

# АНТИБИОТИКИ И СРЕДСТВА, ДОПОЛНЯЮЩИЕ ИХ ДЕЙСТВИЕ

Раздел

**4**

Антибиотикотерапия составляет основу комплексного лечения тяжёлых инфекций. Это особенно подчёркнуто в рекомендациях по лечению сепсиса и септического шока. Неотъемлемым элементом эффективности антибиотиков, кроме чувствительности к бактериям, являются сроки их применения, что чётко определено в стандартах лечения сепсиса, где временной лимит составляет 6 ч.

Проведена оценка влияния сроков применения антибиотика с момента появления симптомов гипотензии на летальность при септическом шоке. При использовании антибиотика в первом часу выживаемость составляла 79,9% и снижалась на 7,6% с каждым последующим часом на протяжении первых 6 ч (когда составляла 42%), а через 9–12 ч – 25,4%.

Второе правило эффективной антибиотикотерапии касается дозирования. Доза антибиотика должна быть максимальной. Следует обратить внимание на возможность проникновения к месту заражения и на концентрацию, необходимую для уничтожения бактерий (MIC), определяемую современными диагностическими методами.

Срок терапии антибиотиком, к которому существует хорошая чувствительность, может быть сокращён (в случае пневмонии до 8 суток). Подтверждено, что более длительная антибиотикотерапия не улучшает выживаемости, а может стать причиной появления полирезистентных штаммов. Особо существенным является способ введения антибиотиков в зависимости от природы их действия.

Для антибиотиков с бета-лактамным кольцом, макролидов и ванкомицина концентрация в плазме должна быть выше значения MIC (минимальная концентрация антибиотика, тормозящая рост микроорганизмов).  $T > MIC$  (часть интервала между дозами, когда концентрация антибиотика превышает MIC) необходимо удерживать на минимальном уровне 40–50% для *Staphylococcus aureus* и 60–70% (а лучше – 100%) для грамотрицательных бактерий.

При снижении плазменного уровня ниже МІС наблюдается стремительный рост бактерий. В дальнейшем превышение уровня МІС в 4–5 раза не приносит никакого терапевтического эффекта. Для получения  $T > MIC = 100\%$  можно увеличить частоту введения доз или вводить антибиотик постоянно капельно.

Эффективность антибиотиков, к которым относятся аминогликозиды, фторхинолоны и амфотерицин В, зависит от концентрации, которая должна быть в 10–20 раз больше значения МІС в месте заражения.

Поэтому рекомендуется назначение аминогликозидов в одной суточной дозе, особенно при лечении пневмонии, потому что они плохо проникают в ткани.

Проникновение антибиотиков в ткани может существенно измениться при септическом шоке. У таких больных концентрация антибиотика может быть в 10–15 раз ниже в тканях, чем в плазме, после этого изменяется МІС. Это объясняется расширением межклеточного пространства из-за отеков и спазмом сосудов вследствие использования катехоламинов, то есть ухудшением распределения антибиотика.

Существует множество механизмов резистентности:

1. Инактивация антибиотика посредством расщепления бета-лактамного кольца.

Большая группа бета-лактамных антибиотиков для сохранения своей эффективности должна иметь интактное бета-лактамное кольцо. Ферменты, расщепляющие амидную связь в этом кольце, называются бета-лактамазами.

Описано более 50 типов бета-лактамаз, продуцируемых как аэробами, так и анаэробами.

Новая группа бета-лактамаз, продуцируемых грамотрицательными бактериями, в основном *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* называется ESBL (*extended spectrum beta-lactamases*), то есть лактамазы широкого спектра действия. Они могут инактивировать все три поколения цефалоспоринов и с большой вероятностью – IV поколение.

Наиболее часто это наблюдается среди палочек *K. pneumoniae*, но касается также и других бактерий семейств *Enterobacteriaceae*. Открыт новый механизм резистентности, состоящий в выделении бета-лактамаз группы КРС (*K. pneumoniae carbapenemase*), обуславливающих резистентность ко всем кар

бапенемам. Существует риск эпидемии, потому что эти бактерии тяжело ликвидировать как в окружающей среде, так и у бессимптомных носителей.

2. Модификация бактериями структуры аминогликозидов путем добавления ацетильной, фосфорной или нуклеотидной групп приводит к их неэффективности.
3. Изменение тропности антибиотика к рецептору, остающемуся неизменным, относится к бета-лактамам и макролидам. Типичным примером этого типа резистентности служит резистентность стафилококков к метициллину (MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* и MRCNS – *methicillin-resistant coagulase negative Staphylococcus*). Микроорганизмы синтезируют новый пенициллин-связывающий белок – PBP 2a (*penicillin-binding protein 2a*), которому присущи все физиологические функции, кроме способности к присоединению бета-лактамного кольца. Белок образуется мутировавшим геном *mecA* в хромосоме. В итоге этого типа резистентности отсутствует чувствительность ко всем бета-лактамным антибиотикам. Похожий механизм наблюдается у макролидов и кодируется генами *erm B* и *erm TR*, что ведет к резистентности ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмидам.
4. Очищение (*efflux*) бактериальной оболочки от антибиотика – хинолоны.
5. Модификация гиразы ДНК – хинолоны.
6. Повышенное образование бета-лактамаз изменяет инактивирующие свойства ингибиторов бета-лактамов – главным образом палочки ESBL.
7. Снижение проницаемости внешней оболочки бактерии в результате потери пуринового белка OprD, что ухудшает поступление антибиотика внутрь бактерии через пуриновые каналы. Чем больше у бактерии типов резистентности, тем меньше эти каналы.
8. Бета-лактамазы *AmpC*, кодированные в хромосомах, образуются грамотрицательными бактериями *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morgani*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*.
9. Утолщение клеточной оболочки, где появляется большое число мономеров, связывающих ванкомицин. Это относится к стафилококкам VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*), имеющим среднюю степень чувствительности к ванкомицину, то есть клинически резистентным к гликопептидам.

# СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУTRИСОСУДИСТОГО СВЁРТЫВАНИЯ

Раздел

14

Острые нарушения свёртывания, происходящие в микроциркуляции, описали независимо друг от друга патолог Мак-Кей (McKay) и хирург Хардевей (Hardaway). Этот синдром имеет несколько названий: *disseminated intravascular coagulation (DIC)*, коагулопатия потребления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС).

Этот синдром состоит в очень динамичной патологической активации коагуляции, сопровождающейся образованием тромбов в микрососудах многих органов, что приводит к их повреждению. Одновременно активируется вторичный фибринолиз с тенденцией к повышенной кровоточивости (особенно после травмы или хирургической операции), что проявляется вследствие потребления факторов коагуляции и усиления фибринолитических процессов. Следует отметить, что синдром ДВС может проявляться во многих клинических ситуациях, а не является самостоятельной клинической единицей.

Различают три фазы внутрисосудистой коагуляции:

- активизация системы свёртывания с образованием растворимых мономеров фибрина;
- полимеризация фибрина и расходование растворимых мономеров фибрина;
- активизация внутрисосудистого фибринолиза.

Развитие и протекание ДВС синдрома зависит от возможности синтеза факторов коагуляции, их распределения между внутри- и внесосудистым пространством, обратного поступления из интерстициального пространства в систему кровообращения и распада путём катаболических реакций.

Клинические причины синдрома ДВС приведены в таблице 14-1.

Подострый или хронический синдром ДВС, в отличие от острого, развивающегося в течение нескольких часов, проявляется в течение дней или месяцев и может поражать один или несколько органов.

## ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДВС

Синдром ДВС распознаётся на основании наличия предрасполагающих заболеваний, клинических симптомов, кровотечения, нарушения функций отдельных органов и систем, а также результатов лабораторных исследований, подтверждающих коагулопатию.

Таблица 14-1. Причины синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

### I. Острая форма синдрома ДВС

- Шок – септический, травматический, анафилактический, геморрагический.
- Острый внутрисосудистый гемолиз – трансфузия несовместимой крови, малярия, отравление кислотами, утопление в пресной воде.
- Острые вирусные инфекции.
- Акушерские причины – отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, септический аборт.
- Ожоги.
- Внезапная гипоксия (например, при остановке кровообращения).
- Хирургические операции, особенно на органах грудной клетки.
- Змеиные яды.
- Искусственное кровообращение.
- Заболевания почек – гломерулонефрит, синдром отторжения трансплантированной почки.
- Тепловой удар.
- Черепно-мозговая травма.

### II. Подострая форма синдрома ДВС

- Онкологические заболевания.
- Внутриутробная гибель плода.
- Послеродовая эклампсия.

### III. Хроническая форма синдрома ДВС

- Ангиомы.

Одно из самых частых клинических проявлений синдрома ДВС – кровотечение: на коже – кровоподтёки, кровоточащие места инъекций, сочащиеся раны; внутренние кровотечения – в области ЖКТ и места проведения операции. Проявлениям кровотечения может сопутствовать поражение органов. В половине случаев кровотечение происходит в почках, лёгких, гипофизе, в 35% – в печени, 30% – в надпочечниках, в 20% – в сердце и в 70% – в коже.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ НАЛИЧИЕ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЁРТЫВАНИЯ

### I. Основные исследования.

#### 1. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, АРТТ).

Этим исследованием проверяется внутренний механизм коагуляции. Недостатком является удлинение АЧТВ циркулирующими в крови антикоагулянтами (гепарином и продуктами деградации фибрина).

Самой наглядной формой сообщения результатов является отношение фактического АЧТВ к норме. Норма этого индекса находится в пределах от 0,9 до 1,2.

АЧТВ считается более точной и объективной альтернативой времени свёртывания. Пригодность АЧТВ для диагностики синдрома ДВС оценена на основе трёх больших исследований как 50%.

#### 2. Протромбиновое время (PT), которое по-другому называется временем Квика (Quicka).

Отражает внешний механизм коагуляции. Те же недостатки, что и у АЧТВ.

Норма составляет 14–16 с. Чаще всего выдаётся в форме протромбинового индекса, норма которого составляет 80–120%. Более объективным считается использование международного нормализованного соотношения (МНО, INR), учитывающего чувствительность применяемого реагента. Пригодность PT для диагностики синдрома ДВС оценивается как 68%.

#### 3. Тромбиновое время.

Напрямую зависит от уровня фибриногена. Недостатки – как у АЧТВ.

#### 4. Паракоагуляционные тесты.

К ним относятся этаноловый и протаминавый тесты. Являются показателями наличия фибрин-мономеров. Ложно-положительные результаты получаются при подъёме уровня фибриногена выше 450 мг/дл, что иногда бывает при реакции организма на инфицирование или травму.

#### 5. Уровень фибриногена.

Его уровень при ДВС довольно редко падает ниже нормы, так как он относится к острофазовым белкам, которые при шоке или других состояниях, активизирующих систему коагуляции, усиленно синтезируются печенью. Норма составляет 150–350 мг/дл.



Пригодность этого показателя для диагностики синдрома ДВС оценивается ниже 50%.

#### 6. Количество тромбоцитов.

Снижение количества тромбоцитов сохраняется дольше, чем другие показатели, зависящие от факторов коагуляции, образующихся в печени. Для уверенности в сравнимости результатов количество тромбоцитов должно определяться одним и тем же методом, лучше всего – автоматическим анализатором. Пригодность количества тромбоцитов для диагностики синдрома ДВС высока и составляет около 90%.  
Все приведённые исследования относятся к низкоспецифичным.

390

## II. Более объективные исследования.

### 1. АТ-III.

Уровень антитромбина III – физиологического ингибитора свёртывания – снижается при синдроме ДВС. Он также разлагается эластазой нейтрофильных гранулоцитов. Значение ниже 80% в 86–89% случаев подтверждает диагноз. Уровень АТ-III повышается у выздоравливающих пациентов и стремительно снижается у умирающих.

### 2. Фибрин-мономеры (FM).

Появляются в ранней фазе синдрома ДВС. Метод агглютинации основан на принципе быстрых тестов, где используется покрытые FM эритроциты, агглютинирующие с плазмой, содержащей FM. Является очень простым исследованием и в 73–89% подтверждает синдром ДВС. Более точным является количественный метод, но он пока широко не применяется.

### 3. Фибринопептиды.

Чаще определяют фибринопептид А, чем В.

Повышение уровня фибринопептидов вместе с В-бета пептидом свидетельствует о синдроме ДВС, однако наличие только В-бета пептидов говорит о первичном фибринолизе. В-бета пептиды образуются под влиянием разложения плазмином полипептидных цепочек В-бета, входящих в состав фибриногена.

### 4. Продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ).

В клинике применяется полуколичественный метод с частицами латекса, покрытыми антителами к этим продуктам. Более медленным, но более точным считается определение торможения агглютинации эритроцитов, покрытых фибриногеном. Значение больше 10 мкг/мл считается повышенным.

Чувствительность метода – 75–100%.

### 5. D-димер.