

10

ПОСТРОЕНИЕ АЛГОРИТМОВ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Перед описанием антибиотикотерапии конкретных заболеваний мы хотим затронуть несколько общих вопросов, касающихся изложения материала. *Во-первых*, это особенности в названиях патологии, *во-вторых*, разделение алгоритмов на стартовые схемы и схемы продолжения, *в-третьих*, выбор между альтернативными антибиотиками.

10.1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И ПОКАЗАНИЯ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

С одной стороны, в *описании алгоритмов* необходимо оговорить одну особенность. В них *указаны* не названия конкретных нозологических форм, а *показания к назначению антибиотиков*. Иногда показаний к применению антибиотиков намного меньше, чем различных форм болезни. Например, гематологи на основании картины крови, остроты течения, прогноза и иных факторов выделяют множество нозологических форм лейкозов и имеют в арсенале большое число режимов химиотерапии. В то же время показаний к антибиотикотерапии в гематологии всего несколько. В основном это профилактика гнойно-септических осложнений, лечение бронхолегочной патологии, лечение гнойных поражений мягких тканей, лихорадка на фоне нейтропении, колиты.

С другой стороны, иногда алгоритмы намного более детальны, чем классификации нозологических форм. Так, в стандартах стационарной медицинской помощи указаны следующие виды пневмоний: пневмония очаговая неосложненная, пневмония сливная, сегментарная и полисегментарная (долевая), пневмония осложненная и др. Антибиотикотерапия же при пневмонии различается в зависимости от других критериев: возраста больного, сопутствующей патологии, предшествующего назначения антибиотиков и т.д. Конкретные алгоритмы сгруппированы в основном по месту локализации инфекции. Сделано это для упрощения поиска необходимой схемы. Например, лечение пневмоний в самых разных отделениях, от терапевтического профиля до абдоминальной хирургии и гематологии, можно найти в главах, посвященных заболеваниям бронхолегочной системы. Хотя иногда возникают проблемы с четкой привязкой патологии. Например, больных с эмпиемой плевры в некоторых стационарах ведут гнойные хирурги, в других — терапевты. Тогда достаточно быстро найти то, что необходимо, поможет оглавление в начале книги.

10.2. СТАРТОВЫЕ СХЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И СХЕМЫ ПРОДОЛЖЕНИЯ

В процессе выбора антибиотиков надо ответить на множество вопросов.

- Заболевание вызвано стафилококком или клебсиеллой?
- Достаточно ли ампициллина с гентамицином или лучше назначить цефалоспорины расширенного спектра?
- Надо ли к последнему добавлять аминогликозид? Если надо, то по какой цене и с каким уровнем безопасности?
- Насколько высок риск присоединения синегнойной инфекции?
- Может ли быть, что заболевание вызвано внутриклеточными патогенами?

По мере нахождения ответов формируется перечень вероятных возбудителей, затем отбирают препараты, подходящие по спектру, безопасности и цене.

В результате возникает множество алгоритмов антибиотикотерапии. Они наиболее разнообразны для стартовых назначений, потому что вначале список вероятных возбудителей и соответственно подходящих препаратов достаточно обширен. Однако у больных после неэффективного стартового лечения список подозреваемых микробов при самой разной патологии ограничен пробелами в спектре ранее назначенных антибиотиков. Поэтому выбор препаратов для продолжения терапии весьма невелик и практически одинаков при любом заболевании.

- В случае грамположительного возбудителя следует назначать ванкомицин.
- Если патоген грамотрицательный, то полезный набор антибиотиков ограничен цефтазидимом, ципрофлоксацином, карбапенемом, цефепимом и амикацином.
- При подозрении на грибковую инфекцию используют антимикотики.

В итоге описание антибактериальной терапии при самых разных болезнях часто завершается стандартной ссылкой «см. Универсальную схему»³². Эта схема описана в гл. 11, посвященной септическому процессу. Тем не менее такая отсылка вовсе не означает клинический сепсис. Просто «Универсальная схема» представляет собой стандартный алгоритм смены антибиотиков при полирезистентной инфекции.

Понятно, что микробиологическая диагностика повышает его эффективность. Так, даже простая микроскопия с окраской по Граму иногда позволяет выбрать антибиотики либо против грамположительной, либо против грамотрицательной инфекции. А если есть данные о чувствительности, то против грамотрицательных бактерий из пяти препаратов можно сразу выбрать, к примеру, амикацин. К сожалению, при отсутствии антибиотикограммы эти лекарства иногда приходится назначать по очереди, ориентируясь на клиническую эффективность.

³² Один из рецензентов сказал, что алгоритмы скучно читать, потому что описания схем продолжения повторяются. Мы с этим согласны. Вместе с тем многие читатели используют книгу как справочник, поэтому логично, чтобы, открыв книгу на интересующей патологии, можно было сразу найти интересующую информацию, а не читать все с самого начала.

10.3. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ. КАКОЙ ВЫБРАТЬ?

В большинстве алгоритмов указано несколько альтернативных антибиотиков, которые часто обладают равной эффективностью. Однако они могут различаться по цене и частоте побочных эффектов. Например, цефалоспорины II, III поколения и амоксициллин с клавулановой кислотой при лечении большинства пневмоний обладают сходной терапевтической эффективностью. Все же чисто умозрительно иногда предпочтение может быть отдано тому или другому препарату. Например, ко-амоксиклав активней цефалоспоринов против энтерококков и анаэробов, что может давать некоторое преимущество при лечении пневмонии на фоне абдоминальной инфекции. Хотя для него доказано большее число расстройств со стороны ЖКТ (как раз за счет активности в отношении анаэробов и энтерококков, которые являются компонентом нормальной микрофлоры кишечника и «выходят» в брюшную полость при перитоните). Поскольку в подобных случаях нам неизвестен окончательный баланс всех «за» и «против», мы просто приводим оба возможных варианта, отметив в тексте существенные особенности. Другой пример: азитромицин ощутимо превосходит остальные макролиды по активности в отношении гемофильной палочки и его можно принимать при «внебольничной» пневмонии только 3 дня. Тем не менее в алгоритмах стоит слово «макролиды», поскольку бывают моменты, когда Сумамед нет, а эритромицин есть. При атипичной пневмонии любой «макролид» лучше, чем β-лактам.

Если же при оценке антибиотиков по параметрам «терапевтическая эффективность», «безопасность», «экономическая эффективность» и «предотвращение селекции резистентных штаммов» какой-то из них в конкретном алгоритме заметно проигрывает, мы исключаем его из соответствующих схем. Такие случаи в книге специально оговариваются. Иногда разъяснения имеются в I части книги, иногда — непосредственно при описании алгоритма.

Антибактериальная терапия в условиях устойчивости грамотрицательных возбудителей к карбапенемам. Начиная с 1990-х годов в печати были опубликованы сообщения о выделении клинических штаммов грамотрицательных бактерий,

устойчивых к карбапенемам [Queenan A.M., Bush K., 2007]. Тем не менее на протяжении последующего десятилетия в большинстве клиник мира карбапенемы по-прежнему рассматривались как препараты высокоэффективной противомикробной терапии. К 2010 г. устойчивые к карбапенемам грамотрицательные бактерии были выделены практически во всех странах [Grundmann H. et al., 2010]. В настоящее время в некоторых крупных клиниках доля штаммов карбапенемрезистентных грамотрицательных бактерий превышает 90% [Tumbarello M. et al., 2012; Senbayrak Akcaay S. et al., 2014; Viehman J.A. et al., 2014]. Резистентность к карбапенемам можно рассматривать как маркер множественной лекарственной устойчивости бактерий и, следовательно, неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии. На сегодняшний день в рутинной клинической практике недоступны новые антибиотики, эффективные против карбапенемрезистентных бактерий, а больные с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями и осложнениями нуждаются в экстренной помощи. Поэтому целесообразно провести ревизию имеющихся потенциально активных препаратов, пересмотреть режимы их дозирования и возможные комбинации.

Для лечения заболеваний, вызванных устойчивыми к карбапенемам штаммами, наиболее эффективны двух- или трехкомпонентные комбинации препаратов, потенциально активных против полирезистентных бактерий. В состав таких комбинаций могут входить тигециклин, полимиксины, фосфомицин, сульбактам и карбапенемы. Препараты рекомендуется назначать в максимальных суточных дозах. Выбор антибиотиков для комбинированной терапии должен определяться локализацией инфекционного процесса и набором возбудителей в каждой конкретной клинической ситуации. Так, например, синегнойная палочка, по данным многих исследований, сегодня может быть чувствительна к полимиксину (Колистину) и фосфомицину. Фосфомицин неактивен в отношении *Acinetobacter spp.* Наибольшей активностью против *Acinetobacter spp.* обладают сульбактам и тигециклин. Тигециклин не действует на *P. aeruginosa* и не разрешен к применению при госпитальной пневмонии.

Несмотря на то что речь идет о лечении инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам возбудителями, ряд исследователей считают целесообразным включать эти препараты в состав комбинированной терапии [Levy Hara G. et al., 2013; Timbarello M. et al., 2012, 2015]. Такой подход рекомендуется применять при невысоком уровне устойчивости к карбапенемам (МПК 4,0–8,0 мкг/мл). При этом карбапенемы должны назначаться в максимальных суточных дозах в виде продленных инфузий. Например, режим назначения меропенема в составе такой комбинированной терапии: меропенем 2 г — внутривенные инфузии в течение 3 ч через каждые 8 ч [Levy Hara G. et al., 2013].

Сегодня обсуждается возможность одновременного назначения двух карбапенемов для лечения инфекций, вызванных карбапенемазапродуцирующими энтеробактериями. В экспериментальной работе *in vitro* и в опыте на мышах была показана эффективность подобной комбинации [Bulik C.C., Nicolau D.P., 2011]. Теоретическое обоснование такой схемы лечения заключается в следующем: эртапенем легче, чем дорипенем, гидролизует карбапенемазами энтеробактерий. Поэтому при назначении вначале эртапенема все карбапенемазы, вырабатываемые микробами, «тратятся» на его гидролиз. Назначенный затем в максимальной суточной дозе дорипенем не разрушается карбапенемазами и воздействует на возбудителя заболевания. Уже опубликованы результаты нескольких клинических наблюдений успешной терапии комбинациями эртапенема с меропенемом или дорипенемом [Giamarellou H. et al., 2013; Oliva A. et al., 2015]. Применявшийся режим дозирования: эртапенем 1 г внутривенно каждые 24 ч; затем через 1 ч после него — дорипенем (или меропенем) 2 г — внутривенные инфузии в течение 4 ч через каждые 8 ч.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных метициллинрезистентными стафилококками. В качестве антибиотика резерва для лечения инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, в алгоритмах чаще всего фигурирует ванкомицин. Это связано с тем, что накоплен большой клинический опыт его использования, он имеет широкие зарегистрированные показания к применению и наиболее доступен в большинстве стационаров. Однако как указывалось в гл. 6, в последние

годы появились новые препараты, в том числе и в нашей стране, активные против метициллинрезистентных стафилококков: линезолид, даптомицин, тигециклин, цефтаролин, телаванцин, тедизолид. Безусловно, при наличии в аптеке стационара какого-либо из этих препаратов возможна замена ванкомицина. Необходимо только учитывать зарегистрированные показания к применению новых препаратов и режим их дозирования (табл. 11).

Таблица 11

Зарегистрированные показания к применению антибиотиков, активных в отношении MRSA

Международное название	Лечение		Зарегистрированные показания
	длительность курса, дней	кратность, раз в сутки	
Линезолид	10–28	2	Внебольничная и госпитальная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные <i>Enterococcus spp.</i> (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)
Даптомицин	7–14	1	Инфекции кожи и мягких тканей; бактериемия; инфекционный эндокардит
Тигециклин	5–14	2	Инфекции кожи и мягких тканей; интраабдоминальные инфекции; внебольничная пневмония
Цефтаролин	5–14	2	Инфекции кожи и мягких тканей; внебольничная пневмония
Телаванцин	7–14	1	Инфекции кожи и мягких тканей; госпитальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию)
Тедизолид	6	1	Инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции, вызванные линезолидрезистентными штаммами грамположительных кокков

17

АЛГОРИТМЫ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
В ОТДЕЛЕНИИ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ

17.1. СРЕПТОДЕРМИИ, РОЖИСТЫЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
Не было или аминогликозиды, фторхинолоны	Цефазолин, цефалексин, цефалрокси, бензилпенициллин, ампициллин, макролид

Поскольку возбудителями данной патологии служат стрептококки, чувствительные ко всему (кроме аминогликозидов и фторхинолонов), то больному можно назначить даже бензилпенициллин. Однако его инъекции надо делать 4–6 раз в день. Не самый удобный вариант и 4 инъекции ампициллина. Цефазолин можно вводить 2 раза в сутки. А еще проще и дешевле дать больному пероральные антибиотики: макролиды, цефалексин или цефалрокси. Правда, с позиции долговременной политики предотвращения резистентности макролиды лучше оставить в качестве препаратов для лечения острой инфекции дыхательных путей. Так, в Финляндии удалось снизить резистентность к макролидам за счет прекращения их использования при инфекциях кожи и мягких тканей.

Стоит отметить, что в предыдущем абзаце при сравнении ампициллина и цефазолина мы обсуждали кратность введения

в терминах удобства. Это достаточно серьезный показатель, влияющий на эффективность лечения. Ведь если на посту у медсестры 30 больных и хотя бы половине из них надо сделать инъекции ночью, то препарат имеет шанс попросту не оказаться в организме пациента с соответствующими терапевтическими последствиями. Люди есть люди, и могут быть сбои. В результате антибиотики с одинаковым спектром, но разной кратностью введения могут отличаться по эффективности.

17.2. ФУРУНКУЛЕЗ, ФЛЕГМОНЫ, МАСТИТЫ,
ПОСТИНЪЕКЦИОННЫЕ АБСЦЕССЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ампициллин	Оксациллин; цефазолин; <i>внутри</i> : цефалексин	<i>Группа риска</i> : цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав <i>Нагноение эндопротезов</i> : ванкомицин
<i>Схема продолжения 2</i>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины, ко-амоксиклав	См. <i>Универсальная схема</i>	

В подавляющем числе случаев возбудителем при перечисленных заболеваниях являются стафилококки. Более 80% штаммов этих микробов продуцируют пенициллиназы, разрушающие бензилпенициллин и ампициллин. Поэтому стартовая антибиотикотерапия указанных инфекций мягких тканей должна начинаться с антибиотиков, устойчивых к пенициллиназе. Это может быть оксациллин или цефазолин. Иногда при угрозе генерализации инфекции у больных группы риска, например при обширной флегмоне на фоне сахарного диабета, целесообразно сразу назначать цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав. Если подобная терапия оказалась неэффективна, лечение следует продолжать согласно алгоритму *Универсальная схема*. Он предусматривает для борьбы с оксациллинрезистентными (цефазолинрезистентными,

аминогликозидрезистентными, да и вообще полирезистентными) стафилококками назначение ванкомицина. Естественно, перед тем, как заниматься эскалацией антибиотикотерапии, необходимо полноценное дренирование очага инфекции. Тогда может оказаться, что антибиотики резерва не нужны.

На догоспитальном этапе против стафилококков в качестве стартовой терапии могут назначать макролиды. Это работает до тех пор, пока у стафилококков к ним в амбулаторном звене нет устойчивости. Но в стационарах крупных городов это маловероятно. Более того, мы уже упоминали опыт скандинавских стран, когда исключение макролидов из хирургической практики позволило уменьшить резистентность к этим препаратам.

Бывают ситуации, когда заботиться о предотвращении резистентности и экономии денег нельзя. Речь идет о нагноении эндопротезов, будь то искусственные суставы, сосуды или клапаны сердца. С огромной вероятностью нагноение вызвано коагулазаотрицательными стафилококками, которые по сравнению с золотистыми намного чаще устойчивы к оксацилину. Да и золотистые стафилококки в учреждениях, где ведут таких больных, тоже часто бывают оксациллинрезистентными. Учитывая риск для больного и профиль резистентности вероятного патогена, терапию таких нагноений лучше сразу начинать с ванкомицина.

17.3. ОСТЕОМИЕЛИТЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
Схема 1, стартовая		
Не было или бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ампициллин	Цефалоспорины I поколения (оксациллин + гентамицин)	<i>Группа риска:</i> цефалоспорины II, III поколения
Схема продолжения 2		
Цефалоспорины	<i>Местный процесс:</i> ципрофлоксацин ± метронидазол	<i>Группа риска или генерализация:</i> ванкомицин
Схема продолжения 3		
Ципрофлоксацин	См. Универсальная схема	

Схема 1, стартовая. Причиной остеомиелита тоже являются стафилококки. Поэтому с точки зрения микробиологии необходимо использовать подходы к антибиотикотерапии, которые уже были описаны в предыдущем параграфе. Однако при лечении остеомиелита есть и две особенности. Первая обусловлена тем, что из-за локализации патологического процесса в костной ткани некоторые препараты, в частности оксациллин, не всегда создают адекватные концентрации в очаге инфекции. (Хотя в педиатрии при гематогенных остеомиелитах оксациллин с гентамицином применяют достаточно успешно.) В связи с этим оптимальным по цене и эффективности стартовым лечением остеомиелита представляются цефалоспорины I поколения — пероральный цефалексин или инъекционный цефазолин. При процессе, протекающем с выраженной интоксикацией и признаками генерализации инфекции, особенно у пациентов группы риска (сахарный диабет, пожилой возраст), можно назначать цефалоспорины II или III поколения.

Схемы продолжения 2 и 3. Вторая особенность лечения остеомиелита состоит в измененном продолжении терапии. Если очаг инфекции невелик, признаки интоксикации отсутствуют, а стартовая терапия цефалоспоридами оказалась неудачной, то сразу переходить на ванкомицин не надо. Можно попробовать назначить фторхинолон, а именно, ципрофлоксацин, внутрь. (В педиатрии фторхинолоны запрещены!) Он великолепно проникает в костную ткань, эффективен против многих штаммов оксациллинрезистентных стафилококков (если массово не использовался в данном отделении), его пероральные формы весьма доступны по цене. Поскольку больных остеомиелитом, которые не ответят на лечение цефалоспоридами в сочетании с грамотным хирургическим пособием, набирается немного, то ципрофлоксацин будет использоваться лишь изредка, следовательно, можно не опасаться роста резистентности стафилококков к нему. Недостатком фторхинолонов считается низкая активность против анаэробов, поэтому при выраженной деструкции костной ткани и секвестрации целесообразно включить в терапию метронидазол. При безуспешном лечении ципрофлоксацином все равно надо назначать ванкомицин. Так же, как и при признаках генерализации процесса.

В редких моментах при остеомиелите патогенами выступают грамотрицательные бактерии. Для борьбы с этими возбудителями антибиотики необходимо подбирать в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

Специально хотелось бы обсудить допустимость использования линкомицина. Традиционно считается, что это эффективный антибиотик для лечения остеомиелита, в первую очередь из-за хорошей проницаемости в костную ткань. Однако за те многие десятилетия, что прошли с момента внедрения линкомицина (и других линкозамидов, в том числе клиндамицина) в медицинскую практику, многое изменилось. *Во-первых*, он существенно уступает по антистафилококковой активности даже оксациллину, не говоря уже о цiproфлоксацине и тем более ванкомицине. *Во-вторых*, сегодня многие антибиотики (фузидин, цефалоспорины, цiproфлоксацин) не хуже, если не лучше, чем линкомицин, проникают в костную ткань. *В-третьих*, при длительном применении линкозамиды значительно чаще многих современных антибактериальных средств вызывают нарушения микроэкологии ЖКТ, вплоть до псевдомембранозного колита. Сегодня получается, что врач, назначая линкомицин, попросту затягивает время до назначения эффективных и достаточно дешевых препаратов, рискует возникновением осложнений, хронизацией процесса, увеличивает длительность госпитализации. Все это, естественно, не лучшим образом отражается на общей стоимости лечения остеомиелита.

Иногда при стафилококковых процессах назначают рифампицин, которых в некотором проценте случаев активен против оксациллинрезистентных стафилококков. Соответственно теоретически его можно было бы предложить наряду с цiproфлоксацином вместо ванкомицина для терапии местных хронических остеомиелитов. Вместе с тем устойчивость к рифампицину развивается очень быстро — через несколько дней после его назначения больному. Поэтому фтизиатры, которые используют этот антибиотик как препарат первого ряда, требуют зарезервировать его для лечения только туберкулеза. Уже упоминалось, что Комитет здравоохранения Правительства Москвы даже издал соответствующий приказ по лечебным учреждениям города. В связи с широким распространением полирезистентности микробактерий такая позиция заслуживает полной поддержки.

17.4. ПАРАПРОКТИТЫ, ПАРАРЕКТАЛЬНЫЕ АБСЦЕССЫ, СВИЩИ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
Схема 1, стартовая		
Не было или оксациллин, цефалексин, цефазолин, бензилпенициллин, макролид	Ампициллин + гентамицин	Группа риска: ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + аминогликозид
Схема продолжения 2		
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксициллин (цефалоспорины II, III поколения) + аминогликозид	
Схема продолжения 3		
Ко-амоксициллин (цефалоспорины II, III поколения) + аминогликозид	См. <i>Универсальная схема</i>	
± метронидазол		

При инфекциях аноректальной области наиболее часто выделяются микроорганизмы — обитатели кишечника. Это анаэробы, грамотрицательная кишечная палочка и другие энтеробактерии, грамположительные энтерококки. В инфекционный процесс достаточно редко также могут вовлекаться стафилококки с кожи. Подобная эндогенная микрофлора у больных без предшествующей антибиотикотерапии не отличается высоким уровнем резистентности. Поэтому ампициллин с гентамицином в качестве стартовых препаратов — вполне адекватное назначение. Аналогичным противомикробным спектром обладает комбинация гентамицина с амоксициллином и клавулановой кислотой. Однако за счет устойчивости к β -лактамазам — это более мощный и предпочтительный вариант терапии, особенно для пациентов группы риска (сахарный диабет, лейкопения). Этим больным также можно назначить цефалоспорины II, III поколения. Если стартовая терапия оказалась безуспешной, то антибиотикотерапия продолжается в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

21

СЕПСИС

21.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И КРИТЕРИИ СЕПСИСА

В клинике и эксперименте интенсивно изучаются патогенетические механизмы, выдвигаются и проверяются новые концепции сепсиса, ведется поиск новых биомаркеров, новых мишеней для терапии. Следовательно, алгоритмы антибиотикотерапии сепсиса также требуют серьезного пересмотра.

Вместе с тем уже в течение нескольких лет практически повсеместно рабочим стартовым режимом при сепсисе остается **карбапенем + линезолид**. «Пусть дорого, зато гарантировано на пределе широты антибактериального спектра», — так думают многие врачи и администраторы лечебных учреждений. Но статистика неумолима и говорит об обратном: «...что-то пошло не так...». По данным большинства крупномасштабных исследований, высокая летальность при сепсисе сохраняется, достигая при септическом шоке 50%. Факты свидетельствуют об опасных тенденциях:

- о распространении внутрибольничных неферментирующих грамотрицательных возбудителей, устойчивых к карбапенемам (*Pseudomonas spp.*), в том числе природно-устойчивых к этим антибиотикам (*Stenotrophomonas sp.*, *Burkholderia sp.*);

- о появлении новых классов карбапенемаз;
- о росте резистентности к карбапенемам среди энтеробактерий, в том числе у таких частых возбудителей, как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Идет второй десяток XXI в., а проблема сепсиса не исчерпала себя и становится все более актуальной. Сепсис вышел за пределы специализированной хирургической помощи, состоящей в своевременном выявлении и санации гнойных очагов и/или инфицированных ран. Современный сепсис продолжает волновать все более широкий круг клиницистов, так как он претерпел существенный патоморфоз, и, не будучи своевременно распознанным, уносит жизни пациентов в неинфекционных клиниках самого разного профиля. Важно отдавать себе отчет, что сепсис, развиваясь порой стремительно, способен осложнять течение самых разных заболеваний — соматических, онкологических, эндокринологических и др. Однако до сих пор внезапно развившаяся гипотония у тяжелого больного могут расценивать как транзиторную сосудистую недостаточность, в то время как это был эпизод септического шока, требующего немедленной целенаправленной терапии для спасения жизни пациента. Нередко прогрессирование органных нарушений на фоне основного заболевания принимают за возрастную или наследственно-обусловленную патологию, а эта ситуация часто отражает развитие полиорганной недостаточности, ассоциированной с сепсисом, и она могла бы стать обратимой, но лишь при условии ранней адекватной терапии.

Результаты масштабных международных исследований свидетельствуют о том, что механизмы умирания тяжелобольных в отделениях реаниматологии (с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, после сложных операций и т.д.) в большинстве своем реализуются через манифестацию сепсиса. Для тех врачей и администраторов, кто по-прежнему считает, что в их лечебных учреждениях сепсиса нет и больные погибают от совсем других причин, предложен простой прием — провести детальный анализ последних 50 летальных случаев, сопоставив клинико-лабораторные показатели с международными критериями тяжелого сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, ассоциированной с сеп-

сисом. Результаты такого «внутреннего расследования» предсказуемы, так как они подтверждают общемировую статистику.

Критерии сепсиса. Международные критерии сепсиса, впервые принятые в 1992 г. [Bone R.C. et al., 2009], широко известны и доступны в отечественной литературе [Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.), 2006; 2011; Мороз В.В. и др., 2004]. Критерии регулярно пересматриваются и уточняются, результаты этой огромной работы международных согласительных комиссий выходят в свет практически каждые 4 года (2004, 2008, 2012). Редакция Международного руководства по тяжелому сепсису и септическому шоку (2012) — это результат работы Экспертного комитета, состоящего из 68 независимых экспертов, представляющих 30 международных организаций, работающего в тесном контакте с широкими медицинскими кругами благодаря телеконференциям и виртуальным дискуссиям. Полный текст Руководства был опубликован в открытом доступе www.ccmjournal.org [Dellinger R.P. et al., 2013]. Прошло всего несколько лет, и вновь возникает потребность в пересмотре ключевых определений и диагностических критериев сепсиса. Два крупнейших международных научных общества — SCCM (*Society of Critical Care Medicine*/Общество специалистов в медицине критических состояний) и ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*/Европейское общество интенсивной терапии) — организовали рабочую группу из 19 авторитетных специалистов в таких областях медицины, как патофизиологии сепсиса, инфекционная патология, эпидемиология, хирургия, пульмонология и др. Разработанный предварительный проект был подвергнут широкому обсуждению и экспертной оценке в многочисленных международных сообществах, и наконец окончательный документ опубликован 23 февраля 2016 г. в журнале JAMA. Документ был назван «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (СЕПСИС-3)»/*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (SEPSIS-3).

Если коротко, основные изменения коснулись следующих ключевых положений:

- 1) **критерии SIRS** (лейкоциты периферической крови, температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания) не являются более необходимыми для постановки диагноза

сепсис. Они отражают развитие воспаления и выраженность ответной реакции макроорганизма, но они могут быть у большинства реанимационных больных, включая тех, у кого нет инфекции, и ситуация не необратима. Накопленные факты свидетельствуют о том, что сепсис правильней рассматривать не как прогрессирующее системное воспаление, а как жизнеугрожающее нарушение регуляции (дисрегуляцию) ответа на инфекцию, что проявляется повреждением собственных тканей и органов;

2) *сепсис* — это подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судят по росту индекса шкалы обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом/*sepsis-related organ failure assessment (SOFA)*, на 2 балла и более от базового значения;

3) *септический шок* — клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АДср.) выше 65 мм рт. ст.;

4) введены три критерия ускоренной шкалы *SOFA (quick SOFA)* (частота дыхания — ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; систолического артериального давления — АДсис. ≤ 100 мм рт. ст.), которая на догоспитальном этапе, уже при первом осмотре больного, позволяет оценить его состояние как жизнеугрожающее, заподозрить сепсис и соответственно экстренно госпитализировать в реанимационное отделение.

В контексте книги об алгоритмах антибиотикотерапии важно отметить, что согласно клиническим рекомендациям СЕПСИС-3 подозреваемая инфекция — это клиническая ситуация, требующая назначения антибиотиков и взятия биологических сред для культурального исследования, не требующая микробиологических доказательств инфекции на данный момент времени, и, добавим от себя, при отсутствии четкого «инфекционного диагноза» с документированным очагом воспаления.

Остается надеяться, что вовлечение широкого круга медицинской общественности в обсуждение и принятие СЕПСИС-3 сыграет свою положительную роль в формировании «септической настороженности», что сделает возможным более раннее выявление сепсиса и начало адекватной терапии. Однако лечебные подходы, базирующиеся на известных представлениях о необходимости применения антибиотиков все более широкого спектра действия, вряд ли изменят печальную статистику неблагоприятных исходов.

В последние годы все чаще из уст авторитетных ученых можно услышать, что на данном этапе эволюции человечество проигрывает войну с бактериями, которые выработали и реализовали многочисленные механизмы лекарственной устойчивости, в результате арсенал наших «основных вооружений» — антибиотиков иссякает, а принципиально новых антибактериальных препаратов создать не удастся. Ярким доказательством несостоятельности современной политики антибактериального прессинга служит растущая актуальность проблемы сепсиса. Достаточно привести несколько фактов и цифр:

- сегодня в мире насчитывается уже более 20–30 млн случаев сепсиса ежегодно, среди которых 6 млн — неонатальный сепсис;
- по данным мировой статистики, в настоящее время от сепсиса умирает больше людей, чем от рака легких, рака простаты и СПИДа вместе;
- у больного сепсисом вероятность умереть в 5 раз выше, чем у людей с инфарктом миокарда или инсультом. Практически каждые несколько секунд на Земле умирает 1 больной сепсисом;
- подсчитано, что в США за последние 10 лет число больных сепсисом возрастает на 8–13% ежегодно и уже превысило число госпитализаций по поводу инфаркта миокарда.

Тема сепсиса стала ключевой не только для ежегодных сепсис-форумов (ISF), но и для многих международных конгрессов, где собираются исследователи и врачи разных специальностей. Международным альянсом объявлен Всемирный день сепсиса/*World Sepsis Day (WSD)*, который теперь проводится ежегодно 13 сентября. Цель этой акции — общими усилиями всех стран

и континентов информировать медицинскую общественность, простых людей и правительства всех стран о распространенности и опасности сепсиса.

Если вспомнить историю, то сепсис — заболевание, известное человечеству с давних времен. Уже в глубокой древности сепсис описан в трудах Гиппократ, Галена, Ибн Сина как угрожающее жизни заболевание, характеризующееся лихорадкой и симптомами «гнилокровия», которое по тяжести проявления рекомендовалось дифференцировать с бешенством и летаргией. До открытия микроорганизмов в XVI–XVII вв. сепсис рассматривали как тяжелейшую интоксикацию организма неизвестными химическими веществами, позднее в XIX в. как «миазматическое» (заразное) заболевание. Естественно, что с появлением науки микробиологии долгие годы в мире главенствовала бактериологическая концепция сепсиса, но к середине XX столетия И.В. Давыдовский аргументированно определил сепсис прежде всего как проблему макробиологическую, выдвигая на первый план состояние больного организма.

Современные международные классификации сепсиса при постановке диагноза «сепсис» и определении тяжести течения ориентированы на основные клинические показатели организма хозяина, но в то же время для прогноза и исхода заболевания первостепенное значение придается адекватной антибактериальной (этиотропной) терапии, что указывает на важнейшую роль микробного фактора [Fein A.M. et al., 2002; Bone R.C. et al., 2009].

В прежние годы рабочие классификации сепсиса преследовали цель описать процесс всесторонне, они учитывали локализацию основного гнойно-септического очага, тяжесть клинических проявлений, темпы развития, фазы и даже этиологию (табл. 13). На протяжении десятков лет не утихали терминологические споры и дискуссии по поводу правомерности выделения септицемии, хронического сепсиса, гнойно-резорбтивной лихорадки и др. Многие из терминов, приведенных в табл. 13, используются и сегодня, вместе с тем отсутствие четких клинико-лабораторных критериев приводит к их неоднозначной трактовке, что препятствует достижению понимания и преемственности среди врачей разных школ.

Таблица 13

Примеры устаревших классификаций сепсиса
(по Бокерия Л.А., Белобородовой Н.В., 2007)

По источнику генерализации	По клинико-анатомическим формам	По темпам развития	По фазам течения	По этиологии
<ul style="list-style-type: none"> • раневой (ожоговый) • абдоминальный • тифологический • ангиогенный • терапевтический 	<ul style="list-style-type: none"> • септический шок • гнойно-резорбтивная лихорадка • септицемия • септикопиемия • хронический сепсис 	<ul style="list-style-type: none"> • молниеносный • острый • подострый • хронический 	<ul style="list-style-type: none"> • фаза напряжения • катаболическая • анаболическая 	<ul style="list-style-type: none"> • стафилококковый • грамотрицательный (синегнойный) • грибковый

Многолетние терминологические разногласия в определении и классификации сепсиса не должны быть препятствием на пути к взаимопониманию и поиску оптимальных решений во имя самого важного результата — повышения выживаемости тяжелых больных.

Справедливости ради нужно сказать, что зарубежные исследователи сейчас тоже склоняются к целесообразности дифференцированно относиться к разным группам больных сепсисом в зависимости от исходной патологии. При проведении клинических испытаний и оценке эффективности тех или иных лечебных препаратов в терапии сепсиса для получения достоверных результатов рекомендовано формировать гомогенные группы больных. Так, например, в исследовании «Международная оценка эффективности и безопасности рекомбинантного протеина С при тяжелом сепсисе»/PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) среди больных с уросепсисом 28-дневная летальность составила 21%, тогда как в группе с «легочным» сепсисом в этом же исследовании летальность оказалась достоверно более высокой — 34% ($p < 0,01$) [Bernard G.R. et al., 2001].

21.2. СЕПСИС И МИКРОБНАЯ НАГРУЗКА. ВЫЯВЛЕНИЕ СЕПСИСА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАТОЛОГИИ. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

От других инфекций сепсис принципиально отличается тем, что это полиэтиологичное заболевание развивается с участием условно-патогенных микроорганизмов — представителей микробиоты человека. Второе важное отличие — для излечения от сепсиса не требуется полной элиминации этих микроорганизмов из организма хозяина. Принципиальное значение имеет массивность **бактериальной нагрузки** — именно она необходима для запуска системной воспалительной реакции и «паралича» первичного звена иммунореактивности — фагоцитоза, т.е. для манифестации сепсиса.

Для валидации микробной нагрузки исследователи используют самые разные критерии, так как четких единиц измерения микробной нагрузки нет.

Например, под микробной нагрузкой подразумевают и соответственно измеряют:

- число колониеобразующих бактерий в определенном объеме биологического материала;
- концентрацию липополисахарида (LPS), пептидогликана или других структурных компонентов клеточной стенки бактерий;
- количественное содержание копий ДНК потенциального патогена;
- уровень теста на PCT как основного маркера сепсиса;
- уровень провоспалительных цитокинов;
- уровень АММ (см. ниже) и др.

Патофизиологические механизмы сепсиса окончательно не расшифрованы и продолжают углубленно изучаться. Установлено, что в основе генерализованного (или системного) воспаления — сложный многокомпонентный процесс, приводящий к активации клеток под действием провоспалительных медиаторов — цитокинов. Этот процесс не ограничивается активацией нейтрофилов, моноцитов, эндотелия, а вовлекает все органы и системы человека, включая нейроэндокринную регуляцию, коагуляцию, фибринолизис и др. На молекулярном уровне под действием микробных факторов, связывающихся с рецепторами, индуцируется транскрипция генов воспалительного и иммунного ответа, что влечет за собой выброс медиаторов, неуправляемый каскад воспалительных реакций, клеточное повреждение, дисфункцию жизненно важных органов [Vincent J.L., Abraham E., 2006]. Характерно, что связь с первичным очагом микробной агрессии может утрачиваться. Более того, у ряда лиц, развивающих сепсис на фоне тяжелого соматического заболевания, так называемые «входные ворота» не удается установить, из-за чего появился термин «терапевтический сепсис», очевидно, в противовес хирургическому, когда причину сепсиса можно объяснить неадекватным лечением инфицированной раны, несанированным очагом инфекции или травматичным вмешательством.

Сепсис в отделениях реаниматологии. Прогресс медицины — это прежде всего оказание хирургической помощи и реанимационного пособия для продления жизни категориям наиболее ослабленных больных. Международный опыт показывает, что