от возраста, пола, массы тела, функции печени и почек.

Особенно показан анидулафунгин для лечения кандидемии/инвазивного кандидоза у пациентов ОИТ с полиорганной недостаточностью, получающих многочисленные сопутствующие препараты. Анидулафунгин хорошо переносится пациентами. Частота нежелательных явлений в клинических исследованиях составляла 15,3%, причем только в 1,9% случаев имели место серьезные побочные эффекты. Несомненным преимуществом анидулафунгина является его активность в отношении каспофунгин-резистентных изолятов *C. glabrata*.

Когда и какие препараты следует назначать для профилактики и лечения грибковых инфекций в ОИТ?

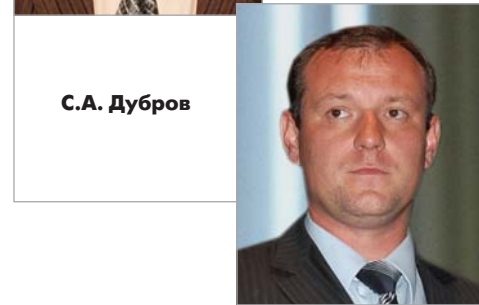
Согласно рекомендациям ESCMID (2012) профилактика флуконазолом проводится в таких случаях:

- повторная перфорация желудка или кишечника;
- инфицированный панкреонекроз;
- наличие >2 факторов риска инвазивного кандидоза;
- гемодиализ, тотальное парентеральное питание, применение системных глюкокортикоидов в течение 3 дней или иммуносупрессоров более 7 дней;
- пребывание в хирургическом ОИТ более 3 дней с тремя факторами риска инвазивного кандидоза (искусственная вентиляция легких, внутривенный катетер, антибиотики широкого спектра действия более 3 дней).

В отделениях, где *C. albicans* высеивают не больше чем в 10-15% случаев, профилактику проводят каспофунгином или анидулафунгином.



Ф.С. Глумчер



С.А. Дубров

Профилактическое применение антимикотиков в ОИТ должно быть рациональным. Неоправданное профилактическое или эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивного кандидоза увеличивает стоимость лечения и способствует селекции резистентных изолятов грибов.

Положительный посев грибковой культуры из крови является абсолютным показанием к началу антифунгальной терапии. Как уже было отмечено, летальность пациентов ОИТ при кандидемии очень высока, а ранняя противогрибковая терапия значительно повышает шансы на выживание у таких больных.

При подтвержденной кандидемии/инвазивном кандидозе препарат выбирают на основании результатов оценки чувствительности возбудителя. Как показали результаты клинических исследований, у пациентов с *C. albicans* анидулафунгин обеспечивает более высокую эффективность, чем флуконазол (81 и 62% соответственно).

В случае кандидемии рекомендуется удаление внутрисосудистых катетеров. Если это невозможно, следует назначить липидную форму амфотерицина В либо эхинокандина.

Для неосложненной кандидемии продолжительность лечения составляет 14 дней после ее устранения. Ликвидация кандидемии определяется наличием не менее одной отрицательной гемокультуры. Переход на пероральное лечение можно рассмотреть после 10 дней внутривенной терапии.

Бессимптомная кандидурия не требует лечения, в то время как при симптоматическом цистите рекомендуется назначить флуконазол (при чувствительности к нему изолятов). Для лечения грибкового пиелонефрита необходимо применять флуконазол или липидную форму амфотерицина В с/без флуцитозина.

Лечению нозокомиальных бактериальных инфекций у пациентов ОИТ посвятил свое выступление доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Александрович Дубров, при этом особое внимание он уделил двум проблемам: антибиотикорезистентности и использованию генериков.

Свое выступление докладчик начал цитатой из выводов, сделанных международной группой экспертов по проблемам антибиотикорезистентности еще в 1987 году: «Антибиотики спасли больше жизней, чем любой другой класс лекарственных средств, однако их применение запустило крупнейшее вмешательство в генетику популяции, которое когда-либо видела наша планета. Результаты этого вмешательства видны в распространении генов устойчивости к антибиотикам во всех популяциях бактерий в мире».

Интересно, что сложившаяся сегодня ситуацию с антибиотикорезистентностью

спрогнозував ще первооткрыватель антибиотиков Александр Флеминг. В далеком 1945 году в своей нобелевской лекции он предупредил человечество о серьезной проблеме, потенциально связанной с использованием антибиотиков: «Не исключено, что наступит время, когда каждый сможет приобрести пенициллин в аптеке. Это будет сопряжено с опасностью, что кто-то применит его без необходимых знаний, в недостаточной дозе, которая может оказаться сублетальной для возбудителей и будет способствовать выживанию и распространению устойчивых к антибиотикам штаммов».

В действительности так и оказалось, что к каждому антибиотику микроорганизмы рано или поздно развивают устойчивость. И чем дальше, тем сложнее становится ситуация. Промежуток времени между появлением препарата и развитием резистентности стремительно сокращается. Если раньше между этими событиями могли пройти десятилетия, то сегодня — год-два. Так, например, штаммы, устойчивые к появившемуся на фармацевтическом рынке в 2010 году цефтаролину, были зафиксированы в 2012 году, а резистентные к левофлоксацину — в год его выхода на рынок. И если в XX веке проблема устойчивости более-менее решалась созданием и внедрением в клиническую практику большого количества новых антибиотиков, то в 2000-х наступил настоящий кризис в антибиотикотерапии. Сегодня неуклонный рост антибиотикорезистентности значительно опережает темпы создания и внедрения в клиническую практику новых антибиотиков. Поэтому проблема резистентности должна быть постоянно в фокусе внимания клиницистов, а их усилия должны быть направлены на сокращение темпов ее роста и рациональное использование имеющихся антибиотиков.

По-прежнему актуальны основные принципы рациональной антибиотикотерапии, предложенные Флемингом:

— **выбор антибиотика определяется чувствительностью к нему возбудителя заболевания;**

— **препарат следует назначать в такойточной и разовой дозе и вводить таким путем, чтобы обеспечить лечебную концентрацию в очаге воспаления;**

— **препарат следует назначать в такой дозе и вводить таким путем, чтобы исключить или минимизировать его повреждающее действие.**

Сегодня с вопросом безопасности терапии связаны не только рациональный выбор дозы и пути введения антибиотика, но и выбор между оригинальными препаратами и генериками. Безусловно, стоимость препарата является важным фактором выбора, особенно в сложившихся в нашей стране социально-экономических условиях, однако в ряде клинических ситуаций стоит более аккуратно взвесить «за» и «против». Так, более остро стоит проблема эквивалентности генериков для парентеральных препаратов. Есть данные о том, что осадок парентеральных генериков (частицы стекла и полимеров менее 2 мкм) могут быть причиной дисфункции эндотелия и тромбозов (Kirkpatrick C.J., 2010). Lambert и соавт. (2003) оценили фармацевтическую эквивалентность оригинального препарата и 34 генериков цефтриаксона. Результаты были неутешительными: спецификации производителя оригинального препарата не соответствовали все 34 генерика, стандартам Фармакопеи ЕС — 18, в том числе 5 по содержанию примесей и 4 по стерильности.

К сожалению, генерики — это потенциальная проблема не только с безопасностью, но и эффективностью. Так, Jones и соавт. (2008) сравнили микробиологическую эквивалентность оригинального пиперациллина/газобактама и 23 генериков и установили, что все генерики обладали более низкой активностью. Снижение активности находилось в диапазоне 5-35% и в среднем составило 16%, что соответствует недостатку дозы в 2,6 г/сут. При лечении тяжелых, угрожающих жизни инфекций такие отклонения могут быть критичными.

Как уже было отмечено, выбор препарата или комбинации определяется в первую очередь чувствительностью возбудителя. Стартовая терапия является, как правило, эмпирической и учитывает чувствительность потенциальных возбудителей в соответствии с результатами эпидемиологических исследований и микробиологическим профилем отделения.

При нозокомиальных инфекциях, вызванных грамположительными возбудителями, препаратами выбора являются линезолид (Зивокс), тайгецилин (Тигацил) и гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин).

При грамотрицательных нозокомиальных инфекциях могут быть эффективны:

— в монотерапии: Тигацил, карбапенемы, защищенные цефалоспорины и пенициллины;

— комбинации: цефалоспорины 3-4 поколения + аминогликозиды или фторхинолоны 2-4 поколения.

Как видно из приведенных выше списков, Тигацил (первый антибиотик из нового класса глицилциклинов) перекрывает и грамотрицательных, и грамположительных возбудителей нозокомиальных инфекций.

В завершение своего выступления докладчик привел клинический случай, демонстрирующий сложность проблемы лечения нозокомиальных инфекций.

Больная М., 14 лет, заболела остро. Была диагностирована внебольничная нижнедолевая правосторонняя пневмония. Проводилось амбулаторное лечение макролидами, однако динамика была отрицательной. Пациентку госпитализировали и назначили комбинацию цефалоспоринов и фторхинолонов. Ее состояние и дальше ухудшалось, что потребовало перевода в отделение интенсивной терапии. Была выполнена компьютерная томография и установлен диагноз двусторонней полисегментарной пневмонии с множественными очагами деструкции. Микробиологический анализ показал наличие полирезистентной грамотрицательной и грамположительной микрофлоры, явно не внебольничного происхождения (ацинетобактер, синегнойная палочка, клебсиелла, золотистый стафилококк). Пациентке был назначен Зивокс для покрытия грамположительной флоры и комбинация цефоперазона/сульбактама и карбапенемов для покрытия грамотрицательных возбудителей. Антибактериальное лечение пациентки было достаточно продолжительным (более 3 нед), к тому же все это время она находилась на активной аспирации. Несмотря на это, по данным компьютерной томографии, оставались кисты с гнойным содержимым. Сложным в данном случае оказался вопрос о продолжении или прекращении антибиотикотерапии. Обычно врачи для прекращения антибиотикотерапии руководствуются такими критериями:

— нормализация температуры тела;
— отсутствие интоксикации;
— положительная клиническая динамика;
— снижение уровня прокальцитонина.

Тщательно взвесив «за» и «против», врачи приняли решение завершить антибиотикотерапию, а также отказались от проведения нижней лобэктомии. Дальнейшая активная консервативная терапия с применением бронхоблокаторов способствовала улучшению состояния пациентки, хотя в настоящее время она все еще находится в клинике на лечении.

Приведенные доклады ведущих отечественных специалистов еще раз продемонстрировали высочайшую актуальность проблемы инфекционных осложнений в отделениях интенсивной терапии. При ведении таких пациентов врачи всегда должны помнить о проблеме антибиотикорезистентности, назначая лечение так, чтобы преодолеть уже имеющуюся устойчивость и предупредить ее рост в дальнейшем.

Подготовил **Вячеслав Килимчук**

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине.



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріошми»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

**У середньому
понад 8000
відвідувань
на день**