

# CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №7.1, 2017

VOL. 19, №7.1, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



## хирургия

Сепсис: клинико-патофизиологическая концепция,  
диагностика и интенсивная терапия

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)  
при оказании стационарной медицинской помощи  
Методические рекомендации для ЛПУ Москвы

Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен  
нижних конечностей

Современные представления о патогенезе, формах и лечении геморроя

Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального  
хронического остеомиелита



**CONSIILIUM MEDICUM**  
2017 г., Том 19, №7.1. Хирургия.  
2017, VOL. 19, NO. 7.1. Surgery.

**Главный редактор номера:**  
С.В. Яковлев – д-р мед. наук, проф.  
**Editor-in-Chief of the issue:**  
Sergey V. Yakovlev, prof., MD, PhD

**Главный редактор журнала:** Б.А. Филимонов  
**Editor-in-Chief:** Boris A. Filimonov, Ph.D

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте [www.hmp.ru](http://www.hmp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**«Объединённая редакция»**  
**«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

**Адрес:** 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

**Телефон/факс:**  
+7 (499) 500-38-83

**E-mail:** [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

**Исполнительный директор:**  
Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

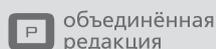
С.В. Гончаренко,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



объединённая редакция

**Адрес издателя:**

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

**Адрес типографии:**

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

**ММА «МедиаМедика»**  
**ММА «MediaMedica»**

**Адрес:** 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37

**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83

**E-mail:** [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

**Электронная версия:** [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат  
[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми клиентами:** Н.А. Зуева  
[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,  
Е.Д. Кандина, А.С. Барина, А.С. Спирина

**Менеджер по работе с подписчиками:**

**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

**E-mail:** [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)



MEDIAMEDICA

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Аронов Д.М.,**  
профессор, д.м.н. (Москва)

**Бойцов С.А.,**  
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Захарова И.Н.,**  
профессор, д.м.н. (Москва)

**Маев И.В.,**  
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Поддубная И.В.,**  
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Прилепская В.Н.,**  
профессор, д.м.н. (Москва)

**Смулевич А.Б.,**  
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Чазова И.Е.,**  
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Шестакова М.В.,**  
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

## EDITORIAL BOARD

**David M. Aronov,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Sergey A. Boytsov,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Irina N. Zakharova,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Igor V. Maev,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Irina V. Poddubnaya,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Vera N. Prilepskaya,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Anatoly B. Smulevich,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Irina E. Chazova,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Marina V. Shestakova,**  
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ  
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ  
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ  
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE  
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid E. Tsyplin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ  
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ  
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ  
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ  
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ  
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ  
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычев Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ  
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei Yu. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)  
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)  
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)  
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)  
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)  
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)  
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)  
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)  
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)  
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

#### ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

#### ТЕРАПИЯ (THERAPY)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкар Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

# Contents

## **Сепсис: клинико-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия**

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко,  
Е.Б.Гельфанд 8

## **CONFERENCE PAPER Sepsis: clinical and pathophysiological concept, diagnosis and intensive care**

B.R.Gelfand, D.N.Protsenko,  
E.B.Gelfand 8

## **Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи.**

**Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы**  
С.В.Яковлев, М.В.Журавлева, Д.Н.Проценко,  
В.Б.Белобородов, Н.И.Брико, Е.Б.Брусина,  
В.Г.Гусаров, Е.В.Елисеева, М.Н.Замятин,  
С.К.Зырянов, В.Г.Кукес, Д.А.Попов,  
С.В.Сидоренко, М.П.Суворова 15

## **CLINICAL GUIDELINE Antibiotic stewardship program for inpatient care.**

**Clinical guidelines for Moscow hospitals**  
S.V.Yakovlev, M.V.Zhuravleva, D.N.Protsenko,  
V.B.Beloborodov, N.I.Briko, E.B.Brusina,  
V.G.Gusarov, E.V.Eliseeva, M.N.Zamyatin,  
S.K.Zyryanov, V.G.Kukes, D.A.Popov,  
S.V.Sidorenko, M.P.Suvorova 15

## **Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей**

М.Н.Кудыкин 52

## **REVIEW Current state of the problem of chronic venous diseases of the lower extremities**

M.N.Kudykin 52

## **Современные представления о патогенезе, формах и лечении геморроя**

В.Л.Ривкин 57

## **REVIEW Modern views on the pathogenesis, treatment and types of hemorrhoids**

V.L.Rivkin 57

## **Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального хронического остеомиелита**

А.А.Глухов, А.А.Андреев,  
Н.А.Малкина 62

## **ORIGINAL RESEARCH Ultrasonic treatment and application of collagen in the treatment of experimental chronic osteomyelitis**

A.A.Glukhov, A.A.Andreev, N.A.Malkina 62

## **Добезилат кальция: возможности терапии хронической венозной патологии**

Ю.М.Стойко, В.Г.Гудымович 71

## **REVIEW Calcium dobesilate: possibility of therapy of chronic venous disease**

Yu.M.Stoiko, V.G.Gudymovich 71

## **Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами**

В.Б.Белобородов, В.А.Синикин 75

## **REVIEW Ventilator-associated pneumonia: antibacterial therapy with short courses**

V.B.Beloborodov, V.A.Sinikin 75

# Гельфанд Борис Рувимович (1942–2017)

академик РАН,  
заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Борис Рувимович Гельфанд в 1965 г. окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова. Основные научные исследования Бориса Рувимовича были посвящены вопросам анестезиологии и интенсивной терапии критических состояний, хирургической инфекции. Он был одним из первых, кто изучил хирургический сепсис и септический шок, внедрил во врачебную практику новые принципы лечения тяжелых хирургических гнойно-септических заболеваний и осложнений. Под руководством Бориса Рувимовича были разработаны алгоритмы эффективной терапии критических состояний, включая синдром полиорганной недостаточности, острое повреждение легких и респираторный дистресс-синдром, стресс-поражение желудочно-кишечного тракта. Б.Р.Гельфанд пересмотрел и внедрил в практику методологию профилактики гнойно-септических осложнений в хирургии, принципы и стратегию применения антимикробных препаратов, методы анестезиологического пособия при различных хирургических операциях, послеоперационной анальгезии. За выдающиеся работы в этом направлении Борис Рувимович и его сотрудники были награждены государственными премиями.

Б.Р.Гельфанд был вице-президентом Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, членом Президиума правления Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, членом Правления Всероссийского общества хирургов.

Борис Рувимович представлял нашу страну на Международном совете по сепсису, являлся членом Европейского общества интенсивной медицины и Североамериканского общества лечения критических состояний, членом ученых советов РНИМУ им. Н.И.Пирогова и Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, главным внештатным специалистом-экспертом по анестезиологии и реаниматологии Минздрава России, главным редактором периодических медицинских изданий.

За уникальные разработки в области анестезиологии и реаниматологии Борис Рувимович неоднократно становился лауреатом премий, был удостоен высоких наград.

Борис Рувимович Гельфанд скончался в апреле 2017 г. Его уход – невосполнимая утрата как для всего медицинского сообщества, так и для нашего издательства. Борис Рувимович с 1999 г. активно сотрудничал с нами, был главным редактором номеров журнала «Consilium Medicum», посвященных вопросам интенсивной терапии в хирургии. Его статьи всегда отличались высочайшим уровнем профессионализма и украшали наши издания.

В память о Борисе Рувимовиче мы предлагаем нашим читателям его лекцию «Сепсис: клинко-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия», опубликованную в 2014 г. в журнале «Consilium Medicum».

*Редакция журнала «Consilium Medicum».*

# Сепсис: клинико-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва  
 drprotsenko@me.com

CONFERENCE PAPER

## Sepsis: clinical and pathophysiological concept, diagnosis and intensive care

B.R.Gelfand, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand

drprotsenko@me.com

**1**

### Определение сепсиса



«Сепсис – патологический процесс намного более сложный, чем известная сейчас сумма его составляющих...»  
 В.А.Гологорский, Б.Р.Гельфанд, конец XX века

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)

**2**

### Распространенность сепсиса

- Сепсис может быть осложнением практически любого инфекционного заболевания (в старой русскоязычной литературе – «заражение крови»); приводит к гибели в мире почти 8 млн человек в год
- Увеличение частоты сепсиса в индустриальных странах – 7–8 % в год
- Частота сепсиса в США в 2000 г. – 621 000 человек; в 2008 г. – 1 141 000 человек

*World Sepsis Day. Newsletter 2014; 04.*

**3**

### Распространенность сепсиса

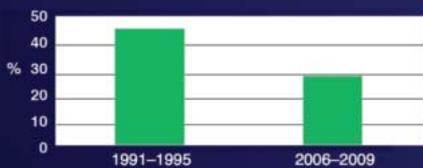
- Ежегодно в мире 20 000 000–30 000 000 больных
- Из них свыше 6 000 000 новорожденных и детей младшей возрастной группы и свыше 100 000 рожиц

*World Sepsis Declaration. World Sepsis Day. 2013 September 13<sup>th</sup>.*

**4**

### Летальность при тяжелом сепсисе

- Мультицентровое исследование (36 центров, 14 418 пациентов)
- Летальность снизилась на 3% в год – 1991–1995 гг. – до 46,9%; 2006–2009 гг. – до 29%



*Crit Care Med 2014; 42 (3): 625–31.*

**5**

### Распространенность и локализация возникновения инфекций в ОРИТ (Россия, 31 город, 83 центра)

Распространенность инфекций в ОРИТ – 34,1%  
 (Внебольничная инфекция – 45,1%; нозокомиальная – 54,9%)

**Локализация очага**

- Легкие – 46,9%
- Брюшная полость – 20,3%
- Мочеполовая система – 12,4%
- Первичная бактериемия – 9,5%
- Кожа и мягкие ткани – 7,1%
- ЦНС – 3,3%



Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЦНС – центральная нервная система.  
 Руднов В.А., Дехнич А.В., Бельский Д.В. и др.  
 Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011; 13 (4).

**6**

### Эффективность лечения в ОРИТ EPIC-II vs РИОРИТА vs ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова

	Россия	ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова ОРИТ №6	Западная Европа	Восточная Европа	Северная Америка	Азия
Летальность в ОРИТ	33,7 %	15,6%	22,1%	28,6%	19,2%	23,7%
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	16,6 (0–296)	15,78	10 (2–28)	10 (3–29)	6 (2–21)	9 (3–23)

7

### Сепсис: трудности диагностики

- Отсутствие или минимальная септическая настороженность медицинского персонала
- Неспецифический характер клинико-диагностических маркеров сепсиса
- Сложности выявления септического очага (особенно при абдоминальной инфекции, травматических повреждениях)
- Трудности микробиологической верификации патологического процесса

8

### Сепсис: проблемы

- Не является нозологической формой, хотя септицемия (038) включена в Международную классификацию болезней
- Клинико-патогенетический синдром
- Гетерогенный по этиологии, локализации очагов
- Гомогенный по основным механизмам патогенеза
- Основа «опережающего принципа» диагностики и ведения больных
- Может быть фазой эволюции любого из 642 инфекционных заболеваний (из них более 40 – хирургические)

9

### Факторы-детерминанты гетерогенности патогенеза и клинической эволюции сепсиса

- Генетическая неоднородность человеческой популяции
- Вариабельность сопутствующих заболеваний
- Различная топография и распространенность первичного очага (ворот инфекции)
- Широкий и лабильный спектр возбудителей
- Вариабельность периода от запуска патологического процесса до начала терапии
- Различные режимы АМТ и санации очага («source control»)

Примечание. АМТ – антимикробная терапия.

10

### Диагностические «айсберги» сепсиса



Полисиндромия  
Неспецифичность  
Различные первичные очаги

11

### Неудачи: этиология сепсиса

- Мультирезистентность
- Рост роли грибов у пациентов без нейтропении
- НЕТ новых антибиотиков (только 4 новых – дорипенем, цефтаролин, телаванцин, даптомицин)!!!

12

### Локализация очага инфекции «БОЛЬШАЯ ПЯТЕРКА»



- Легкие
- Брюшная полость
- Мочевыделительная система
- Кожа и мягкие ткани
- Ангиогенная инфекция (в том числе связанная с катетеризацией сосудов и имплантацией внутрисосудистых устройств)

13

### Классификация хирургического сепсиса

```

    graph TD
      A[ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС] --> B[ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ]
      A --> C[ОЖГОВЫЙ]
      A --> D[АНГИОГЕННЫЙ]
      A --> E[ПЛЕВРО-ПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ]
      C --> F[АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС]
      F --> G[ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ]
      F --> H[ХОЛАНГИОГЕННЫЙ]
      F --> I[ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ]
      F --> J[КИШЕЧНЫЙ]
    
```

14

### Сепсис: микробиологические различия

- Грамотрицательные микроорганизмы:
  - липополисахарид клеточной стенки (эндотоксин)
  - некоторые штаммы *E. coli* (O 157) продуцируют веротоксин, который приводит к развитию гемолитико-уремического синдрома
- Грамположительные микроорганизмы:
  - не имеют липополисахарида, зато продуцируют растворимые экзотоксины
  - например, некоторые штаммы *S. aureus* продуцируют токсин-1, ответственный за развитие синдрома токсического шока (тампон-ассоциированный синдром)

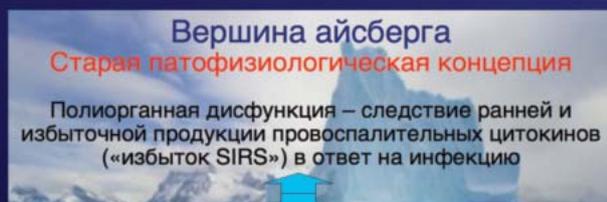
Cohen J. Critical Care 2008; 12: 145.

15

### Вершина айсберга

**Старая патофизиологическая концепция**

Полиорганная дисфункция – следствие ранней и избыточной продукции провоспалительных цитокинов («избыток SIRS») в ответ на инфекцию



**Неудачи антицитокиновой терапии**

**Новая патофизиологическая концепция**

**Двухфазный ответ на инфекцию** – иммунная активность резко возрастает в ранней стадии сепсиса и затем резко снижается (SIRS–CARS?)

Детерминанты тяжести сепсиса – глубокое **противовоспалительное иммуносупрессивное состояние**

Примечание. SIRS – синдром системной воспалительной реакции, SARS – компенсаторный противовоспалительный синдром.

### Дисфункция митохондрий при сепсисе

**Старая концепция – гипоксия**



**Новая концепция – дизоксия**

16

17

### Дисфункция митохондрий при сепсисе

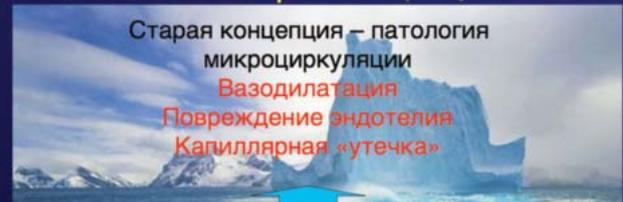
**Новая концепция – дизоксия**

- Неудачи тактики супранормальной доставки кислорода ввиду нарушенной утилизации кислорода клетками и прогрессирования дистрофии миокарда
- Экстракция кислорода не изменяется или снижается при сепсисе

### Сепсис: старая концепция

Старая концепция – патология микроциркуляции

**Вазодилатация**  
**Повреждение эндотелия**  
**Капиллярная «утечка»**



**Новая концепция – «трагедия» микроциркуляции и дисфункция миокарда**

18

19

### Система кровообращения и сепсис

Основная концепция – «трагедия» микроциркуляции и дисфункция миокарда

Причина неэффективности катехоламинов

- Угнетение активности β- и α-рецепторов миокарда – ограничение инотропной и хронотропной реакции
- NO-депрессивное действие на кардиомиоциты (цГМФ)
- Нарушения транспорта Ca<sup>2+</sup>
- Снижение чувствительности миофибрилл к Ca<sup>2+</sup>
- Увеличение концентрации эндогенных катехоламинов, но уменьшение их эффективности вследствие окисления супероксидазой

Примечание. цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

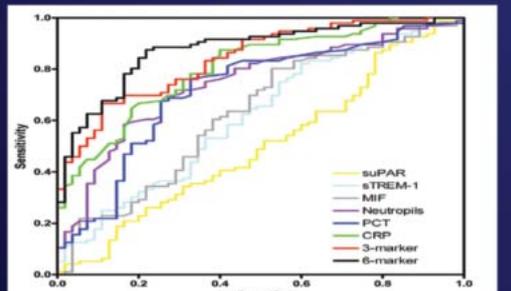
### Биохимические маркеры сепсиса

- Цитокины
- CRP (С-реактивный белок)
- Ферритин
- PCT (прокальцитонин)
- Пресепсин
- EAA (endotoxin activity assay)

20

21

### Неудачи: ни один из маркеров сепсиса не может быть использован по отдельности!



Kofoed K, Andersen O, Kronborg G et al. Crit Care 2007; 11 (2).

### «Три кита» лечения сепсиса



- Полноценная и своевременная хирургическая санация очагов инфекции (source control)
- Адекватная АМТ
- Компетентная многокомпонентная интенсивная терапия

22

23

### Результаты хирургического лечения абдоминального сепсиса при распространенном перитоните

Тактика хирургического лечения	Летальность
Оперированы однократно	60%
Релапаротомия по требованию	58,6%
Релапаротомия по программе	35,8%*

Клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого

24

### MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics)

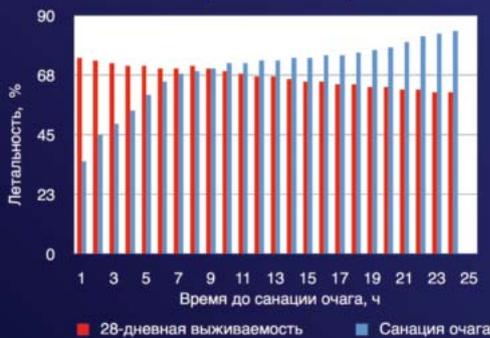
- Обследованы 2596 больных – лечебная группа и 1587 больных – контрольная группа, 40 ОИТ
- Многофакторная стратегия не имеет преимуществ по сравнению со стандартизованным протоколом
- Риск летального исхода повышается при отсрочке санации очага инфекции более чем на 6 ч от манифестации заболевания
- Влияние времени до начала АМТ на летальность менее значимо, чем предполагалось
- Важную роль играют микробиологические исследования

Примечание. ОИТ – отделение интенсивной терапии.

F.Bloos (Germany). Доложено на 27th ESICM Annual Congress 2014.

25

### Время до санации очага и летальность (MEDUSA)



F. Bloos (Germany). Доложено на 27th ESICM Annual Congress 2014.

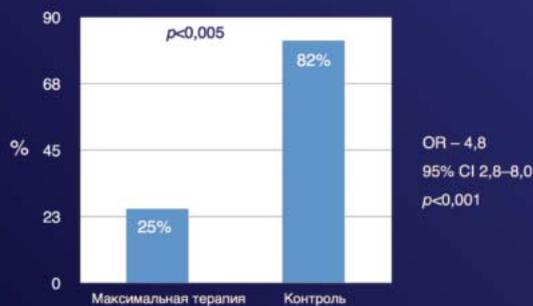
26

«...Опоздание с операцией намного опаснее для жизни больного, чем пробная лапаротомия при гипердиагностике...»

Савельев В.С., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Септический шок в хирургической клинике (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации Минздрава РСФСР. 1976.

27

### Стартовая АМТ и летальность

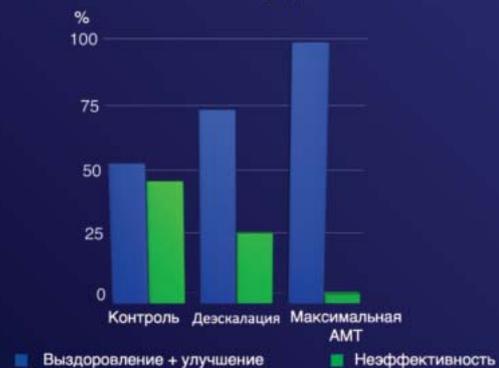


Примечание. OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал.

Клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ.

28

### Максимальная АМТ: клиническая эффективность



29

### Комбинированная АМТ при сепсисе и септическом шоке

- Данные метаанализа продемонстрировали преимущество комбинированной АБТ перед монотерапией в случаях тяжелой инфекции, сопровождавшейся септическим шоком (OR 0,49; 95% CI 0,35–0,70; p<0,0001)
- Однако у пациентов с низким риском (<15% прогнозируемая летальность) комбинированная АБТ сопровождалась увеличением риска летального исхода (OR 1,53; 95% CI 1,16–2,03; p<0,003)

Kumar A et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. Crit Care Med 2010; 38 (8): 1651–64.

30

### Роль дезэскалационного режима АМТ при тяжелом сепсисе

- Рандомизированное исследование – 9 ОИТ (Франция); дезэскалация (n= 59), длительная эмпирическая АМТ (n=57).
- Стратегия дезэскалации антибиотиков приводит к удлинению пребывания в ОИТ, увеличению частоты суперинфекций, но не влияет на летальность

Leone M, Baumstarck K, Lefrant J-Y. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med 2014; 40: 1399–408.

31

### Исследование DALI

(defining antibiotic levels in intensive care unit patients)

#### Оценка фармакокинетики/фармакодинамики антимикробных препаратов (n=500, 70 ОРИТ)

Дозировка антибиотиков у больных ОРИТ должна отличаться от стандартной в силу проведения инфузионной терапии, наличия полиорганной недостаточности (ОССН, ОППН), увеличения объема распределения и не может быть идентичной рекомендуемой, так как ФК/ФД на начальном этапе изучается у здоровых добровольцев. Оценка концентрации антибиотиков у больных в ОРИТ показала, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74% от рекомендуемой

Примечание. ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОППН – острая печеночно-почечная недостаточность.

Jason A Roberts et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. BMC Infect Dis 2012; 12: 152.

32

### Стратегия и тактика лечения сепсиса (1)

Стратегия	Тактические факторы
• Санация/устранение гнойно-воспалительного очага	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Этиология сепсиса</li> <li>• Локализация очага</li> <li>• Тяжесть состояния больного</li> <li>• Риск/польза</li> </ul>
• АМТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возбудители</li> <li>• Локализация очага</li> <li>• Фармакодинамика и фармакокинетика антибиотиков</li> <li>• Тяжесть состояния (APACHE, SOFA)</li> <li>• Экономические реалии</li> </ul>

33

### Стратегия и тактика лечения сепсиса (2)

Стратегия	Тактические факторы
• Оптимизация тканевой перфузии и транспорта кислорода	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стадии сепсиса (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок)</li> <li>• Фаза нарушений гемодинамики и транспорта O<sub>2</sub> (гипер-/гиподинамия)</li> <li>• Тяжесть ОПЛ/ОРДС</li> </ul>
• Нутритивная поддержка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжесть сепсиса</li> <li>• Приоритет естественного или энтерального питания</li> </ul>
• Иммунокоррекция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжесть сепсиса</li> <li>• Заместительная терапия обогащенными иммуноглобулинами</li> <li>• Другие средства?!</li> <li>• Condicio sine qualon – надежная санация очага инфекции</li> </ul>

Примечание. ОПЛ – острое повреждение легких, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

34

### Основные направления коррекции нарушений транспорта кислорода при сепсисе

Нарушения	Тактика лечения
<b>Глобальный транспорт O<sub>2</sub></b>	
Септическая кардиомиопатия	Оптимальная преднагрузка, инотропные препараты
Легочная недостаточность (синдром ОПЛ/ОРДС)	Респираторная терапия (ИВЛ), устранение отека легких
Снижение гемоглобина	Поддержание адекватного уровня гемоглобина (8–10 г/дл)
<b>Регионарный транспорт O<sub>2</sub></b>	
Снижение перфузионного давления	Поддержание адекватного артериального давления
Нарушение соотношения VO <sub>2</sub> и DO <sub>2</sub> на регионарном уровне	Применение катехоламинов с учетом их различного действия на регионарном уровне

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.  
Клиника факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ

35

### Основные направления коррекции нарушений транспорта кислорода при сепсисе

Нарушения	Тактика лечения
<b>Транспорт O<sub>2</sub> на микроциркуляторном уровне</b>	
a-v-шунтирование, отек тканей	Инфузионная терапия (изо- и гипертонические растворы, коллоиды, альбумин), адекватный гематокрит

Клиника факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ

36

### Инфузионная терапия

«MEMENTO STARLING'S» EQUATION AND LAW!

Что мы хотим?

Оптимальное гидростатическое давление + стабильная гемодинамика

Повышенное гидростатическое давление приводит к образованию отека

37

### Ранняя целенаправленная терапия

Rivers E et al. N Engl J Med 2000; 345: 1368–77.

Моноцентровое исследование, 263 пациента

Использование стратегии ранней (первые 6 ч) целенаправленной терапии приводит к снижению летальности на 16% (p=0,009), по сравнению с «отсроченной» терапией

38

Примечание. Свдц – центральное венозное давление.

39

## Упреждающая терапия септического шока



Примечание. ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии.

РГМУ, Клиника факультетской хирургии, 1972–2005 гг.

40

## Типы (фазы) нарушения гемодинамики, транспорта кислорода и летальность при септическом шоке

	Гипердинамия	Гиподинамия	
<b>1-й тип</b>	Сохранность механизма Франка–Старлинга Нормальное ОПСС Высокий СВ	Низкий СВ Высокое ОПСС Срыв механизма Франка–Старлинга Нагрузка объемом – увеличение ОПСС, снижение СВ	<b>70%</b>
<b>Летальность: 0%</b>			
<b>2-й тип</b>	Высокое ОПСС Повышенный СВ Уменьшение растяжимости миокарда Депрессия механизма Франка–Старлинга	Низкий СВ Низкое ОПСС Гипотензия Легочная гипертензия	<b>100%</b>
<b>Летальность: 20%</b>			

Примечание. ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СВ – сердечный выброс.

Гельфанд Б.Р. Дис. ... д-ра. мед. наук. Клиника факультетской хирургии РГМУ. 1972–2008.

41

## Инфузионная терапия 20% раствором альбумина у больных с тяжелым сепсисом/септическим шоком (исследование ALBIOS)

- Нет различий в 28-дневной летальности в целом: 35,9% vs 37,7% ( $p=0,2$ )
- Снижение 28-дневной летальности в подгруппе больных с септическим шоком 37,3% vs 42,5% ( $p=0,056$ )

	CRYSTALLOID (n=659)	ALBUMIN (n=664)	Total (n=1323)
Non-Survivors	246 (37.3%)	282 (42.5%)	528 (39.9%)
Survivors	413 (62.7%)	382 (57.5%)	795 (60.1%)
	659	664	1323

$p=0.056$

Gattinoni L. et al. Volume Replacement With Albumin in Severe Sepsis (ALBIOS). 30-th ESICM, Lisbon 2012.

42

## Левосимендан при септическом шоке

- Левосимендан повышает чувствительность миофибрилл миокарда к ионам кальция и усиливает силу сокращения миокарда, не повышая потребления кислорода. В дополнение к инотропному эффекту препарат вызывает вазодилатацию системного и коронарного сосудистого русла за счет открытия аденозинтрифосфат-чувствительных  $K^+$ -каналов
- Левосимендан в дозе 5 мкг/кг/мин значительно улучшает микроциркуляцию (сублингвальный микроциркуляторный кровоток) при септическом шоке в сравнении с добутамином

Morelli A et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation... Crit Care 2010; 14: R232.

Накопление собственного опыта  
(кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО)

43

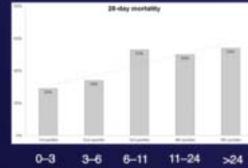
### Малые дозы гидрокортизона у больных с септическим шоком

Показатель	Больные с относительной адренальной недостаточностью (74%)	
	Плацебо (n=12)	Стероиды (n=20)
Летальность в течение 28 дней, %	83%	35%*
Средняя продолжительность жизни умерших, сут	5,0±1,4	8,0±3,3*
Длительность терапии катехоламинами, сут	5±2	4±2
Дозы катехоламиновой терапии, мкг/кг в минуту	6,3±1,7	5,1±0,6*
ИВЛ, %	75%	60%
Длительность ИВЛ, сут	5,0±1,4	4,0±1,8*

Гельфанд Б.Р., Нистратов С.Л., Шипилова О.С. и соавт. Вестн. интенсив. терапии. 2005.

44

### Раннее начало применения малых доз гидрокортизона улучшает выживаемость больных с септическим шоком



178 больных с септическим шоком  
Летальность 32% vs 51%

Снижение риска летальности  $p=0,0107$   
Снижение тяжести по SOFA  $p=0,0007$   
Снижение дозы катехоламинов  $p=0,0001$   
Уменьшение частоты применения ЗПТ  $p<0,0001$

Примечание. ЗПТ – заместительная поддерживающая терапия.

Hye Y Park, Gee Y Suh et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock. Crit Care 2012; 16: R3.

45

### Применение парентеральных иммуноглобулинов

- Эффект применения иммуноглобулинов был изучен в 27 исследованиях с участием 2202 пациентов. Было отмечено значительное снижение летальности у взрослых и новорожденных.
- Существенные различия риска летального исхода при применении пентаглобина (RR=0,66) по сравнению с чистым иммуноглобулином G (RR=0,85)

Германские рекомендации по сепсису. Брюссель, 2014.

Примечание. RR – относительный риск.

46

### Роль IgM-обогащенного иммуноглобулина в лечении тяжелого сепсиса и септического шока

Задержка применения иммуноглобулина, обогащенного иммуноглобулином M, увеличивает летальность больных на 2,5% в сутки

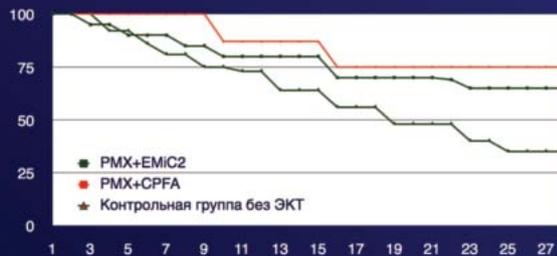


Целесообразно раннее назначение препарата

Berlot G et al. The timing of administration of IgM-enriched immunoglobulins influences the outcome of critically ill septic patients. 3rd AMTI Congress, Milan, 2011.

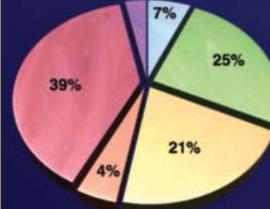
47

### 28-дневная выживаемость (%) у пациентов с тяжелым сепсисом при применении комбинированных экстракорпоральных методик



48

### Стоимость лечения септического шока и СПОН



Акушерский сепсис: геморрагический, септический шок. СПОН: ОПЛ, ДВС-синдром, ОПН

21 сут в ОРИТ (52 500 руб.)

15 ИВЛ-дней (63 000 руб.)

Затраты на лекарственные средства – 1 790 330,31 руб.

- AMT
- Иммунозаместительная терапия
- Экстракорпоральная детоксикация
- Инфузионная и нутритивная терапия (4% затрат)
- Гемостатическая терапия
- Адьювантная терапия

Примечание. СПОН – синдром полиорганной недостаточности, ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ОПН – острая почечная недостаточность.

ОРИТ ГКБ №7, Россия

49

### Летальность и качество жизни через год у больных, перенесших сепсис

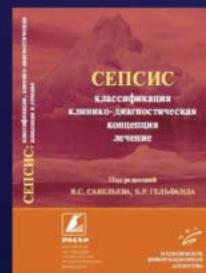
- Летальность через год 45% vs 26 % на 28-е сутки
- Качество жизни у выживших больных достоверно ниже, чем в целом в популяции (опросник HRQOL)

Nesselro N et al. Intensive Care Med 2013; 39: 881–8.

50

### Сепсис 2013 г. – Национальные методические рекомендации

Новое:



- Расширено изложение этиопатогенеза и концепций сепсиса
- Расширено изложение доказательной базы адьювантной терапии
- Современная тактика и средства antimicrobial терапии
- Новое в экстракорпоральной детоксикации
- Раздел «Сепсис в неонатологии и педиатрии»

**Сведения об авторах**

Гельфанд Борис Рувимович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», засл. врач РФ

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

# Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы

С.В.Яковлев<sup>1,2✉</sup>, М.В.Журавлева<sup>1</sup>, Д.Н.Проценко<sup>3,4</sup>, В.Б.Белобородов<sup>2,5</sup>, Н.И.Брико<sup>1,6</sup>, Е.Б.Брусина<sup>7</sup>, В.Г.Гусаров<sup>8</sup>, Е.В.Елисеева<sup>9</sup>, М.Н.Замятин<sup>8</sup>, С.К.Зырянов<sup>10,11</sup>, В.Г.Кукес<sup>1</sup>, Д.А.Попов<sup>12</sup>, С.В.Сидоренко<sup>2,13,14</sup>, М.П.Суворова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». 117152, Россия, Москва, ул. Нагатинская, д. 3А;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 10, корп. 5;

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

<sup>6</sup>НК «Национальная ассоциация специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)». 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а;

<sup>8</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;

<sup>10</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>11</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10;

<sup>12</sup>ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135;

<sup>13</sup>ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9;

<sup>14</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

✉ antimicrob@yandex.ru

**Для цитирования:** Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 15–51.

## CLINICAL GUIDELINE

### Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals

S.V.Yakovlev<sup>1,2✉</sup>, M.V.Zhuravleva<sup>1</sup>, D.N.Protsenko<sup>3,4</sup>, V.B.Beloborodov<sup>2,5</sup>, N.I.Briko<sup>1,6</sup>, E.B.Brusina<sup>7</sup>, V.G.Gusarov<sup>8</sup>, E.V.Eliseeva<sup>9</sup>, M.N.Zamyatin<sup>8</sup>, S.K.Zyryanov<sup>10,11</sup>, V.G.Kukes<sup>1</sup>, D.A.Popov<sup>12</sup>, S.V.Sidorenko<sup>2,13,14</sup>, M.P.Suvorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>Interregional Public Organization "Alliance Clinical Chemioterapico and Microbiologists". 117152, Russian Federation, Moscow, ul. Nagatinskaia, d. 3A;

<sup>3</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>4</sup>N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t., d. 10, corp. 5;

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

<sup>6</sup>National Association of professionals in infection control related to the provision of medical care (NAPIC). 603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1;

<sup>7</sup>Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

<sup>8</sup>N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105203, Russian Federation, Moscow, ul. Nizhniaia Pervomaiskaia, d. 70;

<sup>9</sup>Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russian Federation, Vladivostok, pr-t Ostriakova, d. 2;

<sup>10</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

<sup>11</sup>City Clinical Hospital №24 of the Department of Health of Moscow. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Pistsovaia, d. 10;

<sup>12</sup>A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135;

<sup>13</sup>Research Institute of Childhood Infections. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 9;

<sup>14</sup>I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation,

Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

✉ antimicrob@yandex.ru

**For citation:** Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N. et al. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 15–51.

## **АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ**

**Белобородов Владимир Борисович** – д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

**Брико Николай Иванович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, зав. лабораторией по разработке новых технологий эпидемиологического надзора и профилактики инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», главный внештатный специалист-эпидемиолог, председатель НК «Национальная ассоциация специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)»

**Брусина Елена Борисовна** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМА, главный эпидемиолог Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, главный эпидемиолог Минздрава России в СФО

**Гусаров Виталий Геннадьевич** – канд. мед. наук, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова», зам. глав. врача стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова»

**Елисеева Екатерина Валерьевна** – зав. кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО ТГМУ, зам. директора ДЗ Приморского края, президент Общественной организации специалистов по клинической фармакологии Приморского края

**Журавлева Марина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», главный внештатный специалист – клинический фармаколог ДЗ г. Москвы

**Замятин Михаил Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова», зам. ген. директора ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова»

**Зырянов Сергей Кенсаринович** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

**Кукес Владимир Григорьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии АМН СССР им. Г.Ф.Ланга, Государственной премии СССР, премии Совета Министров Латвийской ССР, премии Мэра г. Москвы, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Попов Дмитрий Александрович** – д-р мед. наук, рук. лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева»

**Проценко Денис Николаевич** – канд. мед. наук, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова», зам. глав. врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова» ДЗ г. Москвы, главный специалист по анестезиологии-реаниматологии ДЗ г. Москвы

**Сидоренко Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., рук. отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИ детских инфекций», проф. кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», главный внештатный специалист-микробиолог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

**Суворова Маргарита Петровна** – канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Яковлев Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». E-mail: antimicrob@yandex.ru

## Раздел 1. Зачем нужна программа СКАТ для лечебно-профилактических учреждений?

Проблема антибиотикорезистентности госпитальной флоры стала особо актуальной и тревожной в XXI в. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение нозокомиальные штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов (АМП). Полирезистентность характерна для нозокомиальных штаммов грамположительных (стафилококки, энтерококки) и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). В лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Москвы распространены метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра – БЛРС). В последние 5 лет особую тревогу вызывает распространение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ацинетобактерий и *Klebsiella pneumoniae* с множественной резистентностью к большинству антибиотиков, включая карбапенемы.

Исторически появление нозокомиальных инфекций связано с расширением возможности оказания помощи пациентам в критическом состоянии, показаний к инвазивным процедурам, имплантации протезов, концентрации тяжелых пациентов на ограниченном пространстве ОРИТ и другими условиями. Возможности профилактики развития таких инфекций объективно ограничены наличием комменсальной флоры пациента, в определенных условиях становящейся патогенной (энтеробактерии, стафилококки). Широкое применение антибиотиков с лечебной и профилактической целью привело к появлению и распространению резистентности. Полирезистентные бактерии – возбудители нозокомиальных инфекций, широко распространены во всех странах мира.

Имеются закономерные сложности в реализации программ профилактики нозокомиальных инфекций в ЛПУ Москвы (отсутствие скрининга на носительство пациентами полирезистентных бактерий, сложности изоляции таких пациентов и ограничение контактной передачи инфекции, не всегда адекватная микробиологическая диагностика, слабая подготовка врачей в области антимикробной терапии – АМТ, недостаток врачей клинических фармакологов). В настоящее время проблема усугубляется тем, что некоторые полирезистентные бактерии (прежде всего энтеробактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы) стали распространяться во внебольничную среду и становиться причиной внебольничных инфекций, что затрудняет проведение ранней адекватной антибактериальной терапии. Такие внебольничные инфекции, связанные с риском полирезистентных возбудителей, относят к большой группе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

С другой стороны, в последние годы отмечена устойчивая тенденция к снижению числа появляющихся на рынке новых АМП, преодолевающих антибиотикорезистентность. Перспективы разработки принципиально новых антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций выглядят удручающе.

Решение проблемы лечения в стационаре инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано в основном не с ожиданием появления новых АМП, а с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности. Комплекс необходимых для стационаров мероприятий по рационализации использования АМП, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю нозокомиальных инфекций за рубежом обозначается как «Управление антибиотикотерапией» (Antibiotic Stewardship), а в России как «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) и представлен

в настоящих клинических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения АМП в лечебных учреждениях Москвы.

Программа СКАТ реализуется в РФ с 2011 г., в ней участвует более 60 стационаров из разных регионов РФ, в том числе ЛПУ Москвы. За этот период накоплен конкретный опыт реализации программы СКАТ, как в отдельных ЛПУ, так и на региональном уровне. Рекомендации по рациональному применению АМП в стационарах и сдерживанию антибиотикорезистентности представлены в опубликованных в 2012 г. Российских национальных рекомендациях [1] и практическом руководстве [2].

Задачами реализации программы СКАТ в ЛПУ Москвы являются:

- Профилактика распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, резистентных к антибиотикам.
- Рациональное применение АМП с лечебной и профилактической целью, повышение эффективности эмпирической антибактериальной терапии.
- Оптимизацию (снижение) расходов ЛПУ на антимикробные средства, пребывание пациента в стационаре, лечение нозокомиальных осложнений.

Как показала реальная клиническая практика, благодаря программам СКАТ можно оптимизировать применение АМП при участии тех специалистов, которые имеют возможность влиять в стационаре на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования АМП: главные врачи и заместители главного врача ЛПУ, клинические фармакологи, микробиологи, клинические эпидемиологи, ведущие специалисты терапевтических и хирургических направлений. Эффективные программы стратегии рационального использования антибиотиков в стационаре и профилактики нозокомиальных инфекций могут быть финансово самоокупаемыми и повышать качество лечения пациентов (уровень доказательности А II). Внедрение программы СКАТ может быть проведено в условиях ограниченности ресурсов и будет способствовать оптимизации взаимодействия служб ЛПУ.

Настоящие клинические рекомендации предназначены в помощь врачам, микробиологам, госпитальным эпидемиологам, руководителям ЛПУ, ставящим задачу оптимизировать применение АМП.

## Раздел 2. Проблемы антибиотикорезистентности в лечебно-профилактических учреждениях

При разработке локальных протоколов АМТ внебольничных и нозокомиальных инфекций и адаптации рекомендаций СКАТ к потребностям ЛПУ в условиях Москвы необходимо учитывать региональные особенности:

- Среди возбудителей нозокомиальных инфекций семейства *Enterobacteriaceae* наблюдается крайне высокая (до 80–90%) распространенность продуцентов БЛРС, что исключает эффективность эмпирического применения цефалоспоринов III–IV поколений и резко ограничивает возможность использования аминогликозидов и фторхинолонов. Антибиотиками выбора для лечения инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, являются карбапенемы.

- Имеются ограниченные данные по распространенности продуцентов БЛРС среди возбудителей внебольничных интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, респираторных инфекций. В то же время имеются данные о серьезной частоте (5–15%) устойчивых к цефалоспоринов III–IV поколений внебольничных уропатогенных штаммов *Escherichia coli*.

- В ряде медицинских учреждений обнаружены продуценты карбапенемаз, преимущественно ОХА-типа у некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В некоторых ОРИТ частота выделения штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, достигает 15–20%, а *Acinetobacter baumannii* – свыше 50%. В московских ЛПУ регистри-

руется рост вспышек госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распространения. Чаще всего продуценты карбапенемаз сохраняют чувствительность к тигециклину и полимиксину, однако режимы антибактериальной терапии не отработаны. Рекомендованы различные комбинации двух или трех антибиотиков (карбапенемы, тигециклин, полимиксины, ингибиторозащитные бета-лактамы, аминогликозиды). Определенные перспективы связаны с появлением в клинической практике бета-лактамов в комбинации с новым классом ингибиторов – цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам и др.

- В московских стационарах традиционно большинство штаммов *P. aeruginosa* характеризуется множественной устойчивостью к антибиотикам, включая карбапенемы, пиперациллин/тазобактам, фторхинолоны и амикацин. Адекватные рекомендации по выбору антибактериальной терапии синегнойной инфекции можно представить, только исходя из данных локальной антибиотикорезистентности. В перспективе арсенал эффективных антисинегнойных антибиотиков пополнится комбинацией нового бета-лактама с ингибитором – препарат цефтолозан/тазобактам; регистрация препарата в Российской Федерации ожидается в 2018 г. Наиболее высокой активностью среди карбапенемов против *P. aeruginosa* обладает дорипенем. Кроме этого, у дорипенема из всех карбапенемов более низкий потенциал развития резистентности у *P. aeruginosa* [3–5].

- Частота распространения метициллинорезистентных стафилококков (MRSA) в стационарах и разных отделениях ЛПУ варьирует в широких пределах: от 5–10% до 60–80%. Традиционно наибольшее количество MRSA наблюдается в ОРИТ, отделениях термической травмы, неонатологии. Среди коагулазонегативных стафилококков доля метициллинорезистентных штаммов стабильно превышает 50%. Среди MRSA доля штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (минимальная подавляющая концентрация – МПК 2 мкг/мл) составляет 20–30%, что может быть причиной клинической неэффективности этого антибиотика. В настоящее время арсенал потенциально эффективных антибиотиков для лечения MRSA-инфекций достаточно широк: наряду с известными, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике линезолидом, даптомицином и цефтаролином в последний год зарегистрированы новые препараты из группы гликопептидов и оксазолидинонов – телаванцин, тедизолид. В ближайшие 2 года ожидается регистрация в стране далбаванцина.

- Распространенность в ЛПУ Москвы штаммов *Enterococcus faecalis*, устойчивых к ампициллину и другим бета-лактамам, не превышает 10–15%. Ванкомицин-резистентные энтерококки не получили широкого распространения, за исключением специализированных онкогематологических стационаров.

- *Streptococcus pneumoniae* характеризуется высокой чувствительностью к аминопенициллинам и респираторных фторхинолонам, однако тревогу вызывает рост устойчивости к цефалоспорином III поколения, достигающей 5–10%. В последние годы отмечается увеличение частоты штаммов пневмококка, устойчивых к макролидным антибиотикам, – по некоторым данным, более 30%. Практически отсутствует устойчивость пневмококков (в том числе полирезистентных штаммов) к респираторным фторхинолонам и цефалоспорином V поколения цефтаролину. Эти антибиотики в настоящее время могут рассматривать как средства 1-й линии терапии тяжелых инвазивных пневмококковых инфекций.

- Инвазивный кандидоз является тяжелой инфекцией с высоким уровнем летальности (30% и выше). Следует учитывать современные тенденции увеличения устойчивости *Candida spp.* и природную устойчивость *Candida crusei* к флуконазолу. Применение амфотерицина В лимитируется высокой токсичностью препарата, а эхинокандинов – высокой стоимостью лечения.

Указанные проблемы отражают лишь общие тенденции антибиотикорезистентности в Москве, и для разработки надежных рекомендаций по АМТ в стационаре необходимо учитывать локальные данные мониторинга резистентности в ЛПУ.

### Раздел 3. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы

Исследование М'ЭРГИНИ (2013 г.) было проведено в 12 многопрофильных больницах скорой помощи г. Москвы. Это было первое проспективное многоцентровое исследование распространенности, клинического значения, нозологической и этиологической структуры нозокомиальных инфекций в многопрофильных ЛПУ г. Москвы. Методология исследования предполагала проведение активного выявления нозокомиальных инфекций, что позволило существенно повысить достоверность данных по их распространенности по сравнению с данными, отраженными в медицинской документации. Выявление нозокомиальных инфекций проводилось в соответствии с рекомендациями CDC [6], включало анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, отраженных в медицинской документации пациентов. Исследование проводили одновременно во всех 12 центрах в 4 этапа (хирургические, терапевтические, реанимационные, неврологические отделения). На каждом этапе в течение 1 дня проводилось активное выявление пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями. Исследование М'ЭРГИНИ являлось частью Российского многоцентрового исследования распространения нозокомиальных инфекций (ЭРГИНИ), результаты которого были опубликованы ранее.

В исследование были включены 1557 пациентов в разных отделениях многопрофильных стационаров: 171 па-

Таблица 1. Нозологические формы нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы

Инфекции	Количество	Доля среди нозокомиальных инфекций, %	Распространенность, %
Нижних дыхательных путей	70	44,6	4,50
Мочевыводящих путей	35	22,3	2,25
Кожи и мягких тканей	17	10,8	1,09
Абдоминальные	16	10,2	1,03
Ангиогенные	9	5,7	0,58
Верхних дыхательных путей	4	2,6	0,25
Диарея и энтероколит – <i>C. difficile</i>	3	1,9	0,19
Костей и суставов	2	1,3	0,13
ЦНС	1	0,6	0,06
Всего	157	100	10,08

Таблица 2. Возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых пациентов в ЛПУ Москвы

Грамотрицательные		Грамположительные	
Микроорганизм	%	Микроорганизм	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18,9	<i>Staphylococcus aureus</i>	12,8
<i>Escherichia coli</i>	12,2	<i>Enterococcus faecalis</i>	7,9
<i>Proteus mirabilis</i>	6,7	<i>Staphylococci CN</i>	6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,1	<i>Streptococcus spp.</i>	4,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,7	<i>Enterococcus faecium</i>	2,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,2
Другие <i>Enterobacteriaceae</i>	4,3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,3
Всего	54,3	Всего	36,6

циент в ОРИТ, 720 – в терапевтических, 598 – в хирургических, 68 – в неврологическом отделениях. В день исследования диагноз инфекции был документирован у 604 пациентов, из них у 157 пациентов инфекция была нозокомиальная, у 447 – внебольничная. У 953 пациентов инфекции не было.

Распространенность нозокомиальных инфекций во взрослых стационарах Москвы составила 10,08% (95% доверительный интервал – ДИ 8,63–11,69%), внебольничных инфекций – 28,71% (95% ДИ 26,47–31,03%). Распространенность нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы была выше, чем в среднем по другим городам России (7,61%, 95% ДИ 6,81–8,50%).

Наибольшая распространенность нозокомиальных инфекций отмечена в ОРИТ – 35,67% и отделении неврологии – 27,94%; распространенность нозокомиальных инфекций в терапии и хирургии была примерно одинаковой – 6,94 и 4,52%.

Более часто выявлялись нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей (42,4%). Данные по нозокомиальным инфекциям другой локализации представлены в табл. 1.

Нозокомиальные инфекции характеризовались более тяжелым течением по сравнению с внебольничными. Тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью (36,1%) и септический шок (8,3%) при нозокомиальной инфекции наблюдались достоверно чаще по сравнению с внебольничными (соответственно 14,9 и 0%).

У 157 взрослых пациентов с нозокомиальной инфекцией были выделены 164 микроорганизма, которые были признаны исследователями как клинически значимые возбудители. В этиологии нозокомиальных инфекций доминировали грамотрицательные микроорганизмы – 54,3%, 36,6% составили грамположительные бактерии и 9,1% – грибы. Среди 15 выделенных грибов *Candida* 4 (26,7%) были *Candida non-albicans*.

Наиболее актуальные грамотрицательные и грамположительные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых пациентов представлены в табл. 2.

Актуальные возбудители нозокомиальных инфекций у взрослых характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам. Среди энтеробактерий – *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. coli* устойчивость к цефалоспорином III–IV поколений составила соответственно 90,3, 72,7 и 60,0%. Доля ферментирующих бактерий – *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, нечувствительных к карбапенемам, составила соответственно 66,7 и 30,0%. Среди золотистых стафилококков MRSA составили 60,0%, резистентность к метицилину у коагулазонегативных стафилококков достигала 90,9%. Два из 13 штаммов *E. faecalis* (15,4%) были устойчивы к ампициллину. Не было выявлено энтерококков, устойчивых к ванкомицину. Из 149 выделенных бактерий 95 (63,8%) были отнесены к полирезистентным (устойчивы к 3 и более антибиотикам), 12 штаммов (8,1%) были расценены как высоко резистентные (XDR – Extremely

Drug Resistant), т.е. сохранявшие чувствительность только к 1 или 2 антибиотикам.

Пациенты с нозокомиальными инфекциями достоверно более продолжительно находились на стационарном лечении по сравнению с пациентами без нозокомиальной инфекции (в среднем  $22,7 \pm 11,1$  и  $16,1 \pm 16,5$  дня). Таким образом, возникновение нозокомиальной инфекции приводит к увеличению срока госпитализации взрослых пациентов в 1,4 раза или в среднем на 6,6 дня.

У взрослых пациентов с нозокомиальными инфекциями показатель госпитальной летальности оказался в 6 раз выше, чем без нозокомиальных инфекций (18,6 и 3,1% соответственно), различия высокодостоверные ( $\chi^2=78,83$ ,  $p<0,0001$ ).

#### Раздел 4. Организационные вопросы реализации программы СКАТ. Роль отдела клинической фармакологии и группы контроля нозокомиальных инфекций

Необходимым условием реализации программы СКАТ в стационаре является наличие следующих компонентов:

1. Отдел клинической фармакологии.
2. Группа по контролю нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности.
3. Современная микробиологическая лаборатория.
4. Документы по рационализации использования АМП и контролю нозокомиальных инфекций/антибиотикорезистентности, утвержденные главным врачом ЛПУ:
  - a. Больничный формуляр антимикробных средств.
  - b. Рекомендации (алгоритмы) по диагностике и АМТ инфекций.
  - c. Протокол антибиотикопрофилактики хирургических инфекций.
  - d. Рекомендации по профилактике нозокомиальных инфекций (катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции, катетер-ассоциированные мочевые инфекции, нозокомиальная пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких – НПивл):
    - Журнал регистрации нозокомиальных инфекций (НПивл, катетер-ассоциированные ангиогенные и мочевые инфекции, инфекция области хирургического вмешательства) и носителей штаммов-продуцентов карбапенемаз.

Задачами работы отдела клинической фармакологии и группы по контролю нозокомиальных инфекций являются:

- Регистрация нозокомиальных инфекций (определение методологии и активное выявление) и разработка документа по профилактике.
- Организация мониторинга возбудителей и резистентности.
- Разработка рекомендаций по лечению инфекций (критерии диагноза, выбор антибиотика, дозы, длительность, комбинации, объективные критерии отмены) и их модификация.

- Реализация мероприятий по ограничению «доступности» антибиотиков.
- Обучение на всех уровнях.
- Контроль за выполнением рекомендаций.
- Консультации по лечению пациентов с тяжелыми инфекционными процессами.
- Анализ потребления антибиотиков.

Основные подходы к реализации стратегии и тактики использования АМП в стационаре и управлению антибиотикотерапией, а также опыт внедрения этой стратегии приведены в отечественных и зарубежных рекомендациях и ряде научных публикаций [1, 7–16].

Указанные задачи не могут быть эффективно решены без участия службы клинической фармакологии, наделенной административными полномочиями. Отмечена четкая зависимость между качеством назначения АМП, наличием службы клинической фармакологии в ЛПУ и статусом данной службы. Эффективность программ авторизации как компонента системы управления качеством применения АМП является более высокой, чем эффективность образовательных программ. Наиболее высока рациональность назначений АМП в стационаре, где служба клинической фармакологии активно проводит программы авторизации, что свидетельствует о необходимости делегирования административных полномочий клиническому фармакологу на уровне заместителя главного врача.

Служба клинической фармакологии, наделенная административными полномочиями, способна значительно снизить как прямые неоправданные расходы, связанные с использованием АМП, так и косвенные за счет уменьшения продолжительности пребывания пациентов в стационаре (отказ от избыточных инъекций; сокращение продолжительности лечения в связи с уменьшением риска возникновения инфекции в области хирургического вмешательства; повышение приверженности выполнению стандартов, уменьшение расходов системы обязательного медицинского страхования на поликлиническом этапе) [17].

Эффективно работающая служба клинической фармакологии является центральным компонентом системы рационального использования АМП. Деятельность службы клинической фармакологии регламентируется приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. №1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю». «Клиническая фармакология» [18].

«Медицинская помощь населению по профилю “Клиническая фармакология” осуществляется в целях повышения эффективности и безопасности лечения путем консультативного сопровождения лекарственной терапии, назначенной пациенту в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи в рамках первичной медицинской помощи и специализированной медицинской помощи в виде консультации врача – клинического фармаколога, врачебного консилиума с участием врача – клинического фармаколога».

Рекомендуемые штатные нормативы для медицинского персонала кабинета врача – клинического фармаколога и отделения клинической фармакологии изложены в Приложении 3 к Порядку. Согласно данному Приложению, должность врача – клинического фармаколога вводится из расчета 1 должность на 250 коек, 1 должность на 500 посещений в смену; медицинского работника со средним медицинским или фармацевтическим образованием – 1 должность на 2 должности врача – клинического фармаколога.

На должность врача назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от

7 июля 2009 г. №415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г. №14292), по специальности «Клиническая фармакология».

Работа отдела клинической фармакологии в лечебном учреждении является неотъемлемой частью системы контроля применения АМП. Клинические фармакологи должны располагать административными полномочиями при использовании АМП. При необходимости возможно создание в структуре отдела должности антимикробного химиотерапевта.

В рамках направления по оптимизации использования в стационаре АМП работа клинического фармаколога (отдела) заключается в следующем:

- консультации по вопросам АМТ, оптимизация протоколов с учетом особенностей каждого клинического случая;
- организация взаимодействия клинического фармаколога с главным врачом, начмедом, заведующими отделениями, госпитальным эпидемиологом, микробиологом, заведующим аптекой в вопросах применения АМП;
- организация перманентного мониторинга антибиотикорезистентности в ЛПУ и создание паспорта локальной антибиотикорезистентности в каждом отделении стационара;
- участие в регистрации случаев нозокомиальной инфекции;
- разработка, создание и внедрение формуляра АМП;
- определение основного и резервного перечней АМП;
- внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики и контроль за их выполнением;
- внедрение стандартов в АМТ;
- внедрение программы по оценке использования АМП с разработкой пороговых критериев по каждому АМП в отдельности;
- экспертная оценка протоколов АМТ;
- регистрация нежелательных лекарственных реакций при использовании АМП;
- организация и проведение клинико-экономического анализа применения АМП;
- участие в организации и проведении клинических исследований АМП;
- участие в организации и проведении образовательных программ по рациональной АМТ и профилактике инфекций.

## Раздел 5. Этапы реализации программы СКАТ

Объем мероприятий СКАТ зависит от уровня антибиотикорезистентности в стационаре, характера потребления АМП и доступных ресурсов лечебного учреждения. Необходимо, чтобы внедрение СКАТ проходило под эгидой повышения качества и безопасности оказания медицинской помощи больным. Основные этапы реализации СКАТ описаны в национальных и международных рекомендациях [1, 8]. К ним относятся:

1. Формирование мультидисциплинарной команды специалистов, которые имеют возможность влиять на принятие решений по вопросам использования АМП. Возглавить группу специалистов должен представитель администрации ЛПУ (например, заместитель главного врача по лечебной работе), обладающий реальными рычагами управления лечебным процессом и признанным авторитетом среди коллег. Ключевыми фигурами в команде являются клинический фармаколог, специалист по нозокомиальным инфекциям, клинический микробиолог, госпитальный эпидемиолог. Данные специалисты должны иметь реальные полномочия для достижения ожидаемых результатов СКАТ. Члены команды в рамках улучшения качества АМТ и ограничения распространения полирезистентных микроорганизмов в стационаре взаимодействуют с руководителями профильных отделений, груп-

пой инфекционного контроля, отделом обеспечения медикаментами и расходным материалом, аптекой.

2. Принятие стратегии ограничения использования АМП. Существуют две основные стратегии, которые могут быть применены одновременно.

**Перспективный аудит с обратной связью.** При этом варианте ограничительной стратегии каждое назначение антибиотиков с целью лечения согласуется с экспертом по АМТ, обладающим актуальными знаниями локальной микробиологии в подразделениях ЛПУ. После назначения АМТ данный специалист осуществляет контроль адекватности терапии и вносит необходимые коррективы. Для эффективной работы этого механизма нагрузка на 1 специалиста в идеале не должна превышать 20 пациентов, одновременно получающих АМП, однако в реальной практике эти показатели труднодостижимы. Поэтому необходимо внедрять в ЛПУ информационные технологии принятия решений и обеспечить специалистов, осуществляющих контроль за АМТ мобильными компьютеризированными системами для быстрого принятия решения в критические моменты применения АМП (оценка ранней эффективности, модификация терапии на основании микробиологических данных, отмена АМП и др.).

**Протокол эмпирической АМТ.** Протокол должен быть основан на данных о локальной антибиотикорезистентности. Для обеспечения репрезентативности данных необходимо анализировать результаты первичных посевов из очагов инфекции за 6–12 мес. На преаналитическом этапе большую пользу в создании базы данных микроорганизмов могут оказать медицинские информационные системы (МИС) и лабораторные информационные системы (ЛИС). Схемы эмпирической АМТ должны быть созданы для наиболее частых локусов нозокомиальной инфекции: дыхательные пути и легкие, мочевыводящие пути, кожа и мягкие ткани, брюшная полость, катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции. При необходимости следует добавить инфекции другой локализации, актуальные для конкретного ЛПУ. Внутри каждой локализации инфекции важно разработать дифференцированные режимы АМТ с учетом факторов риска наличия полирезистентных возбудителей у пациента (см. Приложение 2). Для включения в схемы терапии выбирают АМП, уровень чувствительности к которым составляет 80% и более среди 5 наиболее частых возбудителей инфекции данной локализации. В связи с изменением уровня микробной резистентности протокол подлежит пересмотру каждые 6–12 мес.

Протокол должен содержать следующие разделы:

- цели и задачи;
- данные локального микробиологического мониторинга ЛПУ за анализируемый период;
- показания к АМТ согласно национальным и международным рекомендациям;
- действия врача перед назначением АМТ: стратификация риска наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза у пациента, взятие материала для микробиологического исследования;
- дифференцированные схемы эмпирической АМТ с комментариями по режимам дозирования, кратности и пути введения препаратов;
- действия врача после получения результатов микробиологического исследования: деэскалация, эскалация, оптимизация АМТ и т.д.;
- ситуации, когда участие клинического фармаколога при назначении АМТ является обязательным: тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью и септический шок, неэффективность эмпирической терапии АМП 1 и 2-й линии, выделение полирезистентных возбудителей;
- критерии оценки, сроки эффективности терапии и лечебная тактика при отсутствии эффекта АМТ;

- рекомендуемая длительность АМТ, критерии отмены АМП.

Протокол эмпирической АМТ помимо бумажного варианта может быть оформлен в виде наглядного пособия (постера), что значительно облегчает его практическое применение в отделениях стационара (см. Приложения). Возможна интеграция протокола в медицинскую информационную систему клиники с созданием программы автоматических напоминаний.

3. Корректировка больничного формуляра АМП. В формуляр должны быть включены все препараты для периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической АМТ, что обеспечит эффективное применение протоколов. Кроме того, из больничного формуляра необходимо исключить АМП, обладающие низкой эффективностью согласно данным локального мониторинга антибиотикорезистентности ЛПУ.

4. Приказ о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической АМТ должны быть утверждены приказом руководителя ЛПУ, с этого момента они приобретают законную силу, их исполнение является обязательным для всех сотрудников и может быть проконтролировано со стороны администрации.

5. Программа инфекционного контроля. В рамках эффективной реализации СКАТ необходимо осуществлять как мероприятия по снижению антибиотикорезистентности, так и меры по контролю распространения поли- и панрезистентных штаммов нозокомиальных микроорганизмов. Ключевыми моментами являются программа гигиены рук, доступность спиртосодержащих кожных антисептиков, изоляция пациентов с инфекцией/колонизацией полирезистентными возбудителями, эффективная дезинфекция (см. Раздел 10).

6. Образовательные программы. Проведение образовательных семинаров для целевой аудитории (хирурги, терапевты, неврологи и др.), а также персональные консультации специалистов по вопросам рационального применения АМП и контроля распространения антибиотикорезистентности позволяют значительно повысить приверженность выполнению ключевых принципов СКАТ.

7. Внутренний аудит. Необходим текущий контроль исполнения приказа о правилах назначения АМП в отделениях стационара. Такой контроль может включать в себя анализ причин немотивированной выдачи антибиотиков широкого спектра из аптеки в отделения стационара (клинический фармаколог, заместитель главного врача по лечебной работе), наличие и информативность записей в медицинской документации, касающихся обоснования назначения, смены и отмены АМП (экспертный отдел). Эффективной формой является ретроспективный аудит правильности проведения АМТ у 5–10% пациентов, получавших антибиотики. Инструментами для отбора медицинской документации таких пациентов клиническим фармакологом могут быть единый внутрибольничный реестр больных, получающих АМТ, информация в МИС о выдаче антибиотиков для АМТ из аптеки в отделения стационара и др. Внутренний аудит, проводимый в соответствии с положениями больничных протоколов, позволяет выявить системные ошибки, устранение которых также ведет к повышению эффективности программы СКАТ.

8. Поддержка микробиологической лаборатории (см. Раздел 11). Базовым принципом реализации СКАТ является анализ локальной антибиотикорезистентности, поэтому одним из приоритетных направлений развития ЛПУ должно являться формирование собственной современной службы бактериологии. Оценка рентабельности этой структуры необходимо проводить не изолированно, а с учетом общей эффективности СКАТ в плане снижения

экономических затрат на закупку АМП и улучшения качества лечения больных с инфекцией.

9. Оценка эффективности программы СКАТ (см. Раздел 12). Регулярный анализ критериев эффективности позволяет определить, достигнута ли основная цель СКАТ – контроль антибиотикорезистентности, как изменилось потребление АМП и качество медицинской помощи пациентам с инфекцией. Результаты анализа дают возможность своевременно вносить необходимые коррективы в объем и направленность мероприятий СКАТ.

## Раздел 6. Больничный формуляр антимикробных средств

Под формулярным списком понимают перечень препаратов, носящих ограничительно-рекомендательный характер, утвержденный для применения уполномоченными лицами в конкретной системе здравоохранения. Лекарственное средство (ЛС) включают в формуляр, если: в нем существует клиническая необходимость; его клиническая эффективность научно документирована; в формулярном списке нет препарата, удовлетворяющего ту же потребность; препарат приемлем по соотношению затратность/эффективность.

В составлении формуляра АМП принимают участие члены формулярной комиссии: клинические фармакологи, инфекционисты, клинические микробиологи, заведующие профильными клиническими отделениями.

Формулярный список АМП – документ, содержание которого постоянно уточняется и дополняется. При решении вопроса о включении АМП в формулярный список или его исключении эксперты руководствуются информацией о структуре заболеваемости, особенностях локальной резистентности клинически значимых возбудителей, доказательных данных в отношении наиболее эффективных и безопасных схем антибактериальной терапии. Больничный формуляр антибиотиков периодически пересматривают в зависимости от локальных данных по антибиотикорезистентности и появления новых антибактериальных препаратов.

Формирование больничного формуляра АМП производится в зависимости от потребностей ЛПУ для адекватного лечения и профилактики основных нозологических форм внебольничных и нозокомиальных инфекций и определяется профилем ЛПУ и входящих в его состав лечебных отделений. С целью рационального использования включенных в формуляр АМП и сдерживания антибиотикорезистентности необходимо определить авторизацию назначения каждого из АМП. Для этого включенные в формуляр АМП относят к одному из трех ограничительных списков или групп (А, Б, В):

- в группу А входят АМП, которые врач может назначить самостоятельно для лечения или профилактики инфекций в соответствии с утвержденными в лечебных учреждениях (ЛУ) рекомендациями по терапии и алгоритмами лечения;
- в группу Б входят АМП, назначение которых должно быть согласовано с клиническим фармакологом;
- в группу В входят резервные АМП, назначение которых должно быть согласовано с клиническим фармакологом и/или заместителем главного врача по профилю и утверждено лечебно-контрольной комиссией (ЛКК).

В некоторых многопрофильных ЛУ ограничительные перечни АМП могут различаться для некоторых отделений. В частности, для ОРИТ допускается расширение перечня АМП, которые врач может назначить самостоятельно, т.е. объединение списков А и Б.

Еще одним немаловажным фактором, определяющим отнесение АМП в одну из трех ограничительных групп, является текущая ситуация с локальной антибиотикорези-

стентностью. Например, в формулярах большинства стационаров цефалоспорины III поколения отнесены к группе А свободного использования, однако при высоком уровне устойчивости к этим препаратам возбудителей нозокомиальных инфекций целесообразно эти АМП отнести к группе Б или даже В, по крайней мере при нозокомиальных инфекциях.

В ЛПУ, где отсутствуют специалисты по АМТ – клинические фармакологи, возможно использование более упрощенной схемы авторизации применения АМП с отношением их к одному из двух перечней – А и Б: А – возможность назначения лечащим врачом, Б – необходимость утверждения назначения АМП заместителем главного врача по профилю и ЛКК.

Включение любого АМП в формуляр определяется потребностью стационара, должно быть тщательно обосновано Формулярной комиссией, а также должны быть определены **основные области применения АМП** (внебольничные или нозокомиальные инфекции, локализация инфекции) и профили отделений, в которых он может назначаться. Необходимо подчеркнуть, что федеральные и региональные списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов носят исключительно рекомендательный характер. Отсутствие АМП в указанных списках не может быть аргументом для невключения АМП в больничный формуляр, так как любые АМП относятся к жизненно важным препаратам ввиду потенциальной опасности для жизни всех инфекционных заболеваний. Кроме того, в резерве больницы аптеки должны быть все потенциально необходимые АМП, даже редко используемые, так как при возникновении неотложной ситуации, например тяжелого сепсиса, эффективное лечение может быть достигнуто при неотложном назначении АМП (в первые часы после установления диагноза), что крайне сложно реализовать при отсутствии необходимого препарата в ЛПУ и необходимости проведения разовой закупки АМП.

Приведенный перечень оптимальных АМП для больничного формуляра носит рекомендательный характер и может быть основой для формирования списка ЛУ с учетом его специфики и указанных выше аргументов (см. Приложение 1).

Некоторые АМП не должны включаться в больничный формуляр по причине высокого уровня устойчивости, либо отсутствия доказательной базы эффективности, либо неудовлетворительного профиля безопасности или фармакокинетики. К таким АМП можно отнести:

- комбинированный препарат ампициллина и оксациллина (низкие дозы, нерациональная комбинация);
- оксациллин, ампициллин и эритромицин для приема внутрь (низкая биодоступность);
- карбенициллин (низкая антисептическая активность по сравнению с другими антипсевдомонадными антибиотиками, токсичность);
- цефалотин (по антимикробной активности и фармакокинетики уступает цефазолину);
- цефаклор (по антимикробной активности уступает цефуроксим аксутилу и пероральным цефалоспорином III поколения);
- цефемандол (по антимикробной активности уступает другим цефалоспорином);
- азтреонам (высокий уровень устойчивости большинства возбудителей нозокомиальных инфекций); в случае появления новых данных об активности против карбапенемазпродуцирующих грамотрицательных бактерий может быть включен в Формулярный список;
- налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота (рост устойчивости уропатогенных штаммов *E. coli*, в том числе внебольничных, лимитирует эффективное использование этого ЛС; использование фторированных

- хинолонов предпочтительнее также с позиций фармакокинетики);
- сульфаниламиды, хлорамфеникол, амфотерицин В (в настоящее время в клинической практике есть более эффективные и безопасные АМП);
  - нитроксалин (нет современных данных по антимикробной активности и эффективности);
  - фосфомицин трометамол (ЛС имеет только одно зарегистрированное показание – острый неосложненный цистит, поэтому в стационаре не применяется);
  - нистатин, леворин (антифунгальные средства, практически не абсорбирующиеся в желудочно-кишечном тракте – ЖКТ; не рекомендуются для лечения и профилактики инвазивного кандидоза);
  - кетоконазол (низкая и переменная биодоступность при приеме внутрь; не рекомендуется для лечения и профилактики инвазивного кандидоза);
  - амантадин, римантадин (высокая устойчивость вируса гриппа А; не рекомендуются для лечения и профилактики сезонного гриппа).

## Раздел 7. Стратегические и тактические вопросы рационализации применения АМП с профилактической и лечебной целью

### 7.1. Принципы рационального применения АМП в стационаре

Учитывая объективные сложности лечения нозокомиальных инфекций (тяжесть состояния пациентов, сопутствующие заболевания, часто полимикробный характер инфекции, возможность выделения при нозокомиальных инфекциях возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным средствам), необходимо соблюдать следующие принципы рационального применения антибиотиков в стационаре:

- Антибактериальную терапию следует начинать неотложно при документировании инфекции до получения результатов микробиологического исследования. При тяжелом сепсисе адекватный АМП должен быть введен в течение 1-го часа после установления диагноза, сразу после забора материала для микробиологического исследования (кровь и другой биологический материал, полученный из локусов, максимально приближенных к предполагаемому очагу инфекции, желательны инвазивным способом).
- Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть регламентирован с учетом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и их возможной устойчивости (данные локального мониторинга антибиотикорезистентности в ЛПУ). При некоторых локализациях очага инфекции необходимо учитывать фармакокинетику антибиотиков, т.е. способность проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях организма (спинномозговая жидкость, моча, желчь, кость, клапаны сердца и др.).
- При тяжелых инфекциях принципиально важно назначение уже на I этапе лечения адекватного режима антибактериальной терапии, что подразумевает применение эмпирической терапии с максимально полным охватом всех потенциальных возбудителей инфекции данной локализации и учетом возможной антибиотикорезистентности. Этот принцип максимальной стартовой эмпирической терапии (деэскалационной) особенно необходим при лечении тяжелого сепсиса и септического шока, так как установлено, что в случае неадекватной стартовой терапии достоверно увеличивается риск летального исхода [16–19]. В случае неадекватного выбора стартовой эмпирической терапии НПивл и тяжелого сепсиса риск летального исхода увеличивается в 2,5–3 раза.
- Первоначальную оценку эффективности терапии проводят через 48–72 ч после начала лечения, ориентируясь

на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. Если в эти сроки не отмечают положительный эффект, то режим АМП следует скорректировать. В более ранние сроки после назначения антибиотика (12–24 ч) оценить эффективность терапии затруднительно, так как максимальное бактерицидное действие препарата (киллинг бактерий) развивается, как правило, через 24–48 ч после начала лечения.

- Во время применения АМП необходимо ежедневно контролировать состояние пациента с целью оценки клинической эффективности лечения, регистрации возможных нежелательных реакций и определения оптимальной продолжительности терапии.
- Профилактическое применение антибиотиков в послеоперационном периоде (при отсутствии клинических признаков инфекции) или с целью профилактики других нозокомиальных инфекций в большинстве случаев следует признать нерациональным и нежелательным.
- Антибиотики следует вводить в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный, для некоторых антибиотиков – ингаляционный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, в рану) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и должны быть признаны как нерациональные.

### 7.2. Мероприятия по ограничению применения АМП в лечебном учреждении

Разные проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования показывают, что нерациональное использование АМП в ЛУ достигает 40–70% (назначение не по показаниям или неадекватное применение), причем внедрение программ по рациональному применению АМП в ЛУ существенно улучшает эти показатели [23–25].

Необходимо выделить мероприятия, направленные на уменьшение использования АМП в ЛУ в целом и на ограничение использования отдельных классов АМП, способствующих селекции антибиотикорезистентных штаммов:

- Административные ограничения отпуска антибиотиков; с этой целью можно использовать в ЛУ бланки заказов на получение АМП в аптеке с указанием диагноза инфекции или обязательное письменное обоснование показаний для назначения АМП в истории болезни.
- Локальный микробиологический мониторинг. Анализ микробиологических данных (каждые 3 или 6 мес) и на основании этого коррекция рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в отделении – важный компонент в рационализации использования АМП в ЛПУ для достижения адекватности лечения и ограничения распространения антибиотикорезистентных штаммов.
- Ограничение комбинированного назначения АМП, которое должно быть строго регламентировано в рекомендациях по терапии инфекций. Особенно следует обратить внимание на широко распространенную необоснованную практику назначения аминогликозидов с бета-лактамами антибиотиками, метронидазола с карбапенемами или ингибиторзащищенными бета-лактамами или антифунгальными средствами при проведении антибиотикотерапии.
- Внедрение деэскалационного подхода к назначению АМП при тяжелых инфекциях. Замена антибиотика широкого спектра на препарат с более узким спектром или замена комбинированной терапии на монотерапию после получения результатов бактериологического исследования способствует ослаблению антибиотического прессинга и снижению риска селекции полирезистентных микроорганизмов.
- Ограничение продолжительности антибактериальной терапии. Необходимо проводить ежедневный мониторинг

эффективности лечения и оценку возможности прекращения терапии. С этой целью целесообразно использовать критерии достаточности антибактериальной терапии, как клинические, так и лабораторные. В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7–8 сут, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше.

- Административные ограничения профилактического использования антибиотиков. В настоящее время доказана эффективность короткой периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства, причем в большинстве случаев достаточно однократного введения антибиотика за 30 мин до кожного разреза. Пролонгирование антибиотикопрофилактики свыше 24 ч в послеоперационном периоде является нерациональным (см. Раздел 9).

- Исключение назначения АМП при неинфекционном диагнозе. Лихорадка и лейкоцитоз могут возникать не только при бактериальной инфекции, поэтому назначение АМП без тщательного обследования пациентов и уточнения природы системной воспалительной реакции нецелесообразно. Выделение грибов рода *Candida* из нестерильных локусов в большинстве случаев является колонизацией и не требует проведения антифунгальной терапии.

- Консультация клинического фармаколога во время лечения является важнейшим звеном в уменьшении необоснованного и неадекватного применения АМП. Целесообразно в зависимости от профиля ЛПУ и его возможностей административно установить, в каких ситуациях обязательна консультация клинического фармаколога для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Это могут быть следующие клинические ситуации:

- неэффективность АМТ 1-й линии (эмпирической, целенаправленной);
- жизнеугрожающие или проблемные для лечения инфекции (тяжелый сепсис, септический шок, инфекционный эндокардит, остеомиелит);
- выделение у пациента полирезистентных микроорганизмов (например, энтеробактерии и ацинетобактер, устойчивые к карбапенемам, MRSA из крови, ванкомицин-резистентный энтерококк, *Candida* spp., устойчивая к флуконазолу);
- необходимость продления сроков терапии сверх установленных для данной нозологии (например, внебольничная пневмония или пиелонефрит более 7 дней, перитонит более 10 дней и др.);
- развитие серьезных нежелательных реакций на АМП (например, антибиотикоассоциированная клостридиальная диарея).

- Контроль (аудит) за назначением АМП и соблюдением рекомендаций по терапии и профилактике (выборочная проверка историй болезни во время пребывания пациента в стационаре, выписанных пациентов).

- Раздельные образовательные программы для специалистов разных категорий по профилактике и диагностике инфекций, а также проведению рациональной АМТ:

- врачи (заведующие отделением, ординаторы, интерны);
- сотрудники кафедр;
- медицинские сестры.

### 7.3. Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АМП

Рекомендации по АМТ инфекций. Административное ограничение использования отдельных групп АМП направлено на снижение риска селекции резистентных штаммов. Так, например, выявлена прямая зависимость между частотой использования цефалоспоринов III поколения и распространением в отделении энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС и устойчи-

вых ко всем цефалоспорином и другим классам антибиотиков [26, 27]. В то же время ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и замещение их пиперацillin/тазобактамом или имипенемом способствовало снижению частоты выделения БЛРС-продуцентов [28, 29]. Использование эртапенема, в отличие от цефалоспоринов III поколения, не сопровождается селекцией БЛРС-продуцирующих энтеробактерий [30]. Фактором риска селекции полирезистентной синегнойной палочки является широкое применение фторхинолонов и антисинегнойных карбапенемов [31]. Уменьшение использования этих групп антибиотиков, а также замена антисинегнойных карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем) на эртапенем приводит к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к имипенему [32–34].

### 7.4. Тактические вопросы рационального применения АМП

#### 7.4.1. Обоснование назначения антибактериальных и антифунгальных средств

Показанием для назначения антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наличие отдельных симптомов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ) не всегда является отражением бактериального воспаления и не во всех случаях требует обязательного назначения АМП. Выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов также не всегда означает инфекционный процесс и требует оценки их клинической значимости. При решении вопроса о характере системной воспалительной реакции и целесообразности назначения антибиотика рекомендуют исследовать уровень в крови биохимических маркеров бактериального воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка: первый характеризуется высокой специфичностью, второй – высокой чувствительностью в диагностике бактериальной инфекции.

При решении вопроса о целесообразности назначения АМП необходимо эту концепцию сформулировать в истории болезни.

Риск развития инвазивного микоза на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в хирургическом ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация ЖКТ или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых ЛС (флуконазол 400 мг/сут или позаконазол 600 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в суточной дозе менее 400 мг или пероральное назначение кетоконазола.

Эмпирическое назначение противогрибковых ЛС (азолов или эхинокандинов) рекомендовано при рефрактерной к антибактериальным препаратам лихорадке у больных нейтропенией. У больных без нейтропении показанием для эмпирической антифунгальной терапии (эхинокандины: каспофунгин или анидулафунгин; азолы: флуконазол, если его не применяли профилактически, или позаконазол) является сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4 сут, отсутствие эффекта от предположительно адекватной антибактериальной терапии;

- распространенная (от 2 локусов) колонизация *Candida spp.*;
- наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (внутривенозный катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов).

Выделение *Candida spp.* и других возбудителей инвазивных микозов из стерильных в норме локусов (кровь, ликвор, биоптат и пр.) является показанием для обязательного назначения системных противогрибковых средств. В этом случае проводится целенаправленная антифунгальная терапия эхинокандинами (каспофунгин и др.) или азолами (флуконазол, позаконазол); последние можно назначать только в случае выделения *Candida albicans* при стабильном состоянии пациента. При выделении *C. non-albicans* или при тяжелом грибковом сепсисе препаратами выбора являются эхинокандины.

#### 7.4.2. Рекомендации по дозированию АМП

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению. В данном документе рекомендованные дозы антибиотика были рассчитаны на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к антибиотику микроорганизмов. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к АМП (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов, однако рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции в инструкции.

При повышении МПК микроорганизмов для поддержания клинического эффекта антибиотика на прежнем уровне необходимо увеличить его концентрацию в крови (для антибиотиков с концентрационнозависимым антимикробным действием) или увеличивать кратность его введения (для антибиотиков с времязависимым действием). Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции.

В настоящее время обоснованным является назначение оксацилина в дозе 8–12 г/сут и цефазолина в дозе 8–12 г/сут для лечения стафилококкового сепсиса и ампициллина в дозе 12 г/сут для лечения энтерококкового сепсиса. Для лечения тяжелых MRSA-инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 3–4 г (при выделении штаммов MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину, что подтверждается определением МПК на уровне 1,5–2 мкг/мл); имеются данные о более надежном эффекте даптомицина при увеличении суточной дозы при ангиогенных инфекциях до 8–10 мг/кг [25], хотя данное дозирование является «off-label», учитывая максимально разрешенную дозу препарата 6 мг/кг. Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 5 мг/кг в сутки и амикацина – 20 мг/кг в сутки. Аминогликозиды характеризуются концентрационнозависимым киллингом, поэтому целесообразно суточную дозу аминогликозида вводить внутривенно однократно в виде болюса.

Антимикробное действие бета-лактамов антибиотиков является концентрационнонезависимым и определяется временем сохранения терапевтических концентраций антибиотика (выше МПК) в течение интервала дозирования. Поэтому при необходимости увеличения суточной дозы бета-лактама целесообразно увеличивать кратность введения препарата, а не величину разовой дозы. Оптимизация фармакодинамических показателей достигается также при продленной инфузии бета-лактамов антибиотиков. Клинические данные по продленным инфузиям бета-лактамов ограничены, однако фармакодинамические и клинические исследования документируют преимущество такого введе-

ния антибиотиков при лечении инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. При лечении тяжелых инфекций целесообразно бета-лактамы антибиотика вводить внутривенно в течение 2–3-часовой инфузии. Большая стабильность обеспечивает большую гибкость в выборе времени дозирования. Дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре после разведения в 0,9% растворе натрия хлорида – 12 ч (имипенем – 4 ч, меропенем – 8 ч, эртапенем – 6 ч). Это позволяет использовать пролонгированную 4-часовую инфузию дорипенема для лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), при которой высока вероятность инфекции, обусловленной нозокомиальными штаммами [35–38]. Продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению дорипенема (оригинальный препарат Дорипрекс – 4-часовая инфузия) и оригинального меропенема (Меронем – 3-часовая инфузия), однако имеются данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других бета-лактамов, в частности имипенема (Тиенама), цефтазидима, цефепима, пиперациллин/тазобактама. Более длительные инфузии (свыше 3 ч) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе.

#### 7.4.3. Путь введения АМП

Антибиотики следует вводить в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, эндотрахеальный и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не должны применяться.

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин, амикацин) и полимиксина Е (колистин). Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (доставка антибиотика к очагу инфекции), клинические исследования свидетельствуют о невысокой эффективности ингаляционных антибиотиков в режиме монотерапии при НПивл. В настоящее время обоснованными являются рекомендации о целесообразности комбинированного применения ингаляционного тобрамицина или полимиксина с парентеральными АМП при лечении инфекций нижних дыхательных путей, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами.

Выбор пути введения АМП определяется тяжестью состояния пациента, фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями препарата. При нетяжелых инфекциях возможно пероральное назначение антибиотика. При тяжелом течении заболевания пациенту должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния и нормализации функции ЖКТ) возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью, – так называемая ступенчатая терапия.

#### 7.4.4. Комбинированное назначение АМП

Доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией при большинстве инфекций не получено (исключение – тяжелая внебольничная пневмония, септический шок). Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии необоснованно.

Комбинированное назначение АМП оправдано в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA или *E. faecium* к бета-лактамам

или фторхинолонам). В этом случае при риске MRSA целесообразно добавление ванкомицина, или линезолида, или даптомицина к бета-лактаму антибиотику.

Риск летальности меньше при комбинированной антибактериальной терапии в случае выделения штаммов грамотрицательных бактерий (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*), устойчивых к карбапенемам. Вероятно, комбинация антисинегнойного цефалоспориона с аминогликозидом оправдана при лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, из-за снижения риска формирования устойчивости. Возможность монотерапии синегнойной инфекции будет более вероятна при появлении в клинической практике нового антибиотика цефтолозан/тазобактам.

Комбинированная терапия будет обоснована в случае смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальных или малого таза), когда необходимо добавление метронидазола к антибиотикам, не обладающим антианаэробной активностью (аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны). Распространенная практика комбинированного назначения метронидазола с карбапенемами или ингибиторзащищенными бета-лактамами не имеет смысла, так как указанные АМП сами обладают высокой активностью против анаэробов.

#### 7.4.5. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в сроки от 48 до 72 ч после начала антибактериальной терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует. Исключение составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антибактериальной терапии.

У тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ, бывает сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по клиническим симптомам. В таких ситуациях оценку динамики инфекционного процесса проводят по динамике суррогатных показателей: респираторный коэффициент ( $PaO_2/FiO_2$ ), выраженность полиорганной недостаточности, интегральные шкалы оценки состояния пациента (SOFA, MODS). В качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы абсолютные значения концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифической информативности).

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или выделения резистентного к проводимой терапии возбудителя.

#### 7.4.6. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии прекращения лечения

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии инфекций и решение о ее достаточности выносят на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей.

В качестве обоснования прекращения антибактериальной терапии могут быть использованы следующие критерии ее достаточности:

- нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C);
- регресс основных симптомов инфекции;
- положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилия, уменьшение сдвига влево);
- эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в не-

стерильном локусе (аспират трахеи, материал из раны, моча);

- отсутствие полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией;
- восстановление функции ЖКТ при хирургических абдоминальных инфекциях.

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифичности). Нормализация уровня этих показателей (СРБ < 24 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл) или снижение этих показателей более 90% от исходной величины является веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), небольшое количество гнойного трахеального секрета и/или остаточная инфильтрация на рентгенограмме при нозокомиальной пневмонии, наличие дренажей в брюшной полости или катетера в мочевых путях не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее замены. Также не является обоснованием продолжения или смены антибактериальной терапии персистенция первоначального возбудителя в малом количестве ( $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл) в нестерильном локусе или выделение из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.

В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7–8 сут, а при адекватно санитированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше. Более длительные сроки антибактериальной терапии можно обсуждать в следующих клинических ситуациях:

- инфекции, вызванные *S. aureus* с бактериемией – минимальная продолжительность антистафилококковой терапии составляет 14 сут;
- НПивл, вызванная *P. aeruginosa*, – обсуждается продление антибактериальной терапии до 10–14 сут;
- инфекции в «труднодоступной» для АМП локализации: клапаны сердца, центральная нервная система (ЦНС), кость, предстательная железа, импланты;
- сохраняющаяся нейтропения;
- инфекции, вызванные поли- и панрезистентными микроорганизмами, – целесообразно достижение их эрадикации с эпидемиологических позиций.

#### 7.4.7. Оригинальные и генерические АМП

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности АМП нозокомиальных инфекций были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. Более того, в последние годы в научной медицинской литературе стали появляться результаты исследований, показывающие различия в антимикробной активности и терапевтической эффективности оригинальных и генерических АМП при их сопоставимых фармацевтических характеристиках.

В связи с этим при выборе АМП у пациентов с тяжелыми инфекциями в стационаре (тяжелый сепсис/шок) и находящимися в критическом состоянии следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препара-

та не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

## Раздел 8. Рекомендации по эмпирической АМТ со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности

Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В наиболее обобщенной форме выбор эмпирического режима антибактериальной терапии должен быть обоснован с учетом следующих факторов:

- условие возникновения инфекции: внебольничная или нозокомиальная;
- локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей;
- учет факторов риска полирезистентных возбудителей.

Для нозокомиальных инфекций характерен широкий круг возбудителей с устойчивостью к антибактериальным средствам. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и уровень устойчивости возбудителей к антибиотикам могут существенно различаться в разных стационарах и даже отделениях одного лечебного учреждения. Поэтому планирование эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций должно быть основано на анализе локальных микробиологических данных о превалирующих возбудителях и их антибиотикорезистентности. Общие принципы и тактические вопросы диагностики и лечения нозокомиальных инфекций подробно изложены в национальных практических рекомендациях по нозокомиальной пневмонии, инфекциям кожи и мягких тканей, абдоминальным инфекциям, сепсису, ежегодно пересматриваемом Федеральном руководстве по использованию ЛС (формулярная система).

Обычно внебольничные инфекции характеризуются определенным кругом потенциальных возбудителей с предсказуемой устойчивостью к антибиотикам.

Однако у ряда пациентов с внебольничными инфекциями в последние годы все чаще регистрируются инфекции, вызванные возбудителями с нозокомиальным фенотипом устойчивости к антибиотикам. Обычно такие пациенты обращались за помощью в медицинские учреждения или лечились антибиотиками. К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относят:

- госпитализацию в течение предшествующих 3 мес;
- прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 мес;
- пребывание в учреждениях длительного ухода;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- гемодиализ.

Антибактериальная терапия таких пациентов сходна с тактикой лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями вне ОРИТ.

Таким образом, в рекомендациях по эмпирическому назначению АМП целесообразно пациентов с инфекциями стратифицировать на 4 типа или лечебные группы (см. Приложение 2).

- Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – I тип.
- Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС) – II тип.

- Нозокомиальные инфекции – III тип:
  - IIIa: вне ОРИТ без предшествующего применения АМП (риск БЛРС);
  - IIIb: длительная госпитализация (>7 дней), и/или нахождение в ОРИТ более 3 дней, и/или предшествующее применение АМП (риск БЛРС, карбапенем-резистентные энтеробактерии или ацинетобактер – CARB-R, неферментирующие грамотрицательные бактерии – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* – неферментирующие грамотрицательные бактерии, MRSA).
- Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза – IV тип.

Соответственно, рекомендации по выбору эмпирического режима АМТ должны быть построены с учетом этих типов инфекции (см. Приложения 2–6).

## Раздел 9. Рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике

Одним из компонентов оказания высококачественной хирургической помощи и эффективных подходов к снижению частоты инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) наряду с совершенствованием хирургической техники и соблюдением правил асептики и антисептики является периоперационная антибиотикопрофилактика. Периоперационная антибиотикопрофилактика может применяться у всех пациентов с целью снижения риска развития ИОХВ во время проведения аортокоронарного шунтирования, кардиохирургических операций, операций на сосудах, легких, органах брюшной полости и малого таза, артропластике тазобедренного и коленного сустава. Эти операции являются наиболее частыми, и в отношении них не имеется противоречий в необходимости проведения периоперационной профилактики. Пациентам с подтвержденной инфекцией до оперативного лечения проводится АМТ.

Согласно определению комитета по АМП Американского общества хирургических инфекций, профилактическим применением антибиотиков является их назначение больному до микробной контаминации операционной раны или развития раневой инфекции, а также при наличии признаков контаминации и инфекции, когда методом лечения является хирургическое вмешательство, а назначение антибиотика имеет своей целью снизить до минимума риск развития ИОХВ [39, 40].

Другими словами, антибиотикопрофилактика, в отличие от антибиотикотерапии, подразумевает назначение антибактериального средства при отсутствии активного инфекционного процесса, но высокой вероятности контаминации и инфекции операционной раны с целью предупреждения ее развития. Исходя из определения понятия «антибиотикопрофилактика», могут быть сформулированы ее цели и задачи [41].

**Цель антибиотикопрофилактики:** предупреждение развития ИОХВ в послеоперационном периоде, а также уменьшение стоимости и продолжительности лечения больных в стационаре.

**Задачи антибиотикопрофилактики:** создание терапевтических (бактерицидных) концентраций антибиотика в тканях, подвергающихся бактериальной контаминации во время операции – от разреза до закрытия раны.

Периоперационная антибиотикопрофилактика показана при всех «условно чистых» и «загрязненных» операциях. При чистых операциях антибиотикопрофилактика проводится в случаях, когда потенциальная инфекция представляет серьезную угрозу жизни и здоровью больного (протезирование клапанов сердца, аортокоронарное шунтирование, имплантация суставов), а также при наличии у больного факторов риска ИОХВ: сахарный диабет, ожирение или истощение, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, хроническая почечная недостаточность

Таблица 3. Режимы периоперационной антибиотикопрофилактики при хирургических операциях	
Операции	Режим профилактики <sup>1</sup>
Экстренные и плановые операции на органах брюшной полости и малого таза	Цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г
	Цефуросим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г
	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г
	Ампициллин/сульбактам 3 г
	Эртапенем 1 г <sup>2</sup>
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Торакальные операции, включая кардиохирургические <sup>3</sup> , установка водителей ритма и других девайсов	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
	При высоком риске MRSA <sup>4</sup> : Ванкомицин 15 мг/кг <sup>5</sup>
Эндопротезирование суставов <sup>3</sup>	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	При высоком риске MRSA <sup>4</sup> : Ванкомицин 15 мг/кг <sup>5</sup> Даптомицин 6 мг/кг <sup>6</sup>
	При высоком риске MRSA <sup>4</sup> : Ванкомицин 15 мг/кг <sup>5</sup>
Операции на сосудах	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Плановая трепанация черепа, имплантация ликворных шунтов, сопутствующих девайсов	Цефазолин 2 г
	При высоком риске MRSA <sup>4</sup> : Ванкомицин 15 мг/кг <sup>5</sup>
Операции на придаточных пазухах носа, носоглотке, ротоглотке	Клиндамицин 0,9 г
	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г
	Цефуросим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г
Искусственное прерывание беременности (I триместр)	Доксициклин моногидрат 100 мг внутрь за 1 ч до и 200 мг после операции
Цистоскопия с дополнительными вмешательствами	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь за 2–3 ч
Трансректальная биопсия предстательной железы	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь за 12 ч до и 500 мг после биопсии
Операции на молочной железе, грыжесечение	Цефазолин 2 г
	Ампициллин/сульбактам 3 г
	При аллергии к бета-лактамам: Клиндамицин 0,9 г
Трансплантация печени <sup>7</sup>	Пиперациллин/тазобактам 4,5 г
	Ампициллин/сульбактам 3 г
	Эртапенем 1 г
Трансплантация почки	Цефазолин 2 г
	Цефуросим 1,5 г
	Эртапенем 1 г <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Антибиотик с целью профилактики вводят внутривенно однократно за 30–60 мин до начала операции (ванкомицин – за 120 мин). В большинстве случаев достаточно одной предоперационной дозы антибиотика. При длительных операциях целесообразно введение интраоперационно дополнительной дозы антибиотика: цефазолин, цефуросим, амоксициллин/клавуланат и клиндамицин – через 4 ч, ампициллин/сульбактам – через 2–3 ч. Продление антибиотикопрофилактики после окончания операции не увеличивает ее эффективность, но повышает риск селекции антибиотикорезистентных штаммов и осложнений, в частности антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *C. difficile*.

<sup>2</sup>При высоком риске осложнений и коморбидности (сахарный диабет, цирроз печени, ВИЧ и другой иммунодефицит, истощение), а также риске колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами в результате предшествующего применения антибиотиков.

<sup>3</sup>При высоком риске осложнений допускается продление антибиотикопрофилактики на 24–48 ч в послеоперационном периоде, хотя существенной доказательной базы более высокой эффективности продленной профилактики не получено.

<sup>4</sup>Колонизация слизистой носа MRSA, предшествующее применение фторхинолонов, высокий уровень MRSA в отделении.

<sup>5</sup>Ванкомицин применяется только в случае крайней необходимости – риск MRSA и аллергия на бета-лактамы антибиотики, так как по выраженности и скорости достижения бактерицидного эффекта уступает бета-лактамам; не действует на MSSA.

<sup>6</sup>Незарегистрированное показание в инструкции по медицинскому применению. В качестве возможного обоснования следует учитывать действие даптомицина не только на свободноживущие (планктонные) формы стафилококков, но и sessile (в составе биопленок).

<sup>7</sup>Оптимальная продолжительность операции при трансплантации органов не определена. Вероятно, продление профилактики на 3–5 дней в послеоперационном периоде допустимо. Более длительные сроки профилактики нерациональны из-за риска селекции резистентных бактерий и суперинфекции, вызванной токсинопродуцирующими штаммами *C. difficile*.

(ХПН), иммуносупрессия (терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, ВИЧ), спленэктомия.

Следует учитывать, что микробная контаминация операционной раны является неизбежной даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики и к концу

операции в 80–90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками. Как было показано в классической работе J.Vurke [42], если в течение первых 3 ч после контаминации операционной раны уменьшить количество попавших в нее бактерий, то тем

самым можно существенно снизить риск развития послеоперационной раневой инфекции. Это достигается введением антибиотика за 30–60 мин до начала операции. Введение антибиотика в более ранние сроки до операции, а также интраоперационно или после окончания операции является неэффективным в плане снижения частоты ИОХВ.

Эффективная концентрация антибиотика в операционной ране, превышающая МПК возбудителей раневой инфекции (стафилококков и стрептококков), должна сохраняться на протяжении всей операции и поддерживаться к моменту наложения швов, когда микробная контаминация достигает максимума.

В настоящее время большинство специалистов по АМТ и хирургическим инфекциям придерживаются сходных взглядов на тактику проведения периоперационной профилактики ИОХВ. Эта позиция подробно отражена в зарубежных и отечественных документах по периоперационной антибиотикопрофилактике [1, 40, 43, 44]. Обобщенные рекомендации по проведению интраоперационной антибиотикопрофилактики представлены в табл. 3.

Антибактериальная профилактика является наиболее эффективной, когда антибиотики применяются внутривенно в промежутке от 30 до 60 мин до разреза кожи или в течение 2 ч до разреза при применении ванкомицина. Это позволяет достичь бактерицидной концентрации препарата в тканях и сыворотке в момент разреза кожи и снизить риск инфекции.

Спектр активности антибиотика для периоперационной профилактики должен охватывать наиболее актуальных возбудителей ИОХВ. Следует учитывать, что перечень потенциальных возбудителей ИОХВ довольно широк, однако первичная этиологическая роль в раневой инфекции принадлежит микрофлоре кожи (стафилококки, стрептококки), которая первой контаминирует операционную рану.

Различные экспериментальные и клинические исследования показали, что основным условием эффективности антибиотика для интраоперационной профилактики является его высокая и быстрая бактерицидная активность против грамположительных микроорганизмов, прежде всего стафилококков. Этому требованию в наибольшей степени соответствуют бета-лактамы антибиотики, из которых оптимальными являются цефалоспорины I или II поколения – цефазолин и цефуросим. Попытки использовать для профилактики цефалоспорины с более широким спектром активности (цефалоспорины III поколения) не приводили к увеличению эффекта профилактики (а иногда частота инфекций даже возрастала), но существенно увеличивали риск селекции резистентных бактерий (прежде всего энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, MRSA), а также риск развития осложнений – суперинфекции, вызванной *S. difficile* [44, 45]. Таким образом, в настоящее время использование цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) с целью профилактики рассматривается как нерациональное.

Рутинное применение ванкомицина с профилактической целью не рекомендуется при любом типе операций, однако рост инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и вызванных резистентными к оксациллину стафилококками (MRSA) и внебольничными MRSA, может быть причиной применения ванкомицина с учетом данных локального мониторинга микрофлоры. Кроме того, он может применяться наравне с другими указанными препаратами при наличии документированной анафилаксии к бета-лактамам. Примером обоснованного применения ванкомицина с профилактической целью являются известная колонизация пациента MRSA, наличие факторов риска инфекций, вызванных MRSA в результате предшествующей госпитализации, проживания в интернате с

пациентами с тяжелой хронической патологией, лечение хронических язв, проведение программного гемодиализа, продолжительной госпитализации в отделении с высоким уровнем колонизации пациентов MRSA до проведения операции. Однако при этом следует учитывать, что природная антистафилококковая активность и бактерицидность ванкомицина существенно уступают бета-лактамам антибиотикам, т.е. он не является оптимальным антибиотиком для периоперационной профилактики.

Перспективным является применение даптомицина с целью периоперационной профилактики ИОХВ при эндопротезировании суставов (незарегистрированное показание). Преимуществом даптомицина по сравнению с ванкомицином является более высокая и быстрая бактерицидная активность в отношении стафилококков, как MRSA, так и чувствительных к оксациллину. Также немаловажным фактором является способность даптомицина воздействовать не только на планктонные, но и несильные (находящиеся в биопленках) формы стафилококков, что актуально при инфекциях имплантов.

При высоком риске контаминации раны анаэробными бактериями, особенно *Bacteroides spp.* (в абдоминальной хирургии, операциях на органах малого таза), к цефалоспоринолу рекомендуется добавить метронидазол или использовать ингибиторзащищенные пенициллины, обладающие более широким антимикробным спектром и антианаэробной активностью, – амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам (последний обладает более коротким периодом полувыведения, поэтому необходимо его интраоперационное введение при продолжительности операции более 2 ч). В отсутствие риска анаэробных инфекций более адекватными для профилактики следует расценивать цефалоспорины I–II поколения, обладающие более высокой антистафилококковой активностью.

При проведении антибиотикопрофилактики в колоректальной хирургии у пациентов с высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений (медикаментозная иммуносупрессия, рак толстой кишки, ВИЧ, хроническая алкогольная поливисцеропатия, цирроз печени, ХПН, сахарный диабет, истощение) в этиологии ИОХВ наряду со стафилококками и анаэробами актуальными становятся грамотрицательные энтеробактерии. В этой связи расширение спектра антибиотика для интраоперационной профилактики становится оправданным. В таких ситуациях для профилактики рекомендуется использовать карбапенемовый антибиотик эртапенем, который в 2007 г. одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) по этим показаниям.

Продолжительность профилактического применения антибиотиков играет важную роль не только в собственно профилактике инфекций, но и в снижении риска селекции резистентности флоры. Поддерживая терапевтический уровень препарата в плазме и тканях во время операции, антибиотики снижают риск возникновения инфекций. Иногда во время продолжительных операций (более 4 ч) или при большой кровопотере (>1500 мл) возникает необходимость повторного введения антибиотика. Однако последующие введения антибиотика (продолжение профилактики после ушивания операционной раны) не имеет каких-либо преимуществ. Во многих исследованиях было показано, что короткий курс профилактики, который начинается незадолго до разреза кожи, так же эффективен, как продолжительное применение (в течение 24 ч и более) [45–47]. Кроме того, продолжительное введение антибактериального препарата было связано с суперинфекцией *Clostridium difficile* и способствовало селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий, что было доказано в нескольких проведенных исследованиях [46, 48].

Максимальная продолжительность профилактического введения антибиотика не должна превышать 24 ч после

окончания операции (в идеале – одна предоперационная доза). Прекращение профилактики в течение 24 ч одобряется большинством экспертов, при этом достигнуто согласие по безопасности и более высокой эффективности применения препаратов узкого спектра, направленных против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции (стафилококки и стрептококки). Постепенно мнение экспертов и практических врачей склоняется к тому, что профилактика должна проводиться только во время проведения операции, а дополнительная доза должна вводиться, только если продолжительность операции превышает 4 ч или антибиотик имеет короткий период полувыведения. Наличие дренажей в полостях или катетеров не является обоснованным аргументом в пользу продолжения антибиотикопрофилактики [1, 40].

Таким образом, продление профилактики после хирургического вмешательства на 24–48 ч не рационально, но возможно при очень высоком риске инфекционных осложнений либо в ситуациях, когда инфекции, несмотря на относительно невысокую частоту развития, представляют непосредственную угрозу жизни и здоровью больного (кардиохирургические операции, трансплантация органов) или сопровождается существенными финансовыми затратами на ее лечение (эндопротезирование суставов). В настоящее время допускается продление профилактики на 24–48 (72) ч при кардиохирургических операциях и протезировании суставов, хотя такое решение основано больше на эмоциональном факторе, чем обусловлено данными доказательной медицины.

## Раздел 10. Профилактика нозокомиальных инфекций и распространения полирезистентных микроорганизмов

В настоящее время очевидно, что внедрение комплексных программ предупреждения ИСМП, является совершенно необходимым как с точки зрения снижения показателей заболеваемости и летальности от инфекций, так и с позиций экономической эффективности.

Ряд актуальных на сегодняшний день требований по данному вопросу изложен в санитарно-эпидемиологических правилах и нормативах СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». Современные положения профилактики ИСМП и рекомендации по их реализации в ЛПУ представлены в национальной концепции 2012 г. [49].

Помимо мероприятий по сбору и анализу данных по видам и частоте ИСМП, мониторинга этиологической структуры возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам, а также обеспечения рациональности применения антибиотиков, ключевыми аспектами комплексной программы инфекционного контроля в стационаре являются выявление и изоляция источников инфекции, а также перерыв путей ее передачи.

Изоляция инфицированных пациентов является действенной мерой сдерживания ИСМП. Однако ее полноценная реализация ограничивается рядом факторов, среди которых следует отметить недостаток ресурсов, устаревшие планировочные решения клиники, отсутствие понимания администрации важности мероприятия.

В целях прерывания путей распространения возбудителей ИСМП применяют дезинфекцию (уничтожение всех видов микроорганизмов, за исключением спорообразующих) и стерилизацию (уничтожение всех видов микроорганизмов, включая споровые формы). Дезинфекция применяется для обеззараживания объектов окружающей среды, оборудования, инструментов, а также кожи рук медицинского персонала и операционного поля. Все медицинские инструменты и предметы ухода за больными в зависимости от степени риска инфицирования пациентов,

связанного с использованием этих предметов, подразделяют на «критические» (инструменты, проникающие в кровотоки и стерильные в норме ткани организма), «полукритические» (контактирующие со слизистыми оболочками или поврежденной кожей) и «некритические» (контактирующие только с интактной кожей). В зависимости от этой категории выбирают уровень обеззараживания: если для «некритических» объектов (например, манжет для измерения артериального давления, фонендоскопов) достаточно дезинфекции, то хирургические инструменты, безусловно, должны быть стерильными. Стерилизация должна осуществляться с применением только надежных методов. Окружающая среда стационара не должна быть благоприятной для размножения микроорганизмов.

Важнейшим мероприятием по предупреждению ИСМП является обеззараживание кожи рук медицинского персонала. В зависимости от вида выполняемой медицинской манипуляции и требуемого уровня снижения микробной контаминации кожи рук осуществляют их гигиеническую или хирургическую обработку. Для достижения эффективного мытья и обеззараживания рук необходимо соблюдать следующие условия: ногти должны быть коротко подстрижены, не допускается наличие лака на ногтях, искусственных ногтей; ювелирные украшения и часы должны быть сняты.

Гигиеническую обработку рук следует проводить перед выполнением манипуляций по уходу за пациентом и после них, а также после контакта с объектами, находящимися в непосредственной близости от пациента. Гигиеническая обработка рук проводится двумя альтернативными способами: мытьем рук с мылом или путем использования спиртосодержащего кожного антисептика (при отсутствии видимых загрязнений). Кожные антисептики для обработки рук должны быть легкодоступны на всех этапах лечебно-диагностического процесса. В подразделениях с высокой интенсивностью ухода за пациентами и высокой нагрузкой на персонал дозаторы с кожными антисептиками для обработки рук должны размещаться в удобных для применения персоналом местах (у входа в палату, у постели больного и др.). Для избежания появления раздражения в промежутках между работой для ухода за кожей рук целесообразно использовать смягчающие и защитные средства (крем), обеспечивающие эластичность и прочность кожи.

Хирургическая обработка рук проводится персоналом, осуществляющим выполнение оперативных вмешательств и приравненных к ним манипуляций (например, катетеризации магистральных сосудов). Обработка проводится в два этапа: I этап – мытье рук с мылом в течение 2 мин с последующим высушиванием их стерильным полотенцем (салфеткой); II этап – обработка спиртосодержащим антисептиком кистей рук, запястий и предплечий. Необходимым условием для достижения качественной обработки рук является точное соблюдение технологии применения кожного антисептика и времени экспозиции.

При контакте с кровью или другими биологическими субстратами, потенциально или явно контаминированными микроорганизмами, а также со слизистыми оболочками или поврежденной кожей необходимо надевать одноразовые нестерильные перчатки. Не допускается использование одной и той же пары перчаток при уходе за двумя и более пациентами, при переходе от одного пациента к другому или от контаминированного микроорганизмами участка тела – к чистому. После снятия перчаток проводят гигиеническую обработку рук. Одноразовые стерильные перчатки используют при выполнении «чистых» процедур – при хирургических операциях и перевязках, работе с сосудистыми катетерами и т.д.

Помимо упомянутого СанПиН 2.1.3.2630-10 исчерпывающая информация по вопросу обработки рук содержит

ся в руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по гигиене рук в здравоохранении (доступно на интернет-сайте ВОЗ <http://who.int/ru>).

Успешная профилактика ИСМП возможна только в условиях правильной логистики пациентов в отделении, достаточной квалификации персонала и адекватной нагрузки, обеспечения необходимыми расходными материалами, эффективными антисептиками и дезинфектантами. Практические аспекты профилактики ИСМП и ограничения распространения антибиотикорезистентных штаммов бактерий представлены в практических рекомендациях [1].

**Выявление и регистрация ИСМП.** Выявление случаев ИСМП осуществляется с использованием пассивных и активных методов эпидемиологического наблюдения.

1. Выявление случаев ИСМП лечащими врачами, информирование госпитального эпидемиолога и регистрация в журнале учета инфекционных заболеваний – ф.60/у (пассивное выявление). Данный метод позволяет выявить 10–30% случаев ИСМП.

2. Активное эпидемиологическое наблюдение с применением стандартных определений случая (активное выявление). Исследование эффективности программ контроля ИСМП показало, что в течение 5-летнего периода в больницах, где была внедрена программа активного эпидемиологического наблюдения, частота внутрибольничных инфекций снизилась в среднем на 32%, тогда как в других больницах – только на 18%.

Наблюдение может быть сплошным (сплошной скрининг), что трудновыполнимо, и в целях экономии затрат – выборочным (поисковый скрининг). Поисковый скрининг предусматривает наблюдение за пациентами из целевых групп, наличие инфекций у которых наиболее вероятно. Для активного выявления пациентов с ИСМП могут быть применимы следующие критерии поискового скрининга (косвенные признаки нозокомиальной инфекции):

1. Пациенты с лихорадкой.
2. Информация из бактериологической лаборатории о выделении микроорганизма с нозокомиальным фенотипом устойчивости.
3. Информация из больничной аптеки о поданном требовании на АМП, используемый для лечения нозокомиальных инфекций.
4. Информация из отделения о пациентах с лейкоцитозом более  $12 \times 10^9/\text{л}$ , сохраняющемся более 3 дней после оперативного вмешательства.
5. Информация из отделения о длительном заживлении послеоперационной раны или продлении длительности стационарного лечения хирургического пациента сверх установленной для данной нозологии.
6. Информация из клинической лаборатории о выявлении у пациента уровня прокальцитонина более 2 нг/мл.

## Раздел 11. Роль микробиологической лаборатории в реализации программы СКАТ

Микробиологическая лаборатория играет ключевую роль в реализации таких элементов программы СКАТ, как обоснование этиотропной терапии инфекционных болезней у отдельных пациентов, формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях, обоснование мероприятий и функционирование системы инфекционного контроля. Для адекватного решения перечисленных задач микробиологическая лаборатория должна располагать современным оборудованием, квалифицированным персоналом, а также эффективной системой управления качеством. Организация работы лаборатории должна обеспечивать максимально качественное выполнение трех основных этапов исследований: преаналитического, аналитического и постана-

литического. В современных условиях составление перечней рекомендованного оборудования представляется не вполне целесообразным. Планирование оснащения лаборатории, а также развитие и совершенствование материальной базы является обязанностью руководителя и зависит от объема и специфики исследований. Отдельная проблема – централизация микробиологической службы и укрупнение лабораторий. Использование современного высокопроизводительного оборудования может обеспечить доступность микробиологических исследований все 7 дней в неделю, в течение 24 ч, однако создание лабораторий с таким оборудованием становится экономически целесообразным лишь при значительных потоках исследований: не менее 400 000–500 000 в год.

Современный этап развития микробиологии характеризуется революционными изменениями в методологии аналитических методов исследований. Количество практически доступных новых молекулярных и физико-химических методов нарастает лавинообразно, что создает для практических лабораторий определенные трудности в их выборе и формировании технологических цепочек. Во многих случаях классические культуральные методы остаются «золотым стандартом» в диагностике, однако количество ситуаций, когда молекулярные методы становятся основными, постоянно возрастает. Стратегическим направлением развития микробиологических лабораторий должна быть консолидация в рамках одного подразделения методов этиологической диагностики инфекций: классических культуральных, молекулярных и иммунологических. При такой консолидации появляется возможность использовать синдромальный подход к диагностике инфекционных процессов. Так, например, при диагностике кишечных инфекций лаборатория должна иметь возможность выявлять всех потенциальных патогенов (бактерии, вирусы и простейшие), используя для каждого из них наиболее адекватные методы.

**Диагностика инфекций у индивидуальных пациентов** полностью зависит от преаналитического этапа: корректного выбора биологического материала, направляемого на исследование, способа его получения, соблюдения временных и температурных режимов транспортировки и хранения. Формирование требований к выполнению перечисленных этапов исследования является задачей микробиологов, однако их реализация находится в сфере ответственности клиницистов. Для координации работы клинических и лабораторных подразделений, а также контроля порядок проведения преаналитического этапа в каждом стационаре должен быть документально оформлен в виде стандартных операционных процедур (протоколов). Основой для разработки таких документов могут служить Методические указания (МУ 4.2.2039-05) «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» от 2006 г. Более полно и на современном уровне проблема освещена в рекомендациях, разработанных Американским обществом инфекционных болезней и Американским обществом микробиологов (<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/24/cid.cit278.full>) [50].

Поскольку эффект этиотропной терапии наиболее тяжелых инфекций во многом зависит от времени назначения адекватных антибиотиков, скорость проведения аналитического этапа микробиологической диагностики становится критичным фактором. К сожалению, в настоящее время при использовании только классических технологий выделить возбудитель инфекции и получить ответ о его чувствительности к антибиотикам быстрее, чем через 48 ч от начала исследования, крайне сложно. Частично проблема ускорения сроков исследования может быть решена при использовании селективных хромогенных сред. При применении таких сред уже через 18–24 ч после пер-

вичного посева биологического материала может быть получен предварительный ответ о наличии в образце MRSA, продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз, возможна также предварительная идентификация бактерий и грибов. Значительного ускорения получения предварительных результатов удается добиться при использовании полимеразной цепной реакции для детекции в биологическом материале ДНК патогенов и/или детерминант резистентности. В Российской Федерации разрешены к применению тест-системы для детекции в биологических образцах ведущих возбудителей инфекций (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, MRSA, *C. difficile*) и важнейших детерминант резистентности (генов карбапенемаз, генов устойчивости к ванкомицину) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Использование методов ускоренной детекции патогенов и детерминант резистентности предполагает параллельное проведение диагностики классическими культуральными методами.

Наиболее серьезным технологическим прорывом последних лет стало внедрение в повседневную практику микробиологических лабораторий идентификации бактерий путем белкового профилирования методом MAIDI-TOF масс-спектрологии. Метод позволяет провести идентификацию чистых культур бактерий в течение 20–40 мин. Есть перспективы использования данного метода для идентификации бактерий из флаконов с положительной гемокультурой, а также для детекции продукции бактериями карбапенемаз и других бета-лактамаз. Точная идентификация потенциальных возбудителей менее чем через 24 мин после начала исследования позволяет в ряде случаев существенно корректировать эмпирическую терапию, но необходимость в проведении оценки антибиотикоувствительности сохраняется.

К особенностям микробиологической диагностики относятся сложные требования к проведению постаналитического этапа исследований, содержанием которого является анализ результатов, их сопоставление с теоретическими представлениями. Результатом постаналитического этапа является оценка клинической значимости выделенных бактерий и интерпретация данных оценки антибиотикоувствительности. До недавнего времени в Российской Федерации интерпретация результатов оценки антибиотикоувствительности осуществлялась в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», разработанными на основе рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI). В 2015 г. на совещании Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии были утверждены Национальные клинические рекомендации – «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (доступны в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www.femb.ru/>). Документ является переводом рекомендаций Европейского комитета по оценке антибиотикоувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Документы, разрабатываемые EUCAST, регулярно обновляются, их оригиналы свободно доступны в Интернете ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)).

**Формирование стратегии и тактики использования антимикробных средств в медицинских учреждениях** основывается на анализе результатов идентификации и оценки антибиотикоувствительности возбудителей инфекций, выделенных в учреждении за определенный временной период. Результаты анализа в форме отчета должны периодически доводиться до администраторов и клиницистов. Предоставление ежегодного отчета должно

быть правилом, целесообразность более частых отчетов (ежеквартальные или ежемесячные) определяется исходя из местных условий. Структура отчета должна позволять оценивать этиологию и антибиотикоувствительность возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций в отдельных подразделениях и при отдельных нозологических формах. Особое внимание целесообразно уделять отделениям реанимации и интенсивной терапии. В учреждениях, обладающих лабораторными информационными системами, подготовка таких отчетов не составляет труда и происходит автоматически при задании программе необходимых параметров. Широкой популярностью пользуется разработанная ВОЗ программа WHONET, ее использование целесообразно в учреждениях, не располагающих информационными системами. К недостаткам программы следует отнести необходимость ручного ввода данных.

**Для обоснования мероприятий по сдерживанию распространения множественно устойчивых патогенов**, являющихся наиболее важными возбудителями трудно поддающихся лечению госпитальных инфекций, необходима информация об источниках и путях распространения этих бактерий. Соответственно, задачей лаборатории является обнаружение патогена в организме пациентов с признаками инфекций или без них, а также в объектах внешней среды. С точки зрения инфекционного контроля наиболее важными патогенами следует рассматривать MRSA и *Enterobacteriaceae*, продуцирующие карбапенемазы. В настоящее время доступны как классические культуральные методы, так и молекулярные методы детекции этих бактерий в объектах окружающей среды и организме пациентов.

## Раздел 12. Показатели качества антимикробной терапии и оценка эффективности реализации программы СКАТ

### 12.1. Оценка качества антимикробной терапии

Рациональное применение АМП является одним из важных условий обеспечения квалифицированной медицинской помощи. Между тем качество оказания медицинской помощи в случаях, требующих применения АМП, остается неудовлетворительным из-за высокой частоты дефектов. На стационарном этапе наиболее частыми ошибками являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование АМП, отказ от периоперационной антибиотикопрофилактики и ее чрезмерная длительность. Частота ошибок достоверно выше в ЛПУ, где отсутствует служба клинической фармакологии.

Для повышения качества использования АМП, кроме оптимизации клинико-фармакологических аспектов их применения, необходим ряд организационных (управленческих, экономических) мер.

Управление качеством в такой сфере, как применение АМП, требует системного подхода и должно осуществляться как на уровне медицинских учреждений, так и региональных и центральных органов здравоохранения, страховых компаний и общества в целом. Структурными компонентами системы являются: совершенствование нормативной базы; принятие решений, основанных на принципах медицины доказательств; мониторинг резистентности, регистрация случаев внутрибольничной инфекции и инфекции области хирургического вмешательства; наличие стандартов и протоколов, разработанных в соответствии с действующим законодательством по стандартизации; разработка и внедрение формулярных списков; совершенствование системы закупок; внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики; внедрение ограничительных программ при назначении АМП.

Условием соблюдения стандартов АМП определены: материальное обеспечение стандарта (наличие АМП в доста-

точном количестве в соответствии с потребностями ЛПУ), проведение программ авторизации и образовательных программ.

Алгоритм экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи с применением АМП включает: формирование базы данных по выписанным и отпущенным антибиотикам, выборку в зависимости от диагноза, формирование ключевых направлений экспертизы по результатам частотного DDD-анализа; анализ основных проблем антибактериальной терапии в регионе или ЛПУ; выявление дефектов лечения, их коррекцию и профилактику.

Необходимым условием повышения качества применения антибактериальных препаратов является функционирование координационного совета по управлению качеством в сфере их применения. В разработке стратегии рационального использования АМП на региональном уровне должны принимать участие все заинтересованные ведомства: Департамент здравоохранения, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, территориальный фонд обязательного медицинского страхования (ТФОМС).

Схема взаимодействия субъектов обращения АМП на региональном уровне в составе координационного совета может быть представлена следующим образом: ТФОМС, Департамент здравоохранения и медицинский вуз совместно разрабатывают локальные стандарты, проводят экономическое обоснование клинических рекомендаций и алгоритмов при использовании АМП. Через корпоративную сеть от ЛПУ, внедривших систему персонализированного учета, поступают сведения по пролеченным больным. По результатам анализа формулируются основные проблемы при использовании АМП, требующие решения, и формируются реестры медицинских карт и историй болезни, подлежащих экспертизе. По результатам экспертной оценки предлагаются образовательные и/или административные мероприятия [17, 51].

## 12.2. Оценка эффективности реализации программы СКАТ

Анализ критериев эффективности СКАТ позволяет оценить степень достижения первичных и вторичных целей, а также своевременно скорректировать объем и направленность мероприятий программы управления назначением АМП. Расчет показателей необходимо проводить регулярно (каждые 6–12 мес), сравнивая, например, данные IV квартала каждого года до и после внедрения программы СКАТ. Наиболее информативными являются показатели распространенности детерминант антибиотикорезистентности, критерии качества АМТ и фармакоэкономической эффективности, показатели качества лечения пациентов с инфекцией, комплексные показатели.

**Показатели, оценивающие уровень антибиотикорезистентности.** Основаны на анализе общей структуры возбудителей, а также структуры возбудителей инфекции различной локализации. Необходимы для назначения эмпирической антимикробной терапии. Особое внимание следует обращать на распространенность возбудителей группы ESCAPE:

- *E. faecium* VR – ванкомицинрезистентный *E. faecium*.
- *S. aureus* MR – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.
- *K. pneumoniae* KPC – *Kl. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы.
- *A. baumannii* MDR – *A. Baumannii*, обладающий полирезистентностью.
- *P. aeruginosa* MDR – *P. Aeruginosa*, обладающая полирезистентностью.
- *Enterobacteriaceae* ESBL – грамотрицательные энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра.

Указанные микроорганизмы обладают наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности и создают максимальные трудности при выборе эмпирической АМТ.

**Показатели фармакоэкономической эффективности и качества АМТ.** Данная группа включает в себя критерии общего и структурного потребления АМП в стационаре [целесообразно рассчитывать в средних дневных дозах (defined daily dose – DDD)], расходы на закупку антибиотиков, а также показатели качества АМТ у пациентов с инфекцией.

1. Уровень общего потребления антибиотиков (или группы АМП) в стационаре:

$$\frac{\text{общее количество DDD антибиотика} \times 100}{\text{общее число койко-дней, проведенных пациентами в стационаре}}$$

2. Число курсов АМТ на 1 больного:

$$\frac{\text{число курсов АМТ}}{\text{число пациентов на единицу времени}}$$

3. Средняя длительность курса АМТ:

$$\frac{\text{общее количество дней АМТ у всех пациентов}}{\text{общее число больных, которые получали АМТ на единицу времени}}$$

4. Количество дней АМТ:

$$\frac{\text{общее количество дней АМТ у всех пациентов}}{\text{общее число пациентов на единицу времени}}$$

5. Частота деэскалации:

$$\frac{\text{общее количество случаев, проведенной деэскалации у всех пациентов}}{\text{общее количество случаев возможной деэскалации у всех пациентов}}$$

**Показатели качества лечения пациентов с инфекцией** включают длительность пребывания пациентов с инфекцией в ОРИТ и стационаре, частоту бактериемий, вызванных полирезистентными штаммами, частоту кандидемий, уровень летальности в группе больных с инфекцией.

**Комплексные показатели.** Индекс лекарственной устойчивости – ИЛУ (Drug Resistance Index – DRI): показатель объединяет в себе информацию об устойчивости микроорганизма к АМП и общее потребление антибиотиков. ИЛУ может быть определен для стационара или конкретного отделения [52].

### Методика расчета ИЛУ

На I этапе рассчитывается доля резистентных штаммов выбранного микроорганизма к отдельным группам АМП (табл. 4). В столбец 3 вносят классы АМП, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя. В столбец 4 – общее количество штаммов патогена, к которым производилось определение чувствительности к АМП данного класса. В столбец 5 – общее количество штаммов, резистентных к этому же классу АМП. Частота резистентности (столбец 6) рассчитывается как отношения количества резистентных штаммов к общему количеству штаммов указанного патогена.

Второй этап включает сбор данных о потреблении анализируемых классов АМП. Для этого подсчитывается сумма использованных DDD антибиотиков каждого класса. Для расчета потребуются АТС/DDD-индекс, размещенный на сайте «WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology»: [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Период, год	Патоген	АМП	Всего изолятов	Количество резистентных изолятов	Частота резистентных изолятов
1	2	3	4	5	6
2012	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	580	276	0,48
		Фторхинолоны	648	502	0,77
		Аминопенициллины	648	636	0,98
		Защищенные пенициллины	391	306	0,78
		Цефалоспорины I–IV поколения	621	497	0,8
		Карбапенемы	628	105	0,17
		Тигециклин	402	67	0,17
		Колистин	648	0	0
2014	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	427	172	0,4
		Фторхинолоны	552	374	0,68
		Аминопенициллины	494	492	0,99
		Защищенные пенициллины	295	224	0,76
		Цефалоспорины I–IV поколения	510	393	0,77
		Карбапенемы	415	48	0,11
		Тигециклин	348	5	0,01
		Колистин	552	1	0

Период, год	АМП	Потребление DDD/100 к/д	Общее потребление АМП DDD/100 к/д	Частота потребления АМП
1	2	3	4	5
2012	Аминогликозиды	1,37	41,87	0,03
	Фторхинолоны	12,3		0,29
	Аминопенициллины	1,44		0,03
	Защищенные пенициллины	6,71		0,16
	Цефалоспорины I–IV поколения	16,28		0,39
	Карбапенемы	3,38		0,081
	Тигециклин	0,34		0,008
	Колистин	0,05		0
2014	Аминогликозиды	1,72	35,76	0,05
	Фторхинолоны	10,07		0,28
	Аминопенициллины	0,75		0,02
	Защищенные пенициллины	8,38		0,23
	Цефалоспорины I–IV поколения	10,14		0,28
	Карбапенемы	4,12		0,117
	Тигециклин	0,37		0,01
	Колистин	0,21		0,01

Например, для класса карбапенемов: За 2012 г., по данным аптеки ЛПУ, использовано 360 флаконов эртапенема по 1,0 г, 10 920 флаконов меропенема по 1,0 г, 2795 флаконов имипенема/циластатина по 0,5+0,5 г.

Для эртапенема АТС/DDD-индекс = 1,0 г DDD эртапенема = 360/1=360.

Для меропенема АТС/DDD-индекс = 2,0 г DDD меропенема = 10920/2=5460.

Для имипенема/циластатина АТС/DDD-индекс = 2,0 г по имипенему. DDD имипенема/циластатина = 2795/4=699.

Общее DDD для карбапенемов = 360+5460+699=6519.

Далее потребление АМП нужно рассчитать на 100 койко-дней (к/д) по формуле:

$$\text{Потребление} = \frac{\text{DDD} \times 100}{\text{общий к/д}} = \frac{6519 \times 100}{192706} = 3,38 \text{ DDD/100 к/д}$$

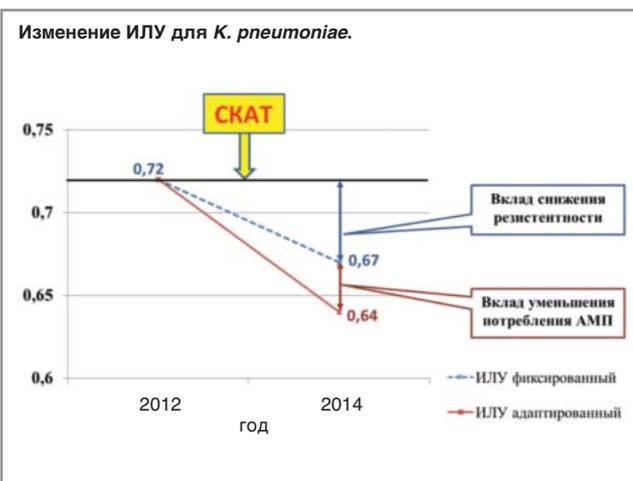
Общий к/д можно уточнить в отделе статистики или вычислить по формуле:  
[число пролеченных больных] × [средний к/д].

Данные о потреблении изучаемых классов АМП вносят в табл. 5: в столбец 3 – данные о потреблении указанного класса АМП, рассчитанные на 100 койко-дней; в столбец 4 – общее потребление АМП (суммируют DDD/100 к/д из столбца 3 для каждого периода); частоту потребления АМП (столбец 5) вычисляют как отношение потребления каждого класса АМП (столбец 3) к общему потреблению в данный период (столбец 4).

Затем рассчитывают ИЛУ (табл. 6). Лекарственная резистентность (столбец 6) – это произведение частоты резистентных изолятов (столбец 4) на частоту потребления данного класса АМП (столбец 5). ИЛУ представляет собой сумму показателей лекарственной резистентности (столбец 6) ко всем применяемым в данный период классам АМП.

Таблица 6. Расчет ИЛУ

Период, год	Патоген	АМП	Частота резистентных изолятов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
1	2	3	4	5	6	7
2012	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,48	0,03	0,014	0,72
		Фторхинолоны	0,77	0,29	0,22	
		Аминопенициллины	0,98	0,03	0,03	
		Защищенные пенициллины	0,78	0,16	0,13	
		Цефалоспорины I–IV поколения	0,8	0,39	0,31	
		Карбапенемы	0,17	0,081	0,014	
		Тигециклин	0,17	0,008	0,001	
		Колистин	0	0	0	
2014	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,4	0,05	0,02	0,64
		Фторхинолоны	0,68	0,28	0,19	
		Аминопенициллины	0,99	0,02	0,02	
		Защищенные пенициллины	0,76	0,23	0,18	
		Цефалоспорины I–IV поколения	0,77	0,28	0,22	
		Карбапенемы	0,11	0,117	0,013	
		Тигециклин	0,01	0,01	0,0001	
		Колистин	0	0,01	0	



### Интерпретация результатов

В динамике ИЛУ снизился за счет уменьшения потребления цефалоспоринов и снижения резистентности к аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам и тигециклину.

Для большей информативности ИЛУ может быть рассчитан как «фиксированный» (произведение частоты резистентных изолятов анализируемого периода и потребления АМП за прошлый период) и «адаптированный» (произведение частоты резистентных изолятов анализируемого периода и потребления АМП за анализируемый период); см. рисунок.

Показатели качества необходимы для сравнительной оценки правильности и адекватности проведения диагностики инфекций и АМТ между различными отделениями стационара, определения проблемных точек и плана проведения обучающих программ и оценки их эффективности [53, 54]. Такие показатели необходимо разработать для некоторых наиболее проблемных и хорошо стандартизованных компонентов применения АМП: стафилококковая и энтерококковая бактериемия, периоперационная антибиотикопрофилактика, септический шок, тяжелая внебольничная пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, инфекционный эндокардит, MRS-инфекция. В качестве примера можно привести показатели качества лече-

ния пациентов со стафилококковой бактериемией и показатели качества периоперационной антибиотикопрофилактики (табл. 7, 8).

Показатели качества АМТ на уровне стационара обсуждаются в ряде опубликованных работ [53–59].

### Раздел 13. Контроль за нежелательными лекарственными реакциями при применении антимикробных препаратов

Эффективное и безопасное использование АМП является общемедицинской проблемой, что обусловлено рядом причин:

1. Антибиотики являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарств, используемых в разных областях медицины, – до 70% от объема назначений лекарств в стационаре.
2. Современные АМП относятся к дорогостоящим лекарственным препаратам, на закупку которых тратится значительная часть лекарственного бюджета, – затраты на антибиотики составляют в среднем 25–50% всех расходов на ЛС, закупаемые многопрофильной больницей. По расходам на лечение инфекции занимают в стационарах общего профиля первое место среди всех патологий.
3. Антибиотики являются жизненно важными, но небезопасными средствами, потенциально способными вызывать тяжелые побочные эффекты, в связи с чем их применение следует строго контролировать.
4. В соответствии с данными проведенных исследований, эта группа лекарственных препаратов используется наиболее нерационально. По данным ВОЗ, до 75% назначаемых антибиотиков используется с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для АМП, наряду с клинической эффективностью

Показатель	Целевое значение	Необходимое значение показателя, %
Время введения первой дозы антибиотика после диагностики бактериемии	В течение 6 ч	95
Контрольное исследование гемокультуры после начала терапии	Через 48–72 ч	100
Количество отрицательных гемокультур для оценки эффективности терапии	Минимум 2	100
Удаление или замена (не по проводнику) внутрисосудистого катетера после диагностики бактериемии	Обязательно	95
Консультация клинического фармаколога при выявлении бактериемии	В первые 48 ч	90
Проведение УЗИ внутренних органов, ЭхоКГ и рентгенографии легких	Необходимо для диагностики осложненной бактериемии	100
Антибактериальная терапия при MSSA-бактериемии	Оксациллин или цефазолин в 1-й линии терапии	90
Антибактериальная терапия при MRSA-бактериемии	Ванкомицин или даптомицин в 1-й линии терапии	90
Определение МПК ванкомицина для MRSA	Целесообразно для прогнозирования адекватности терапии ванкомицином	80
Дозирование ванкомицина	Расчет и коррекция дозы исходя из значений клиренса креатинина	100
Дозирование даптомицина по массе тела пациента	6–8 мг/кг	100
Длительность антибактериальной терапии после нормализации температуры и первой отрицательной гемокультуры	Неосложненная бактериемия – 14–21 день Осложненная бактериемия – 21–28 дней	100

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭхоКГ – эхокардиография.

Показатель	Целевое значение	Необходимое значение показателя, %
Частота проведения периоперационной антибиотикопрофилактики	Антибиотикопрофилактика необходима при «условно чистых» и «загрязненных» операциях, а также при «чистых» операциях у пациентов с факторами риска осложнений (см. Раздел 9)	90
Время введения антибиотика	За 30–60 мин до кожного разреза	100
Антибиотик для периоперационной антибиотикопрофилактики	Использование для профилактики цефазолина	80
	Использование для профилактики цефалоспоринов III поколения	0
	Использование для профилактики цефазолина	
	Использование для профилактики ванкомицина	<5
Длительность периоперационной антибиотикопрофилактики	Одна предоперационная доза	80
	Одна предоперационная доза и в течение 48 ч после операции у пациентов в группе риска осложнений	20
	>48 ч	0

и активностью *in vitro* являются ключевыми факторами при выборе рациональной АМТ. НЛР, присущие АМП, можно разделить на общие, класс-специфические и индивидуальные. К первым относят НЛР, присущие в той или иной мере всем АМП, – экологические нежелательные эффекты (антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *C. difficile*, при применении линкозамидов, фторхинолонов, цефтриаксона), феномен параллельного вреда, индукция антибиотикорезистентности (например, селекция БЛРС продуцентов на фоне цефалоспоринов III поколения, рост частоты MRSA на фоне фторхинолонов, селекция полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* при применении антисинегнойных карбапенемов). К класс-специфическим относят НЛР, характерные для отдельных классов препаратов – аллергия

на бета-лактамы, нефротоксичность аминогликозидов, фототоксичность тетрациклинов и фторхинолонов и др. Индивидуальные НЛР отличают отдельные АМП внутри класса, например фототоксические реакции, которые развиваются при использовании спарфлоксацина и ломефлоксацина гораздо чаще, чем при назначении других фторхинолонов.

По механизму НЛР на АМП целесообразно выделять:

1. Аллергические реакции, например анафилаксия на пенициллин.
2. Токсические реакции, например нефротоксичность аминогликозидов.
3. Экологические НЛР (нарушение нормального качественного и количественного состава кишечной микробиоты, антибиотикоассоциированная диарея).

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре				
Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	Диспепсия, крапивница	Анафилактический шок, отек Квинке	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз	Анамнез
Бета-лактамы: амоксициллин/клавуланат	Псевдоаллергические реакции («ампициллиновая сыпь»), диарея, транзиторное повышение трансаминаз, холестатический гепатит			Контроль печеночных ферментов: АСТ, АЛТ, ЩФ
Бета-лактамы: цефалоспорины III–IV поколения	Диарея, флебит при в/в введении	Гемолитическая анемия; цефтриаксон – псевдохолелитиаз	Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	При возникновении диареи – исследование кала на токсины А и В <i>C. difficile</i>
Бета-лактамы: карбенициллин, тикарциллин/клавуланат, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам	Диарея, флебит при в/в введении	Нарушение свертываемости крови, риск кровотечений при хирургических операциях	Селекция продуцентов БЛРС, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	Контроль показателей свертываемости крови: тромбоциты, время кровотечения, МНО
Бета-лактамы: цефтаролин	Диарея	Эозинофильная пневмония, интерстициальный пневмонит		При появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ
Бета-лактамы: антисинегнойные карбапенемы – дорипенем, имипенем, меропенем	Диарея	Судороги, эпилептические припадки при заболеваниях ЦНС, ЧМТ, эпилепсии (имипенем)	Селекция полирезистентных штаммов <i>P. aeruginosa</i>	Дорипенем обладает менее выраженной судорожной активностью по сравнению с другими карбапенемами. При отсутствии риска <i>P. aeruginosa</i> использовать эртапенем
Аминогликозиды	Головокружение, головная боль	Острая почечная недостаточность, снижение слуха, глухота, блокада нейромышечного проведения – взаимодействие с препаратами для анестезии		Контроль диуреза и креатинина; длительность терапии не более 7 дней; коррекция дозы по клиренсу креатинина; отменить перед операцией
Макролиды	Тошнота, снижение аппетита, диарея, головная боль, транзиторное повышение трансаминаз, холестатический гепатит, флебит при в/в введении	Пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (эзитромицин); некроз печени	Селекция резистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i>	Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения; не назначать пациентам группы риска аритмий (пожилые, заболевания сердца), не сочетать с ЛС, удлиняющими QT (антиаритмики, флуконазол, кетоконазол, домперидон, лоратадин, аминазин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, фторхинолоны)
Линкозамиды	Диарея, глоссит, стоматит, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов	Лейкопения, тромбоцитопения, нарушение нейромышечной проводимости	Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	При возникновении диареи – исследование кала на токсины А и В <i>C. difficile</i>
Фторхинолоны	Диспепсия, транзиторное повышение трансаминаз, головная боль, бессонница, тахикардия, боль и флебит при в/в введении; гипо- и гипергликемия	Токсическое действие на ЦНС (судороги, галлюцинации); тендиниты, разрыв сухожилий; пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (левофлоксацин, моксифлоксацин); миастения, периферическая нейропатия; тромбоцитопения; фототоксичность; некроз печени	Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные <i>C. difficile</i>	Контроль интервала QT и печеночных ферментов во время лечения, не сочетать с ЛС, удлиняющими QT (антиаритмики, флуконазол, кетоконазол, домперидон, лоратадин, аминазин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, макролиды); не сочетать с теofilлином (ципрофлоксацин) и не назначать пациентам с судорогами в анамнезе
Ванкомицин	Сыпь, лихорадка, дозозависимая тромбоцитопения, нейтропения	Острая почечная недостаточность; гистаминовые реакции при в/в введении (синдром красного человека) с тахикардией, снижением артериального давления и возможной ишемией миокарда		Медленная в/в инфузия (не менее 1 ч); контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками
Телаванцин	Нарушение вкуса, тошнота, головная боль	Острая почечная недостаточность		Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин; не назначать с нефротоксичными средствами и петлевыми диуретиками

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре (продолжение)				
Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Даптомицин	Тромбоцитопения	Миопатия; эозинофильная пневмония		Контроль КФК при применении более 7 дней; при появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ
Линезолид	Диспепсия, нарушение вкуса, изменение окраски языка, головная боль, бессонница, транзиторное повышение трансаминаз	Тромбоцитопения; периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва		Не применять более 28 дней; контроль тромбоцитов; является ингибитором МАО – не назначать вместе с псевдоэфедрином, адреналином, допамином, ингибиторами обратного захвата серотонина
Доксициклин	Эрозии и язвы пищевода при применении внутрь лекарственной формы гидрохлорида доксициклина; тошнота	Фотосенсибилизация		При приеме внутрь предпочтительнее использовать моногидрат доксициклина в виде таблеток; капсулы запивать большим количеством воды
Тигециклин	Тошнота, рвота	Острый панкреатит; фототоксичность		
Полимиксин В	Тошнота, рвота, парестезии, онемение рук, нечеткость зрения, раздражительность, атаксия	Острая почечная недостаточность; нейротоксичность (нарушение сознания, блокада нейромышечного проведения с дыхательной недостаточностью, остановка дыхания)		Контроль диуреза и креатинина; коррекция дозы по клиренсу креатинина; не назначать с нефротоксичными средствами
Метронидазол	Металлический привкус во рту, тошнота; дисульфирамо-подобный эффект (антабусная реакция)	Лекарственный гепатит; нейротоксичность (периферическая нейропатия, нейропатия зрительного нерва)		Не употреблять алкоголь! Контроль трансаминаз
Нитрофураны	Диспепсия, гастралгия, головокружение, головная боль, кожная сыпь, транзиторное повышение трансаминаз	Лекарственный гепатит; нейротоксичность; интерстициальный пневмонит с лихорадкой и эозинофилией; бронхоспазм; гемолитическая анемия		При появлении или усугублении бронхолегочной симптоматики – КТ
Ко-тримоксазол	Диспепсия, нарушение вкуса, головная боль, бессонница, кожная сыпь, изменение окраски языка, транзиторное повышение трансаминаз; кристаллурия; лихорадка	Синдромы Стивенса–Джонсона, Лайелла; гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения; геморрагический васкулит; фототоксичность		При длительном применении следует контролировать гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, трансаминазы
Рифампицин	Оранжевое окрашивание мочи, пота, слез; лихорадка, миалгии, артралгии	Интерстициальный нефрит		Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС; контроль анализа мочи
Флуконазол	Диспепсия, транзиторное повышение трансаминаз; головная боль; нарушение зрения; тремор; выпадение волос	Холестатический гепатит; судороги; тромбоцитопения, агранулоцитоз; удлинение интервала QT		При длительном применении контроль АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина, тромбоцитов, лейкоцитов
Итраконазол	Тошнота, боли в животе; алопеция; нарушение менструального цикла	Анафилактический шок; сердечная недостаточность; гипокалиемия; острая печеночная недостаточность		Контроль печеночных ферментов, калия
Вориконазол	Лихорадка; периферические отеки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; сыпь	Гриппоподобный синдром; гематотоксические реакции; гипокалиемия; гипогликемия; нарушение сознания, депрессия, тревога, тремор; фототоксичность; отек лица; пурпура; нарушение зрения		Контроль общего анализа крови, калия, глюкозы в крови
Позаконазол	Диспепсия, боли в животе, транзиторное повышение трансаминаз и билирубина; нейтропения; лихорадка	Острый гепатит; удлинение интервала QT и нарушения ритма сердца		Контроль нейтрофилов, тромбоцитов, билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, интервала QT; риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС
Каспофунгин	Лихорадка, озноб; головная боль; рвота, диарея; обратимая тромбоцитопения			Риск лекарственного взаимодействия со многими ЛС

Таблица 9. НЛР, типичные для АМП, применяемых в стационаре (продолжение)

Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность	Меры контроля и профилактики
Микафунгин	Тошнота, рвота; головная боль; транзитное повышение трансаминаз	Острый лекарственный гепатит; острая почечная недостаточность		При длительном применении контроль печеночных ферментов, креатинина
Анидулафунгин	Тошнота, рвота; головная боль			
Ацикловир, валацикловир, фамцикловир	Диспепсия; кожная сыпь	Тромбоцитопения; галлюцинации, спутанность сознания, тремор, судороги; обструктивная нефропатия		
Озелтамивир, занамивир	Общая слабость; бронхит, кашель; головокружение, нарушение сна; кожная сыпь			

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, КФК – креатинфосфокиназа, ЧМТ – черепно-мозговая травма, МНО – международное нормализованное отношение, КТ – компьютерная томография, МАО – моноаминоксидаза, в/в – внутривенный.

4. Индукция антибиотикорезистентности (появление фторхинолон-резистентных штаммов пневмококков и фторхинолон- и карбапенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* при терапии ципрофлоксацином).
5. НЛР в силу лекарственных взаимодействий (повышен-

ный риск рабдомиолиза при совместном применении кларитромицина или кетоконазола и статинов).

В связи с изложенным представляет интерес оценка профиля безопасности современных антибактериальных препаратов (табл. 9).

## Приложения

Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
<b>Пенициллины</b>			
Бензилпенициллин (А)	ПЭ	Инфекции ЦНС; анаэробные инфекции КиМТ; актиномикоз	Может быть заменен другими АМП
Ампициллин (А)	ПЭ	Нетяжелые инфекции НДП; инфекции ЦНС; инфекционный эндокардит стрептококковой этиологии и другие стрептококковые инфекции; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i>	В таблетках для приема внутрь нецелесообразно – низкая биодоступность
Амоксициллин (А)	ПО	Нетяжелые инфекции НДП (пневмония, бронхит); острый риносинусит, тонзиллит; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i> ; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i>	
Ампициллин/сульбактам (А или Б)	ПЭ	Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp.</i>	
Амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам (А или Б)	ПЭ и ПО	Инфекции НДП и ВДП; внебольничные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; нозокомиальная пневмония вне ОРИТ	У амоксициллина/клавуланата имеется более полная доказательная база клинической эффективности
Оксациллин	ПЭ	Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину)	Препарат 1-й линии при ангиогенных MSSA-инфекциях, включая инфекционный эндокардит
Пиперациллин/тазобактам (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхолегочные, мочевые; инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	По сравнению с цефалоспорины и фторхинолоны применение пиперациллина/тазобактама сопровождается существенно меньшим экологическим ущербом, т.е. меньшим риском селекции полирезистентных бактерий, в частности, БЛРС.
Тикарциллин/клавуланат (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: КиМТ, абдоминальные, бронхолегочные	По антимикробной активности уступает пиперациллин/тазобактаму; при наличии последнего включение ТИК/КК в формуляр нецелесообразно
<b>Цефалоспорины</b>			
Цефазолин (А)	ПЭ	Стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; периоперационная профилактика; инфекционный эндокардит	
Цефалексин (А)	ПО	Нетяжелые стафилококковые инфекции, чувствительные к оксациллину; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефазолина	
Цефуросим (А)	ПЭ	Периоперационная профилактика	
Цефуросим ацетил (А)	ПО	Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей	Более высокая устойчивость пневмококков (по сравнению с аминопенициллинами) лимитирует эффективное использование
Цефотаксим или цефтриаксон (А или Б)	ПЭ	Внебольничная пневмония; инфекции мочевыводящих путей; внебольничные абдоминальные инфекции; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; инфекции ЦНС	Антимикробная активность и клиническая эффективность этих препаратов сходная; высокий уровень устойчивости лимитирует использование этих антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций; высокий риск коллатерального ущерба (селекция БЛРС-продуцирующих энтеробактерий)
Цефтазидим или цефоперазон (Б или В)	ПЭ	Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> ; Тяжелое обострение ХОБЛ, бронхоэктазы	По антимикробной активности цефтазидим превосходит цефоперазон; высокий уровень устойчивости лимитирует использование этих антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций; высокий риск коллатерального ущерба (селекция БЛРС-продуцирующих энтеробактерий)
Цефиксим или цефдиторен (Б)	ПО	Внебольничные инфекции мочевыводящих путей; обострение ХОБЛ, риносинусит; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефотаксима или цефтриаксона	Низкая антипневмококковая активность лимитирует применение при респираторных инфекциях
Цефдиторен (Б)	ПО	Внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ, риносинусит; в качестве средства ступенчатой терапии после применения цефотаксима или цефтриаксона	
Цефепим (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ; Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	

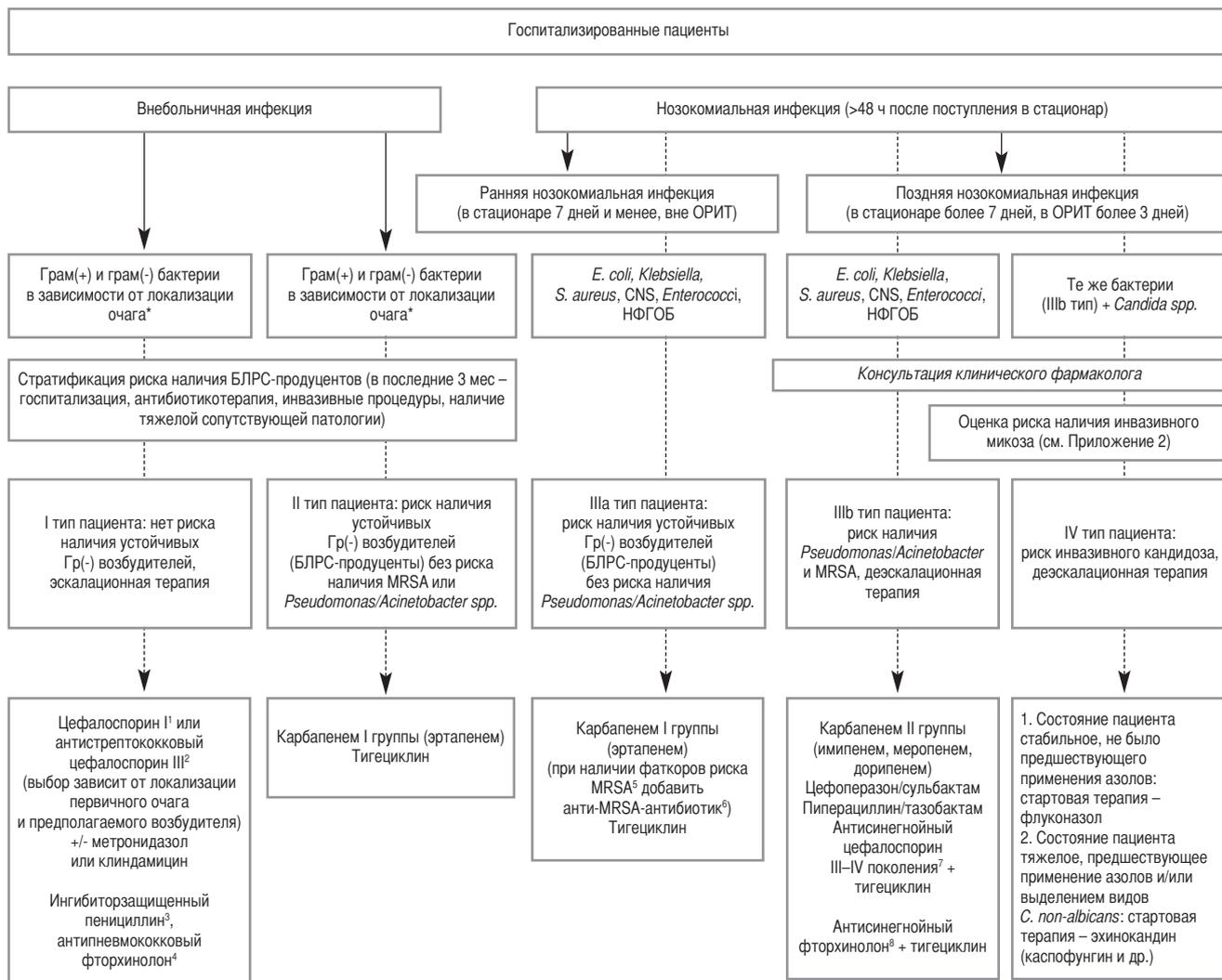
Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ (продолжение)			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
Цефоперазон/сульбактам (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; острый деструктивный панкреатит; инфекции, вызванные <i>Acinetobacter spp.</i>	
Цефтаролин (В)	ПЭ	Тяжелая внебольничная пневмония; осложненная пневмония (абсцесс, эмпиема); тяжелые некротические инфекции КиМТ при риске MRSA	Препарат 1-й линии при тяжелой внебольничной пневмонии в ОРИТ при риске резистентных пневмококков, при гриппе (риск <i>S. aureus</i> )
<b>Карбапенемы</b>			
Имипенем (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит	Полной перекрестной устойчивости к антисевдомонадным карбапенемам среди неферментирующих возбудителей нозокомиальных инфекций нет, поэтому в формуляре должны присутствовать все три препарата
Меропенем (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции в ОРИТ; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами; острый деструктивный панкреатит; нозокомиальные инфекции ЦНС	
Дорипенем (В)	ПЭ	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ; абдоминальные инфекции; тяжелый сепсис; инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i>	Обладает наивысшей активностью среди карбапенемов против <i>P. Aeruginosa</i> и более низким потенциалом развития резистентности у <i>P. aeruginosa</i> .
Эртапенем (В)	ПЭ	Тяжелые внебольничные инфекции: абдоминальные, КиМТ, малого таза, мочевые; нозокомиальные инфекции вне ОРИТ: пневмония, перитонит, инфекция области хирургического вмешательства, послеродовый сепсис; периоперационная профилактика при высоком риске послеоперационных осложнений и риске резистентной флоры	Карбапенем 1-й линии при тяжелом сепсисе (внебольничном и нозокомиальном) при отсутствии риска <i>P. aeruginosa</i> (см. Раздел 7.3.)
<b>Аминогликозиды</b>			
Гентамицин или тобрамицин (А)	ПЭ	Внебольничные инфекции мочевыводящих путей; комбинированная терапия стафилококковых и энтерококковых инфекций (с оксациллином или ампициллином)	Высокий уровень устойчивости лимитирует использование гентамицина и тобрамицина для лечения нозокомиальных инфекций
Нетилмицин (Б)	ПЭ	В комбинированной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных <i>Acinetobacter spp.</i>	
Амикацин (Б)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей; в комбинированной терапии инфекций, вызванных <i>P. aeruginosa</i>	
<b>Макролиды</b>			
Эритромицин (А)	ПЭ	В комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии	Существенных различий в природной антимикробной активности среди макролидов нет; высокий уровень устойчивости пневмококков в РФ (20–35%) лимитирует использование эритромицина, кларитромицина и азитромицина при респираторных инфекциях, к джозамицину устойчивость пневмококков в 1,5–2 раза ниже. Исходя из позиций минимальной достаточности в формуляр целесообразно включить один ПЭ макролид (эритромицин или кларитромицин) и два пероральных макролида (джозамицин и кларитромицин)
Кларитромицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i> ; в комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
Азитромицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
Джозамицин (А)	ПО	Нетяжелая внебольничная пневмония; в схемах эрадикации <i>H. pylori</i>	
<b>Линкозамиды</b>			
Клиндамицин или линкомицин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии осложненной внебольничной пневмонии; стафилококковые инфекции; инфекции КиМТ, в том числе некротические; инфекции костей и суставов	Препараты выбора при MSSA-инфекциях у пациентов с анафилаксией на бета-лактамы; в формуляр предпочтительнее включить клиндамицин, обладающий более высокой антистафилококковой активностью

Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ (продолжение)			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
<b>Гликопептиды и липопептиды</b>			
Ванкомицин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации; антибиотикоассоциированная диарея, вызванная <i>C. difficile</i> (ПО)	Снижение чувствительности MRSA к ванкомицину лимитирует эффективное использование этого ЛС, особенно при эндокардите, менингите, пневмонии; целесообразно применение ванкомицина в случае MRSA с МПК $\leq$ 1 мкг/мл, при более высоких МПК следует применять телаванцин или антибиотики других классов
Телаванцин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации, в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК $>$ 1 мкг/мл)	Противопоказан при ОПН (Clcr $<$ 50 мл/мин)
Даптомицин (В)	ПЭ	Ангиогенные инфекции, вызванные MRSA, в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК $>$ 1 мкг/мл); осложненные инфекции КиМТ; инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или с документированной стафилококковой этиологией; инфекции мягких тканей с вовлечением импланта сустава и кости	
<b>Оксазолидиноны</b>			
Линезолид (В)	ПЭ, ПО	Инфекции, вызванные MRSA, различной локализации (кроме ангиогенных и мочевых), в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК $>$ 1 мкг/мл); в комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии; нозокомиальные инфекции КиМТ;	Риск лекарственного взаимодействия
<b>Рифамицины</b>			
Рифампин, рифампицин (Б)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии MRSA-инфекций (инфекционный эндокардит, менингит, остеомиелит)	Риск лекарственного взаимодействия
<b>Тетрациклины</b>			
Доксициклин (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии инфекций малого таза; хламидийные и микоплазменные инфекции	
<b>Глицициклины</b>			
Тигециклин (В)	ПЭ	Внебольничные и нозокомиальные осложненные абдоминальные инфекции; инфекции области хирургического вмешательства; инфекции, вызванные полирезистентными штаммами <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , в том числе продуцентами карбапенемаз	При инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз, эффективность в комбинированной терапии выше
<b>Полимиксины</b>			
Колистин (В)	ИН	В комбинированной терапии ИВЛ-ассоциированной пневмонии с риском полирезистентных возбудителей, а также вызванную <i>Acinetobacter spp.</i> и <i>P. aeruginosa</i> , устойчивыми к другим антибиотикам	
Полимиксин В (В)	ПЭ	Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, прежде всего вызванные <i>Acinetobacter spp.</i> и <i>P. aeruginosa</i> , а также <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , устойчивыми к карбапенемам	При инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз, эффективность в комбинированной терапии выше
<b>Фторхинолоны</b>			
Ципрофлоксацин (Б или В)	ПЭ, ПО	Нозокомиальные инфекции различной локализации; инфекции мочевыводящих путей; бактериальный простатит; тяжелая ХОБЛ с бронхоэктазами; инфекции, вызванные чувствительными штаммами <i>P. aeruginosa</i>	Высокая устойчивость нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий лимитирует эффективное использование препарата. Высокий риск коллатерального ущерба (селекция полирезистентной <i>P. aeruginosa</i> , MRSA)
Офлоксацин или пефлоксацин (Б)	ПЭ, ПО	Нозокомиальные инфекции различной локализации вне ОРИТ без риска <i>P. aeruginosa</i> ; инфекции мочевыводящих путей и простатит (офлоксацин); инфекции желчевыводящих путей (пефлоксацин)	

Приложение 1. Оптимальный перечень АМП для больничного формуляра взрослого ЛПУ (продолжение)			
Антибиотик и группа авторизации	Лекарственная форма	Область применения	Примечания
Левифлоксацин или моксифлоксацин (Б или В)	ПЭ, ПО	Тяжелая или осложненная внебольничная пневмония; обострение ХОБЛ; осложненные инфекции мочевыводящих путей и простатит (только левифлоксацин); внебольничные осложненные абдоминальные инфекции и инфекции малого таза; внебольничные осложненные инфекции КиМТ; нозокомиальная пневмония (только левифлоксацин)	Природная активность этих антибиотиков примерно одинаковая, с позиций минимальной достаточности в формуляр целесообразно включить левифлоксацин, имеющий более широкий круг показаний для применения
<b>Нитроимидазолы</b>			
Метронидазол (А)	ПЭ, ПО	В комбинированной терапии смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальные, малого таза, некротических мягких тканей, ЦНС); антибиотикоассоциированная диарея, вызванная <i>C. difficile</i> ; инфекции печени и желчевыводящих путей, вызванные лямблиями и амебами	
<b>Нитрофураны</b>			
Нитрофурантоин, или фуразидин, или фуразидин калия (А)	ПО	Внебольничные инфекции нижних мочевыводящих путей; в комбинированной терапии нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей	С позиций фармакокинетики и удобства дозирования в формуляр предпочтительнее включить фуразидин калия в лекарственной форме с магнием гидрокарбонатом
<b>Другие АМП</b>			
Ко-тримоксазол (Б)	ПЭ, ПО	Пневмоцистная пневмония (документированная или предполагаемая); инфекции, вызванные <i>S. maltophilia</i> , <i>Nocardia spp.</i>	
Фосфомицин (В)	ПЭ	Инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим АМП (в комбинированной терапии)	
Мупироцин (В)	Местно	Назальная мазь для эрадикации носителей MRSA у медперсонала или у пациентов перед оперативным лечением	
<b>Антифунгальные средства – азолы</b>			
Флуконазол (Б)	ПЭ, ПО	Лечение и профилактика инвазивного кандидоза	Увеличение устойчивости <i>Candida spp.</i> лимитирует эффективное применение этого ЛС
Вориконазол (В)	ПЭ, ПО	Средство выбора при аспергиллезе; альтернативное средство при инвазивном кандидозе	
Позаконазол	ПО	Профилактика инвазивных грибковых инфекций в группе риска; кандидоз пищевода и полости рта; аспергиллез; зигомикоз и другие инвазивные микозы	Риск лекарственного взаимодействия
Итраконазол (В)	ПО (раствор)	В качестве средства ступенчатой терапии для завершения полного курса лечения аспергиллеза после применения вориконазола	
<b>Антифунгальные средства – эхинокандины</b>			
Анидулафунгин, или каспифунгин, или микафунгин (В)	ПЭ	Лечение и профилактика инвазивного кандидоза, особенно при риске или документированной устойчивости <i>Candida spp.</i> к флуконазолу или выделении <i>C. crusei</i>	Выбор эхинокандина для стационара определяется профилем лечебного учреждения
<b>Противовирусные средства</b>			
Озелтамивир (В)	ПО	Лечение сезонного гриппа	Различий в антивирусной активности и эффективности между препаратами нет, в формуляр следует включить одно из двух ЛС
Занамивир (В)	ИН	Лечение сезонного гриппа	
Ацикловир (Б или В)	ПЭ, местно	Инфекция, вызванная вирусами герпеса, в том числе инфекция ЦНС; энцефалит	
Валацикловир или фамцикловир (В)	ПО	Инфекция, вызванная <i>Herpes simplex</i> , <i>Varicella-zoster</i>	Различий в антивирусной активности и эффективности между препаратами нет, в формуляр следует включить одно из двух ЛС
Примечание. ПЭ – парентеральная лекарственная форма, ПО – пероральная лекарственная форма, ИН – ингаляционная лекарственная форма, КиМТ – кожа и мягкие ткани, НДП – нижние дыхательные пути, ВДП – верхние дыхательные пути, MSSA – метициллин-чувствительные <i>S. aureus</i> , ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОПН – острая почечная недостаточность.			

Приложение 2. Стратификация госпитализированных пациентов с инфекцией с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза					
Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 мес	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождение в учреждении длительного ухода) или госпитализация в последние 3 мес	Длительность нахождения в стационаре 7 и менее дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств	Длительность нахождения в стационаре более 7 дней (в ОРИТ более 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой выше 38,0°C более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной АБТ и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: – в/в катетер – лапаротомия – полное парентеральное питание – применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Терапия антибиотиками более 1 сут	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 ч	Предшествующая АБТ	
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой коморбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные полирезистентные возбудители или грибы <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС; MRSA; НФГОБ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida spp.</i>
Примечание. ПРВ – полирезистентные возбудители, ИК – инвазивный кандидоз, АБТ – антибактериальная терапия, НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> ).					

**Приложение 3. Эмпирический выбор антимикробной терапии при сепсисе с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза**



\*\*При наличии факторов риска MRSA<sup>5</sup> – добавить анти-MRSA-антибиотик<sup>6</sup>.  
 \*\*\*При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий<sup>9</sup> – проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, тигециклином и полимиксином или амикацином.

Примечание. CNS – коагулазонегативные стафилококки.

\*Ведущие возбудители сепсиса в зависимости от локализации первичного очага: легкие – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*; брюшная полость – *E. coli*, *Bacteroides fragilis*; мочевыводящие пути: *E. coli* и другие энтеробактерии, *E. faecalis*; КиМТ – *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Clostridium spp.*; ангиогенный – *S. aureus*, CNS, *Viridans streptococci*.

<sup>1</sup>Цефазолин – при инфекции кожи и мягких тканей или ангиогенной инфекции.

<sup>2</sup>Цефотаксим, цефтриаксон – при бронхолегочных, урогенитальных, гинекологических, абдоминальных инфекциях.

<sup>3</sup>Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам.

<sup>4</sup>Левифлоксацин, моксифлоксацин.

<sup>5</sup>Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении, назальная колонизация MRSA, лечение фторхинолонами, в/в наркоманы, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние внутрисосудистого катетера.

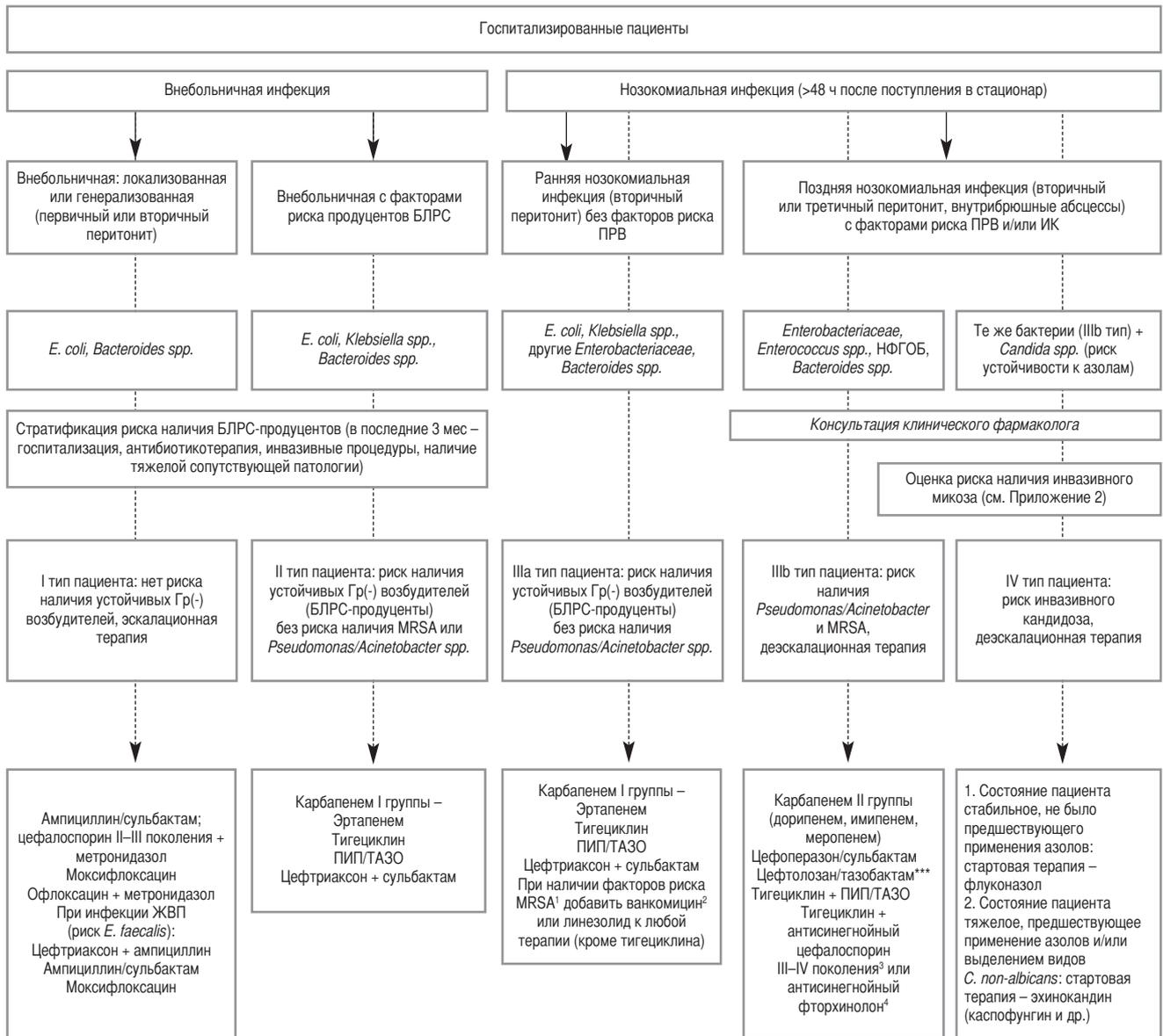
<sup>6</sup>Ванкомицин (при МПК MRSA $\leq$ 1 мкг/мл); линезолид (пневмония, некротическая инфекция КиМТ, инфекция ЦНС); даптомицин (ангиогенная инфекция, катетер-ассоциированная инфекция; инфекционный эндокардит, в том числе связанный с протезированными клапанами и внутрисосудистыми девайсами; инфекция КиМТ, в том числе с вовлечением кости, имплантированного сустава); цефтаролин (инфекция КиМТ, в том числе с бактериемией; пневмония); телаванцин (инфекция КиМТ, нозокомиальная пневмония); тедизолид (инфекция КиМТ).

<sup>7</sup>Цафтазидим, цефепим.

<sup>8</sup>Ципрофлоксацин, левифлоксацин.

<sup>9</sup>Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами; высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении; поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

**Приложение 4. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза**



<sup>1</sup>При наличии факторов риска MRSA<sup>1</sup> или *E. faecium*<sup>5</sup> добавить линезолид или ванкомицин<sup>2,6</sup> к любой терапии (кроме тигециклина).  
<sup>2</sup>При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий<sup>7</sup> проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, тигециклином и полимиксином В (или амикацином).  
<sup>3</sup>Препарат не зарегистрирован в РФ (ожидаемая регистрация в 2018 г.).

Примечание. ПИП/ТАЗО – пиперацillin/тазобактам.

<sup>1</sup>Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении; назальная колонизация MRSA; лечение фторхинолонами; в/в наркоманы; наличие трофических язв или пролежней; длительное стояние внутрисосудистого катетера.

<sup>2</sup>Ванкомицин клинически неэффективен против MRSA со сниженной чувствительностью к антибиотику – МПК>1 мкг/мл.

<sup>3</sup>Цафтазидим, цефепим.

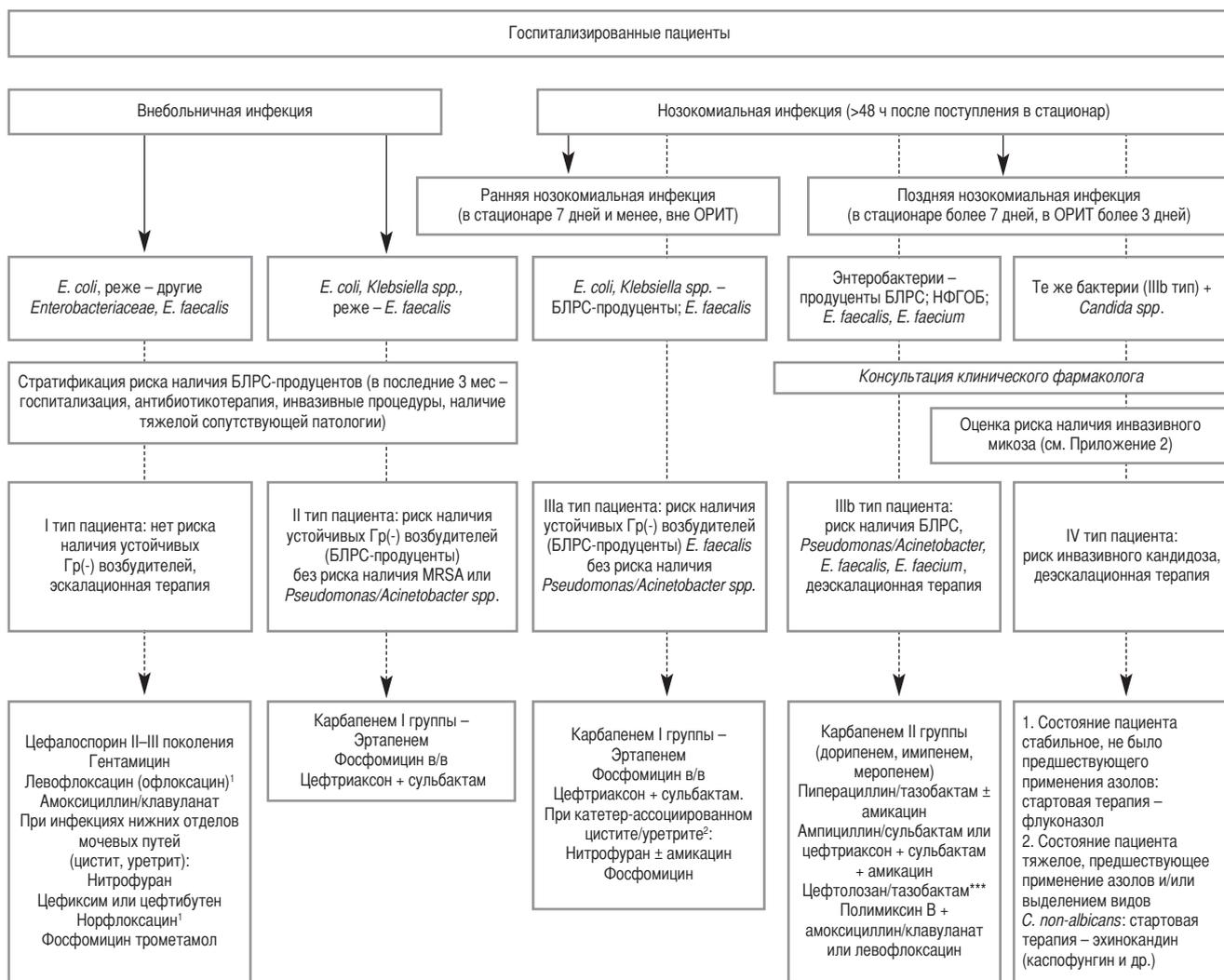
<sup>4</sup>Левифлоксацин, цiproфлоксацин.

<sup>5</sup>Факторы риска *E. faecium*: предшествующее применение цефалоспоринов, релапаротомии, внутрибрюшные абсцессы.

<sup>6</sup>Распространенность ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) в России не изучена, следует учитывать факторы риска VRE (предшествующее применение ванкомицина, онкогематологический пациент или пациент после трансплантации органа, длительное нахождение в ОРИТ), при наличии любого из факторов риска VRE следует предпочесть линезолид.

<sup>7</sup>Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении, поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

**Приложение 5. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза**



<sup>1</sup>При наличии факторов риска *E. faecium*<sup>3</sup> добавить ванкомицин<sup>4</sup>.

<sup>2</sup>При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий<sup>5</sup> проводить комбинированную терапию карбапенемом II группы в максимальной дозе, полимиксином В (или тигециклином) и фосфомицином в/в<sup>6</sup> (или амикацином).

<sup>3</sup>Препарат не зарегистрирован в РФ (ожидаемая регистрация в 2018 г.).

<sup>1</sup>Фторхинолоны можно применять в регионах РФ, в которых имеются данные, что устойчивость уропатогенной *E. coli* не превышает 20% (по данным эпидемиологических исследований, устойчивость уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам в разных регионах России различается в диапазоне от 10 до 25%).

<sup>2</sup>Антибиотики показаны только при наличии симптомов инфекции, рекомендована замена катетера; при появлении синдрома системной воспалительной реакции – парентеральная антибактериальная терапия.

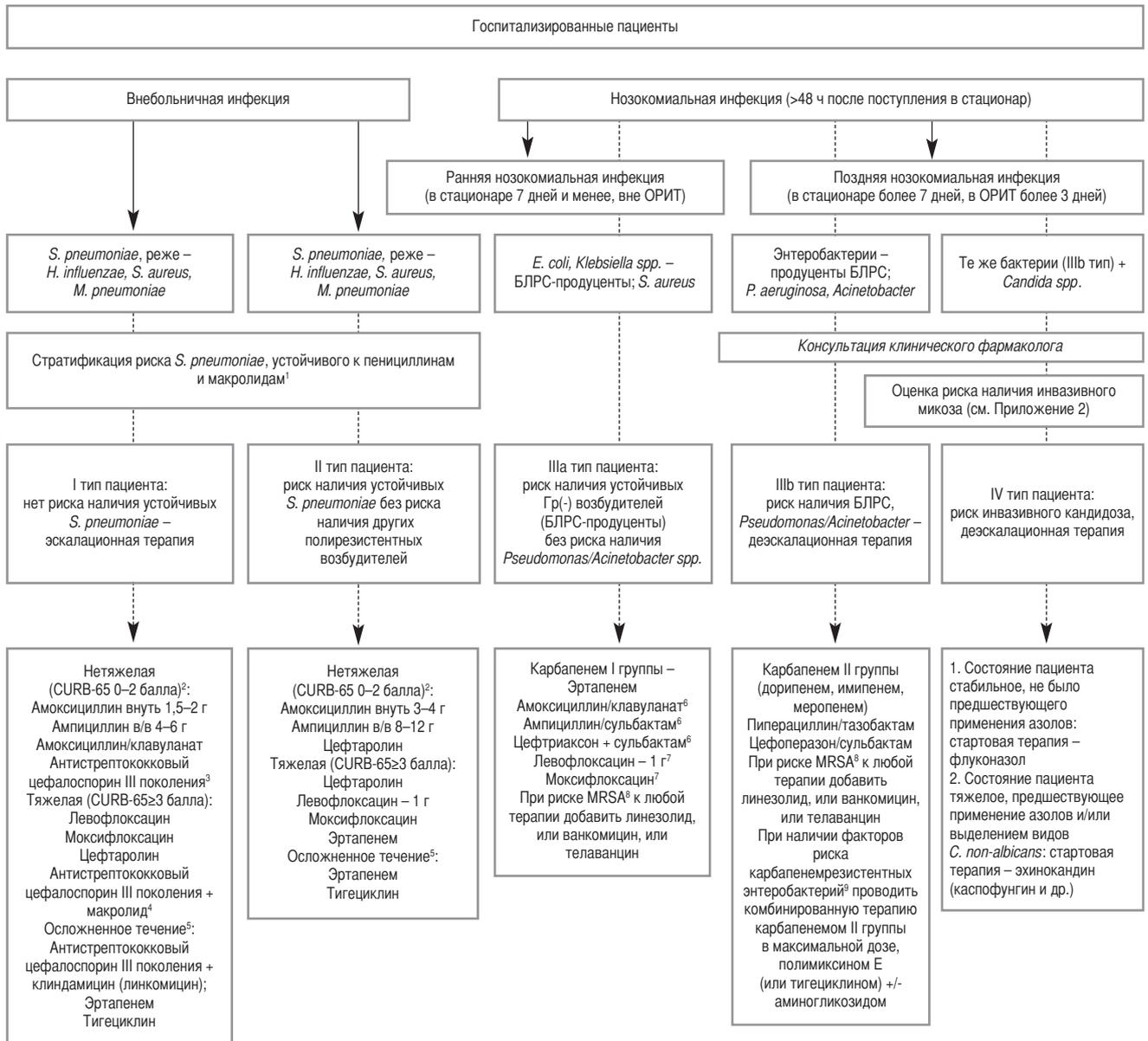
<sup>3</sup>Предшествующее применение цефалоспоринов, длительное стояние мочевого катетера.

<sup>4</sup>Распространенность VRE в России не изучена, следует учитывать факторы риска VRE (предшествующее применение ванкомицина, онкогематологический пациент или пациент после трансплантации органа, длительное нахождение в ОРИТ), при наличии любого из факторов риска VRE или выделения VRE следует назначить линезолид (надо учитывать, что в инструкции по медицинскому применению линезолида не указана инфекция мочевыводящих путей).

<sup>5</sup>Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении, поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.

<sup>6</sup>Режим дозирования в/в фосфомицина при лечении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными Грам(-) бактериями не изучен, имеются сообщения об эффективности фосфомицина в суточной дозе 10–16 г и в комбинации с другими антибиотиками.

**Приложение 6. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с пневмонией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза**



<sup>1</sup>Факторы риска полирезистентного *S. pneumoniae*: в течение предшествующих 3 мес – прием антибиотиков, госпитализация, инвазивные процедуры; наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих дошкольные учреждения длительного пребывания.

<sup>2</sup>CURB-65: нарушение сознания; повышение азота мочевины или креатинина; частота дыхания более 30 в минуту или SaO<sub>2</sub><90%; артериальное давление ниже 90/60 мм рт. ст.; возраст старше 65 лет (наличие каждого признака + 1 балл).

<sup>3</sup>Цефотаксим, цефтриаксон.

<sup>4</sup>Следует учитывать широкое распространение в РФ макролидорезистентных пневмококков, в ряде регионов (Санкт-Петербург, Москва и др.) устойчивость превышает 25%.

<sup>5</sup>Деструкция, абсцесс, эмпиема (риск *S. aureus*, *K. pneumoniae*).

<sup>6</sup>При инфекции, вызванной БЛРС-продуцентами, эффективность ингибиторозащитенных бета-лактамов ниже по сравнению с карбапенемами.

<sup>7</sup>БЛРС-продуценты могут быть устойчивыми к фторхинолонам.

<sup>8</sup>Высокий уровень MRSA в отделении, назальная колонизация MRSA, лечение фторхинолонами, в/в наркоманы, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние внутрисосудистого катетера.

<sup>9</sup>Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень карбапенемпродуцирующих энтеробактерий в отделении, поездка в регион с высоким уровнем карбапенемпродуцирующих энтеробактерий.



## Литература/References

- Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. М.: Боргес, 2012. [www.antimicrob.net/Strategia\\_i\\_taktika\\_primeneniia\\_antimikrobnnykh\\_sredstv\\_v\\_lechebnykh\\_uchrezhdeniakh\\_Rossii](http://www.antimicrob.net/Strategia_i_taktika_primeneniia_antimikrobnnykh_sredstv_v_lechebnykh_uchrezhdeniakh_Rossii): Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. V.S.Savel'eva, B.R.Gel'fanda, S.V.Iakovleva. M.: Borges, 2012. [www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net) [in Russian]
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Литтерра, 2015; с. 421–36. / Iakovlev S.V., Suvorova M.P., Eliseeva E.V. Strategicheskie i takticheskie voprosy ratsional'nogo primeneniia antibakterial'nykh preparatov v stacionare. V kn.: Ratsional'naia antimikrobaia farmakoterapiia: rukovodstvo dlia praktikuushchikh vrachei. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Litterra, 2015; s. 421–36. [in Russian]
- Christiansen KJ et al. In vitro activity of doripenem and other carbapenems against contemporary Gram-negative pathogens isolated from hospitalised patients in the Asia-Pacific region: results of the COMPACT Asia-Pacific Study. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 (6): 501–6.
- Gales AC et al. Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian study. *Braz J Infect* 2011; 15 (6).
- Fukuda S et al. The annual changes in antimicrobial susceptibility test results of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the Kinki district. *Jpn J Antibiot* 2016 Apr; 69 (2): 101–10.
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др., члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (5–6): 32–42. / Iakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. i dr., chleny issledovatel'skoi gruppy ERGINI. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsii v lechebnykh uchrezhdeniakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioterapiia. 2016; 61 (5–6): 32–42. [in Russian]
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Пре100принт, 2014. [www.antimicrob.net/Strategia\\_i\\_taktika\\_ratsional'nogo\\_primeneniia\\_antimikrobnnykh\\_sredstv\\_v\\_ambulatornoi\\_praktike](http://www.antimicrob.net/Strategia_i_taktika_ratsional'nogo_primeneniia_antimikrobnnykh_sredstv_v_ambulatornoi_praktike). Rossiiskie prakticheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Iakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafal'skogo, T.V.Spichak. M.: Pre100print, 2014. [www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net) [in Russian]
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77.
- Shlaes DM, Gerding DN, John JF et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584–99.
- Drew RH. Antimicrobial Stewardship Programs: How to Start and Steer a Successful Program. *J Manag Care Pharm* 2009; 15 (Suppl. 2): S18–S23.
- Pollack LA, Srinivasan A. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs From the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S97–100.
- Nagel JL, Stevenson JG, Eiland EH 3rd, Kaye KS. Demonstrating the Value of Antimicrobial Stewardship Programs to Hospital Administrators. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S146–53.
- DePestel DD, Eiland EH 3rd, Lusardi K et al. Assessing Appropriateness of Antimicrobial Therapy: In the Eye of the Interpreter. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S154–61.
- Bumpass JB, McDanel PM, DePestel DD et al. Outcomes and Metrics for Antimicrobial Stewardship: Survey of Physicians and Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (S3): S108–11.
- Яковлев С.В. Необходимость внедрения в ЛПУ программ сдерживания антибиотикорезистентности. Здоровье нации. 2013; 3 (26): 22–4. / Iakovlev S.V. Neobkhodimost' vnedreniia v LPU program sderzhivaniia antibiotikorezistentnosti. Zdorov'e natsii. 2013; 3 (26): 22–4. [in Russian]
- Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? Антибиотики и химиотерапия 2010; 55 (1–2): 50–8. / Iakovlev S.V., Protsenko D.N., Shakhova T.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' v stacionare: kontroliruem li my situatsiu? Antibiotiki i khimioterapiia 2010; 55 (1–2): 50–8. [in Russian]
- Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов. Владивосток: Дальнаука, 2010. / Eliseeva E.V., Gainullina Iu.I., Gel'tser B.I. Upravlenie kachestvom v sfere primeneniia antibakterial'nykh preparatov. Vladivostok: Dal'nauka, 2010. [in Russian]
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. №1022н, г. Москва, «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология». / Prikaz Ministerstva zdorooxraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii (Minzdravsoctsvitiia Rossii) ot 22 noiabria 2010 g. №1022n, g. Moskva, "Ob utverzhenii Poriadka okazaniia meditsinskoj pomoshchi naseleniu po profilu "Klinicheskaia farmakologiya". [in Russian]
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115 (2): 462–74.
- Iregui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122 (1): 262–8.
- Яковлев С, Gelfand B, Protsenko D. Ventilator-associated pneumonia in patients with trauma: risk factors concerning mortality [abstract P1603]. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow, May 10–13, 2003. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (6).
- Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Гельфанд Б.Р. и др. Протокол антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии при проведении искусственной вентиляции легких: эффективность внедрения. Инфекции и антимикробная терапия. 2005; 7 (2): 15–20. / Protsenko D.N., Iaroshetskii A.I., Gel'fand B.R. i dr. Protokol antibakterial'noi terapii nozokomial'noi pnevmonii pri provedenii iskusstvennoi ventilatsii legkikh: effektivnost' vnedreniia. Infektsii i antimikrobaia terapiia. 2005; 7 (2): 15–20. [in Russian]
- Owens RC, Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 896–908.
- Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 646–51.
- Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr et al. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1689–94.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB et al. Extended-spectrum b-lactamase – producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162–71.
- Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003; 53: 39–45.
- Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 4558.
- Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 149–54.
- DiNubile MF et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 443–9.
- Cao B, Wang H, San H et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Inf* 2004; 57 (2): 112–8.
- Goldstein E, Citron DM, Peraino V et al. Introduction of Ertapenem into a Hospital Formulary: Effect on Antimicrobial Usage and Improved In Vitro Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother* 2009; 53 (12): 5122–26.
- Goldstein E, Periano V, Hammer-Reig L et al. Carbapenem stewardship: sustained, improved imipenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* correlated with eight-years of increased ertapenem usage.
- Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 11–5.
- Petros A, Psathas, Stability of Doripenem in Vitro in Representative Infusion Solutions and Infusion Bags. *Clinical Therapeutics* 2008; 30 (11).
- Crandon JL, Sutherland C, Nicolau DP. Stability of doripenem in polyvinyl chloride bags and elastomeric pumps. *Am J Health-Syst Pharm* 2010; 67 (15).
- Keel RA, Sutherland CA, Crandon JL, Nicolau DP. Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37 (2): 184–5.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antimicrobial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–12.
- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706–15.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195–283.
- Яковлев С.В. Высокотехнологичная периоперационная антибиотикопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track. Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. 2016; 12 (1): 43–8. / Iakovlev S.V. Vysokotekhnologichnaia perioperatsionnaia antibiotikoprofilaktika v kontekste khirurgicheskoi kontsept-

- sii Fast Track. Doktor.ru. Anesteziologija i reanimatologija. Med. reabilitatsia. 2016; 12 (1): 43–8. [in Russian]
42. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161–8.
  43. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.О.Жукова, А.Б.Земляного, С.В.Яковлева. М.: Боргес, 2009. / *Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii*. Pod red. B.R.Gelfanda, A.O.Zhukova, A.B.Zemlianogo, S.V.Iakovleva. M.: Borges, 2009. [in Russian]
  44. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl. 1): S51–61.
  45. Hagel S, Scheuerlein H. Perioperative antibiotic prophylaxis and antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 310–6.
  46. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmelli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916–21.
  47. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. *Am J Surg* 2013; 206: 8–15.
  48. Carignan A, Allard C, Pepin J et al. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1838–43.
  49. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н.Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. / Pokrovskii V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. i dr. Natsional'naya kontseptsia profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi, i informatsionnyi material po ee polozheniyam. N.Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2012. [in Russian]
  50. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2016; 57 (4): e22–e121.
  51. Солодовников В.В., Гайнуллина Ю.И., Елисеева Е.В., Кривелевич В.Я. Современное состояние проблемы и значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008; 9: 3–7. / Solodovnikov V.V., Gainullina Yu.I., Eliseeva E.V., Krivelevich V.Ia. *Sovremennoe sostoianie problemy i znachenie sluzhby klinicheskoi farmakologii v optimizatsii ispol'zovaniia antibakterial'nykh lekarstvennykh sredstv*. Problemy standartizatsii v zdavookhraneni. 2008; 9: 3–7. [in Russian]
  52. Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *BMJ Open* 2011; 1: e000135.
  53. Gross PA, Trish L, Barret RN et al. Quality standart for the treatment of bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 189–92.
  54. SHEA. An approach to the evaluation of quality indicators of the outcome of care in hospitalized patients with a focus in nosocomial infection indicators. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 308–16.
  55. Rodríguez-Baño J, de Cueto M, Retamar P, Gálvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8 (7): 815–29.
  56. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Оприщенко И.В. и др. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2015; 10 (4): 100–3. / Gusarov V.G., Nesterova E.E., Oprishchenko I.V. i dr. *Klinicheskie i farmakoeconomicheskie rezul'taty ispol'zovaniia protokola empiricheskoi antimikrobnoi terapii v mnogoprofil'nom statsionare*. Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I.Pirogova. 2015; 10 (4): 100–3. [in Russian]
  57. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Лашенкова Н.Н. и др. Зависимость уровня микробной резистентности от потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре. Клин. патофизиология. 2015; 3: 55–49. / Gusarov V.G., Nesterova E.E., Lashenkova N.N. i dr. *Zavisimost' urovnia mikrobnoi rezistentnosti ot potrebleniia antimikrobnykh preparatov v mnogoprofil'nom statsionare*. Klin. patofiziologija. 2015; 3: 55–49. [in Russian]
  58. NICE quality standard 49. Issued: October 2013. Surgical site infection. [guidance.nice.org.uk/qs49](http://guidance.nice.org.uk/qs49).
  59. Gyssens IC. Quality Measures of Antimicrobial Drug Use. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 9–19.

# Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей

М.Н.Кудыкин

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18  
✉ mady5@yandex.ru

В статье рассмотрены актуальные данные об эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях хронических заболеваний вен нижних конечностей. Проводится сравнительный анализ действия различных флеботропных препаратов для лечения проявлений хронических заболеваний вен и хронической венозной недостаточности, обсуждаются преимущества микронизированной очищенной флавоноидной фракции для терапии всех классов хронических заболеваний вен.

**Ключевые слова:** хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, посттромботический синдром, диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, флеботропная терапия, Флебавен.

**Для цитирования:** Кудыкин М.Н. Современное состояние проблемы хронических заболеваний вен нижних конечностей. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 52–56.

## REVIEW

### Current state of the problem of chronic venous diseases of the lower extremities

М.Н.Кудыкин

Volga Federal Medical Research Center. 603155, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Verkhne-Volzhskaia nab., d. 18  
✉ mady5@yandex.ru

#### Abstract

The paper discusses current data on epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of chronic venous disease of the lower extremities. A comparative analysis of various phlebotropic drugs for the treatment of manifestations of chronic venous disease and chronic venous insufficiency, discusses the benefits of micronized purified flavonoid fraction for the treatment of all classes of chronic venous diseases.

**Key words:** chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, varicose veins, post-thrombotic syndrome, diosmin, micronized purified flavonoid fraction, phlebotropic therapy, Flebaven.

**For citation:** Kudykin M.N. Current state of the problem of chronic venous diseases of the lower extremities. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 52–56.

Последняя четверть века отличается углубленным изучением вопросов патофизиологии и патологической анатомии хронических заболеваний вен (ХЗВ). В многочисленных исследованиях вскрываются глубинные механизмы развития патологических процессов при хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей. Широко внедряются новые клинические подходы, обеспечивающие патогенетическое лечение этой патологии. Большое внимание уделяется изучению эпидемиологии ХЗВ.

Под термином ХЗВ в настоящее время понимается комплекс патологических состояний, при котором в силу разных причин происходит нарушение оттока венозной крови из нижних конечностей, что создает условия для формирования дисбаланса между притекающим к конечности объемом артериальной крови и венозным возвратом. Именно такое несоответствие является ХВН и может проявляться рядом различных симптомов и синдромов, среди которых принято выделять четыре синдрома: отечный, варикозный, болевой и синдром трофических нарушений кожи голеней (венозная экзема, гиперпигментация кожи в области лодыжек, белая атрофия кожи, липодерматосклероз и фиброз подкожно-жировой клетчатки) [1].

Среди наиболее изученных механизмов возникновения и прогрессирования ХЗВ наиболее важное место занимает воспаление, которое реализуется через сложный каскад патологических реакций в венозной стенке [2, 3].

В настоящее время практически повсеместно в клинической практике флебологов используется классификация ХЗВ, построенная на основании клинических, этиологических, анатомических и патофизиологических критериев.

В соответствии с таким обобщающим подходом все ХЗВ объединяют в международную классификацию CEAP. С использованием этой классификации не только строится повседневная практика врача-клинициста, но и организируются и проводятся международные эпидемиологические исследования, происходит разработка национальных стандартов лечения и практических рекомендаций.

Всего различают 7 клинических классов, последовательно отражающих утяжеление проявлений симптомов ХЗВ, – от C0 до C6. При этом внешние проявления венозной патологии, определяющие клинический класс, могут сопровождаться разными жалобами (S) или протекать без симптомов (A). Симптомы и жалобы, описываемые пациентами с ХЗВ, разнообразны и включают в себя: ноющую боль, чувство тяжести, ощущение отека, судороги, зуд кожи, покалывание и повышенную усталость нижних конечностей. Выраженность симптомов и их частота возрастают по мере увеличения клинического класса по CEAP (табл. 1).

Нозологическая форма ХЗВ включает все клинические классы (от C0s до C6), сопровождающиеся субъективными и объективными признаками поражения венозного русла [4].

В нашем мире, обществе развитых стран, распространенность ХЗВ давно превысила эпидемиологический предел.

Крупные международные эпидемиологические исследования показывают, что признаки ХЗВ отсутствуют лишь у 16,4% людей среднего возраста – 50,6±16,9 года. При этом начальные формы ХЗВ (C0s–C2) обнаруживают у 58%, развернутые формы ХВН – у 23% населения [5].

Такое чрезвычайное распространение ХЗВ оказывает влияние не только на индивидуальное восприятие собственного здоровья конкретным человеком, но и на состоя-

ние здоровья общества в целом. Но наибольшие последствия для социума связаны с прогрессирующим характером течения ХЗВ и развитием осложнений, особенно трофических язв венозной этиологии (ТЯВЭ).

Установлено, что в среднем 20% ТЯВЭ не заживает в течение 2 лет, а 66% больных отмечают регулярные рецидивы на протяжении 5 лет и более. Длительное лечение, затратное как по времени, так и по материальным ресурсам, приводит к потере 2 млн рабочих дней и стоит примерно 3 млрд дол. США ежегодно. Даже очень высокий уровень оказания медицинской помощи населению европейских стран и США не привел к снижению общего числа пациентов с ТЯВЭ. Число больных с открытыми трофическими язвами составляет 2–3% от общей популяции и не имеет тенденции к снижению, что связывают со значительным увеличением продолжительности жизни в этих странах [3].

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что существование ХЗВ приводит к значительному снижению качества жизни. Это связано прежде всего с болевым синдромом и ограничением физической активности [6].

Несмотря на широкое разнообразие клинических проявлений ХЗВ, все они имеют общее патофизиологическое начало, связанное с извращением венозного кровотока, развитием венозного застоя и венозной гипертензии. Чаще всего нарушение венозного кровотока обусловлено развитием патологического рефлюкса крови через несостоятельный клапанный аппарат, несколько реже патологический венозный кровоток может быть следствием окклюзии вен или нарушения нормальной работы мышечно-венозной помпы, например в результате ожирения, иммобилизации или ограничения движений в голеностопном суставе. Рефлюкс крови может быть обнаружен как в поверхностных и глубоких венах, так и в обеих венозных системах одновременно.

В ходе инициации, формирования и манифестации ХЗВ происходят многочисленные события, которые реализуются на ультраструктурном, молекулярном и клеточном уровнях. Условно их можно разделить на два больших направления: изменение венозного кровотока и развитие хронического воспаления в венозной стенке и паравазальном пространстве. Традиционно выбор стратегии лечения базируется на улучшении венозного кровотока путем уменьшения или прекращения патологического рефлюкса крови. Для этого могут быть использованы средства компрессионной терапии (бандажи, специализированный медицинский компрессионный трикотаж) или различные варианты хирургического вмешательства. Компрессия улучшает венозный и лимфатический отток, снижает отек паравазальных тканей, уменьшает выраженность трофических нарушений, в частности гиперпигментацию и липодерматосклероз, способствует заживлению венозных язв, а также достоверно улучшает качество жизни больных с ХЗВ. Кроме того, ее применение позволяет в кратчайшие сроки улучшить венозное кровообращение и микроциркуляцию, снизив тем самым степень возбуждения интравенозных и паравазальных ноцицепторов.

Патогенетические особенности венозной боли, где основным индуктором выступает ее застой, определяет основное направление лечебных воздействий на улучшение региональной венозной гемодинамики. Для этого рекомендуют оптимизировать физическую активность за счет как специальной физкультуры, так и механических активаторов венозного кровообращения – пневмокомпрессии или электромиостимуляции. Хирургическое вмешательство направлено на устранение патологических рефлюксов крови, а также удаление или критическое видоизменение варикозных вен, выступающих в качестве резервуаров «балластной» крови, перегружающей работу мышечно-венозной помпы. Оперативное лечение с использованием современ-

Клинический раздел «С» (описание внешних признаков болезни и субъективных жалоб)	Этиологический раздел «Е» (причина заболевания)	Анатомический раздел «А» (локализация патологического процесса)	Патофизиологический раздел «Р» (характер нарушения венозного оттока)
С0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ С1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены С2 – варикозно измененные подкожные вены С3 – отек С4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: а – гиперпигментация и/или варикозная экзема б – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи С5 – зажившая венозная язва С6 – открытая (активная) венозная язва С – наличие субъективных веноспецифических жалоб А – их отсутствие	Ес – врожденное заболевание Ер – первичное заболевание Еs – вторичное заболевание с известной причиной Еп – не удается установить этиологический фактор	Аs – поверхностные вены Аp – перфорантные вены Ад – глубокие вены Ап – не удается выявить изменения в венозной системе	Рr – рефлюкс Ро – окклюзия Рr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии Рп – не удается выявить изменения в венозной системе

Эффект	ФЛП
Противоотечный и капилляропротективный	Все ФЛП, в том числе МОФФ
Анальгетический (венозная боль)	МОФФ, экстракт красных листьев винограда
Венотонизирующий	Все ФЛП, в том числе МОФФ
Лимфотропный	МОФФ, экстракт иглицы
Реологический	МОФФ, троксерутин, рутин
Профибринолитический	МОФФ, троксерутин
Противовоспалительный	МОФФ, экстракт гинкго двулопастного
Подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии	МОФФ
Протекция венозных клапанов	МОФФ
Протекция венозной стенки	
• ингибирование лизосомальных ферментов	МОФФ, олигомеры
• стабилизация коллагена	МОФФ, олигомеры
• подавление активности свободных радикалов	МОФФ, экстракт гинкго двулопастного
• нормализация ПГЕ <sub>2</sub>	МОФФ, экстракт гинкго двулопастного
• улучшение циркуляции в vasavosorum	МОФФ, ГЭР
Примечание. ГЭР – гидроксипроксиэтилрутозида.	

ных минимально инвазивных технологий позволяет значительно улучшать венозный отток.

Современное представление о патофизиологии венозного расстройства базируется на основополагающей роли лейкоцитарно-эндотелиальной реакции с последующим воспалением венозной стенки. Именно на коррекции этих изменений основывается действие системной фармакологической терапии ХЗВ и связанной с ними ХВН.

В связи с этим большой интерес представляют фармакологические препараты, нормализующие функцию эндотелия. Ранее ряд исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал возможность подавления лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и других компонентов веноспецифического воспаления с помощью ряда лекарственных препаратов (гепарин, ацетилсалициловая кислота, биофлавоноиды и др.). Очевидно, что раннее начало фармакотерапии до запуска процесса патоморфологической перестройки стенки вены и ее клапанов позволит снизить число пациентов с тяжелыми формами ХЗВ [7].

Одной из базисных групп препаратов для лечения ХВН являются флеботропные препараты, основной механизм

действия которых заключается в нормализации структуры и функции сосудов венозного русла, реализуемых на уровне микроциркуляции и молекулярном уровне.

В настоящее время назначение флеботропных лекарственных препаратов (ФЛП) большинство авторов и национальных клинических руководств, в том числе и Российский национальный согласительный документ по лечению и профилактике ХЗВ, рассматривают в качестве первоочередных [8–17].

На сегодняшний день единственным препаратом, для которого *in vitro* и *in vivo* был доказан эффект подавления лейкоцитарно-эндотелиальной реакции, протекции венозных клапанов и нормализации простагландина (ПГ) Е<sub>2</sub>, выступает микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) [18].

Так, в масштабном международном исследовании RELIEF на большом клиническом материале (3132 пациента) с использованием специализированного опросника (CIVIQ) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) было продемонстрировано достоверное снижение венозной боли у пациентов с органическим (клапанная недостаточ-

Таблица 3. Эффективность ФЛП в отношении различных симптомов и синдромов, связанных с ХЗВ [17].

Класс заболевания	ФЛП	Длительность лечения, мес	Уровень доказанности эффективности
C0–2; веноспецифические симптомы	Все ФЛП, в том числе МОФФ	2–3	A–C
C0–2; венозная боль	1-й выбор: МОФФ 2-й выбор: экстракт красных листьев винограда (доказательная база недостаточна)	Не менее 3	A, B
C3; хронический венозный отек	1-й выбор: МОФФ 2-й выбор: ГЭР экстракт иглицы	Не менее 3	A, B
C4–6	МОФФ	Не менее 6	A–C

ность) и функциональным (флебопатия) поражением венозной системы нижних конечностей [19].

Недавнее большое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было проведено для оценки эффектов лечения ХВН. Одним из критериев оценки была степень выраженности болевого синдрома по ВАШ и опроснику качества жизни (CIVIQ-20). В исследовании были включены 1137 пациентов с C3 или C4 клиническим классом по классификации CEAP. Часть рандомизированных пациентов получали МОФФ, в контрольной группе проводилось сравнение с плацебо. В группе, где в лечении назначалась МОФФ, степень выраженности боли была статистически значимо меньше, чем в группе плацебо, через 4 мес терапии (различия между группами – -0,5 см;  $p=0,031$ ), что позволило сделать авторам вывод: в результате 4-месячного лечения с МОФФ значительно снижаются боль в ногах, тяжесть и улучшается качество жизни по сравнению с плацебо, и препарат хорошо переносится [20].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 592 пациентов (C3–C4a классификации CEAP), у которых в качестве ведущего симптома выступала венозная боль, с исходным уровнем более 4 см по ВАШ. Пациенты основной группы получали 2 таблетки МОФФ в сутки, в то время как в контрольной группе – 2 таблетки плацебо. Контрольными конечными точками были снижение болевого синдрома не менее чем на 3 см по ВАШ и увеличение качества жизни не менее чем на 20 баллов по шкале CIVIQ. Данных результатов удалось добиться у 24,6% пациентов, получавших МОФФ, и 14,8% – плацебо (относительный риск 1,67) [21].

Богатое научное досье, посвященное результатам клинического применения МОФФ, постоянно пополняется новыми исследовательскими работами с дизайном, свидетельствующим о высоком уровне доказательности полученных авторами данных [22].

В известном метаанализе, включившем пять рандомизированных исследований, было показано, что включение МОФФ в лечебную программу способствует более быстрому заживлению трофических расстройств и достоверно снижает выраженность болевого синдрома [23].

Эффективность МОФФ-содержащих препаратов не только находит свое отражение в академических научных исследованиях, но и прямо отражается в приверженности врачей назначению тех или иных препаратов, что выражается в количественном отношении при оценке объема фармацевтического рынка. При его анализе первое место уверенно занимают МОФФ-содержащие препараты [24], что ярко подчеркивает эффективность МОФФ-содержащих препаратов, доверие специалистов и отражает реальную клиническую практику.

МОФФ повышает сократительную способность венозных сосудов, коэффициент их эластичности. Препараты на основе диосмина и гесперидина оказывают выраженное противовоспалительное действие, блокируя синтез ПГЕ<sub>2</sub>, ПГЕ<sub>2a</sub> и тромбксана В<sub>2</sub>, являющихся основными медиато-

рами воспаления. При этом значительно уменьшается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, сочетание МОФФ и гесперидина улучшает лимфатический дренаж [25, 26].

В Российских клинических рекомендациях указано, что ФЛП, в том числе МОФФ, повышают тонус периферических вен и лимфатических сосудов за счет влияния на норадреналинзависимый механизм, а также благодаря препарат-специфическим эффектам (табл. 2). МОФФ оказывают все эффекты, необходимые для терапии ХЗВ [17].

Кроме того, согласно Российским клиническим рекомендациям МОФФ показаны на всех стадиях ХЗВ (табл. 3) [17].

В целом МОФФ и его производные смело можно отнести к наиболее изученным активным веществам, которые используются в клинической практике врача – сосудистого хирурга и флеболога. Научное досье, собранное в отношении МОФФ, насчитывает, по данным общедоступных агрегаторов научных публикаций, таких как PubMed, Elaibragy и других, несколько тысяч источников.

В 2016 г. в российской клинической практике появился препарат Флебавен® 500 мг. Этот препарат содержит в своем составе МОФФ: 90% (450 мг) диосмина и 10% (50 мг) других флавоноидов в пересчете на гесперидин, используемый в терапии ХВН. Флебавен® 500 мг оказывает тонизирующее действие на венозные сосуды. Благодаря ему снижается венозная растяжимость, повышается тонус сосудов, уменьшается застой крови в венах. Помимо этого улучшаются микроциркуляция и отток лимфы, укрепляются капилляры и снижается их проницаемость. При систематическом применении Флебавена уменьшается выраженность проявлений ХВН.

## Заключение

Накопленные современной медицинской наукой данные о патогенезе развития ХЗВ и ассоциированной с ними ХВН диктуют необходимость максимально раннего начала терапии, еще до формирования морфологического субстрата поражения венозной системы. Основой такой терапии могут считаться препараты, содержащие в своем составе МОФФ. Эти препараты зарекомендовали себя как исключительно эффективные в отношении всего комплекса патологических проявлений, характерных для ХВН.

## Литература/References

- Шлякова А.А., Корнева К.Г., Кудыкин М.Н., Перетягин П.В. Особенности микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической венозной недостаточностью. *Терапевт.* 2014; 1: 15–8. / Shliakova A.A., Korneva K.G., Kudykin M.N., Peretiagin P.V. Osobennosti mikrotsirkulatsii nizhnikh konechnostei u patientsov s sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s khronicheskoi vnoznoi nedostatocnost'iu. *Terapevt.* 2014; 1: 15–8. [in Russian]
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Coleridge-Smith PD. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355 (3): 488–96.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33 (2): 87–208.
- Allegra C, Antignani P-L, Bergan JJ et al. The "C" of CEAP: Suggested definitions and refinements: An international Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003; 37 (1): 129–31.

5. Rabe E, Guex J-J, Puskas A et al. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31 (2): 105–15.
6. Eklof B, Perrin M, Delis KT et al. Up-date terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498–501.
7. Богачев В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Фармацевтический вестн.* 2006; 10 (2): 54–9. / Bogachev V.Iu. Sovremennaiia farmakoterapiia khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti nizhnikh konechnostei. *Farmatsevticheskii vestn.* 2006; 10 (2): 54–9 [in Russian]
8. Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW. *Venous Disease. Epidemiology, Management and Delivery of Care.* Springer 1999; 278.
9. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology* 2003; 81: 110–22.
10. Langer RD, Ho E, Deneberg JO et al. Relation-ship between symptoms and venous disease. *Arch Int Med* 2005; 165: 1420–4.
11. Labropoulos N, Stansby G. *Venous and Lymphatic Diseases.* Taylor & Francis 2006; 559.
12. Schmid-Schonbein GW, Granger DN. *Molecular Basis for Microcirculatory Disorders.* Springer 2003; 640.
13. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs Guidelines According to Scientific Evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1–59.
14. Ramelet A-A, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. *Phlebology*, 5-th ed. Elsevier Masson 2008: 565.
15. Davies AH. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015. pii: S1078-5884(15)00699-1. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.09.024
16. *Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins.* National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2013.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2013; 2: 6–47. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zabolevanii ven. *Flebologiya.* 2013; 2: 6–47. [in Russian]
18. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3 (1): 1–9.
19. Jantet G. RELIEF Study Group. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53: 245–6.
20. Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol* 2015; 34 (5): 428–36.
21. Pitsch F. Assessment of treatment efficacy on venous symptoms: the example of Detralex. *Phlebo-lymphology* 2008; 15: 137–42.
22. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology* 2014; 29 (7): 454–60. DOI: 10.1177/0268355513489550
23. Colerige-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198–208.
24. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Мед. альманах.* 2015; 4 (39): 205–9. / Chesnokova N.N., Kononova S.V., Zaporozhskaia L.I., Kudykin M.N. Issledovanie segmenta regional'nogo rynka lekarstvennykh preparatov dlia lecheniia i profilaktiki varikoznoi bolezni nizhnikh konechnostei. *Med. al'manakh.* 2015; 4 (39): 205–9. [in Russian]
25. Colerige-Smith P. From Skin Disorders to Venous Leg Ulcers: Pathophysiology and Efficacy of Daflon 500 mg in Ulcer Healing. *Angiology* 2003; 54 (Suppl. 1): 45–50.
26. *Handbook of venous disorders.* 7-nd ed. Guidelines Am Venous Forum 2017; 557.

**Сведения об авторе**

Кудыкин Максим Николаевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ ФМИЦ, вице-президент Ассоциации флебологов России. E-mail: mady5@yandex.ru

# Современные представления о патогенезе, формах и лечении геморроя

В.Л.Ривкин

ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии». 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 62

✉ rivkin@celt.ru

Геморрой – одно из самых распространенных заболеваний человека. В настоящее время уточнены важные детали патогенеза болезни, позволяющие объяснить артериальные кровотечения из геморроидальных вен и узлов. В лечение геморроя внедрены амбулаторные методики – склеротерапия и перевязка внутренних узлов эластическими кольцами. Эти методы вкпе с современными местными лекарственными препаратами (Релиф® ПРО) резко снижают необходимость радикальной хирургии геморроя.

**Ключевые слова:** кавернозные вены прямой кишки, запоры, склеротерапия, амбулаторное лигирование узлов, радикальная геморроидэктомия, свечи и мазь Релиф.

**Для цитирования:** Ривкин В.Л. Современные представления о патогенезе, формах и лечении геморроя. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 57–61.

## ORIGINAL RESEARCH

### Modern views on the pathogenesis, treatment and types of hemorrhoids

V.L.Rivkin

The Center of Endosurgery and Lithotripsy. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 62

✉ rivkin@celt.ru

#### Abstract

Hemorrhoids are the most common human diseases. Nowadays, we know the important details of the pathogenesis of the disease to explain arterial bleeding from hemorrhoids. In the treatment of hemorrhoids we use ambulatory procedure such as sclerotherapy and elastic ring ligation of internal hemorrhoids. These methods combined with modern local drugs (such as Relief®) reduce the need for radical hemorrhoidectomy.

**Key words:** cavernous veins of the rectum, constipation, sclerotherapy, ligation of hemorrhoids in ambulatory care, radical hemorrhoidectomy, Relief suppositories and ointment.

**For citation:** Rivkin V.L. Modern views on the pathogenesis, treatment and types of hemorrhoids. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 57–61.

По разным данным, геморроем страдают около 10% взрослых людей, он составляет более 40% всей ано-ректальной патологии и является причиной многих других болезней прямой кишки или сопутствует им. Название «геморрой» (от греч. hemo – кровь и rrhoē – течь, вытекать) связано с самым частым, но отнюдь не единственным симптомом болезни – ректальным кровотечением во время дефекации, а из других симптомов очень часты боли при стуле, выпадение и ущемление геморроидальных узлов (острый геморрой), а также хронические запоры, связь которых с геморроем очевидна, но ясна не до конца.

Из многочисленных теорий возникновения геморроя наиболее обоснована и анатомически подтверждена патология особых, так называемых кавернозных вен прямой кишки. А.В.Старков еще в 1912 г. впервые обнаружил в венозных геморроидальных сосудах кровяные «озерца», связанные с регионарными артериальными сосудами. Через 50 лет, не упоминая об этой работе, J.Staubesand и F.Stelzner описали своеобразные сосудистые образования (тельца) в каудальной части прямой кишки (corpus cavernosum recti) – клубочки своеобразных вен, тесно связанные с основными 3 ответвлениями верхней прямокишечной артерии, и предположили их ведущую роль в формировании будущих геморроидальных узлов. Дальнейшие исследования проведены Л.Л.Капуллером, который показал, что эти тельца являются особыми сосудами, кавернозными венами, имеющими внутривенные («улитковые») анастомозы с артериальными сосудами прямой кишки. Стали понятны артериальные кровотечения из геморроидальных вен (их артериальный характер подтвержден высоким содержанием в этой крови кислорода). Отток крови по венам из таких скоплений затруднен (прямохождение, натуживания при родах и запорах и др.), и постепенно образуются плотные конгломераты – геморроидальные узлы. Было показано, что в более чем 2/3 случаев такие кавер-

нозные скопления формируются в 3 группы, располагающиеся на уровне морганиевых крипт анального канала соответственно 3 концевым ветвям верхней прямокишечной артерии – на 3, 7 и 11 ч по условному циферблату (при положении тела на спине). Эти 3 крупных внутренних геморроидальных узла на левой боковой, правой переднебоковой и правой заднебоковой стенках анального канала являются основной структурой геморроя, а остальные (наружные) узлы в большинстве случаев относятся к одному из этих 3 внутренних. Реже формируются отдельные мелкие узлы, не относящиеся точно к указанным зонам (распыленный тип геморроя).

Клинически различают хронический и острый геморрой. Первый вариант наиболее част, а второй возникает, как правило, на его фоне, хотя изредка может быть самостоятельной патологией. В начальном периоде геморроя, как правило, при запорах, возникают неприятные ощущения и боли в анусе во время и после стула, анальный зуд, а затем во время дефекаций начинаются регулярные небольшие кровотечения, имеющие явно артериальный характер: напряженные капли или алая струйка. Забегая вперед, скажем, что при любых ректальных кровотечениях необходима колоноскопия, чтобы не пропустить вышерасположенные опухоли толстой кишки. Постепенно внутренние геморроидальные узлы увеличиваются, при запорах сдвигаются вниз и начинают выпадать из заднего прохода, сначала нерегулярно, а затем при каждой дефекации. Узлы долгое время вправляются самостоятельно, затем требуют ручного пособия и, наконец, уплотняются (тромбируются) и остаются снаружи, вызывая зуд, увлажнение кожи и ослабление замыкающей функции анального сфинктера, словом, возникает печально известный тягостный синдром, который меняет даже внешний вид (в старых атласах приводилось «лицо геморроидального больного»). На этом фоне время от времени, опять же чаще

всего при запоре, выпавшие узлы могут ущемиться спазмированным (из-за боли) анальным сфинктером, становятся резко болезненными, синюшными, возникает отек перианальных тканей – картина острого геморроя. Обычно в течение 1–2 нед острый приступ купируется местным лечением (разжижение стула, свечи, мази, параректальная новокаиновая блокада), либо, напротив, усугубляется, осложняется острым парапроктитом с переходом в тяжелый гнилостный или анаэробный процесс. Чаще геморроидальный тромбоз ограничен 1 выпавшим узлом, почти безболезненным при пальпации. Таким образом, можно в синдроме острого геморроя выделить 3 клинические формы:

- 1) перианальный геморроидальный тромбоз;
- 2) ущемление выпавших узлов с некрозом разной степени;
- 3) профузное геморроидальное кровотечение (очень редко).

Диагноз геморроя несложен: типичный анамнез, сопутствующие запоры сразу дают представление о болезни, при наружном осмотре определяются мацерация кожи по окружности ануса, следы расчесов и невооруженным глазом видны наружные узлы. При пальцевом ректальном исследовании в случае хронического процесса часто определяется слабость анального жома (что должно подтверждаться сфинктерометрией) или, наоборот, резкий его спазм при остром геморрое. Ректальное исследование часто позволяет установить и локализацию основных внутренних узлов в типичных (см. выше) участках анального канала, их консистенцию и подвижность (степень тромбоза). Обязательна колоноскопия. Это современное исследование позволяет не только идентифицировать геморрой, сколько убедиться в отсутствии других причин кровотечений из прямой кишки. Дифференцировать внутренний геморрой иногда приходится с ворсинчатой опухолью прямой кишки (биопсия), а его известные частые сочетания с анальной трещиной, анальными полипами, парапроктитом усугубляют течение болезни. Лечение острого геморроя, о чем сказано выше, состоит в параректальных новокаиновых блокадах, применении свечей (Релиф® ПРО); необходимы, повторяем, ежедневный осмотр и осторожная пальпация по окружности воспалительного инфильтрата, чтобы не пропустить парапроктит. В течение 7–10 дней воспаления снижается, становятся возможными ректальное пальцевое исследование и колоноскопия и при переходе процесса в хроническую форму (частые рецидивы, выпадение узлов) решается вопрос о дальнейшем лечении.

В квалифицированной специальной литературе геморрой почти всегда упоминается вместе с запорами. Если геморрой без запоров хотя редко, но встречается, то запоров без геморроя практически не бывает, особенно у пожилых больных. Наше собственное обследование было проведено у 100 неотобранных больных с геморроем в возрасте от 21 года до 79 лет (преобладали, как и предполагалось, мужчины – 72 больных). В большинстве это были люди сидячего труда (63%), а у женщин в анамнезе были роды (от 1 до 3). У 46 из 72 мужчин геморрой сочетался с запорами, но больные без запоров, тем не менее, составили значительное число – 38%, у них геморрой возник на фоне нормального регулярного стула (среди женщин таких было 6 из 22). Проведенное исследование, в общем, подтверждает мнение о связи геморроя и запоров, и если первоначальная этиология связана, как говорилось, с патологией кавернозных вен прямой кишки, то развернутая клиника болезни, без сомнения, усугубляется при запорах.

Лечение хронического геморроя начинать следует с консервативных мер, а именно – с борьбы с запорами, для чего необходим прежде всего учет профессии больного. «Компьютерщики», телефонистки, парикмахеры, особенно шоферы – группы повышенного риска. Перевод (хотя

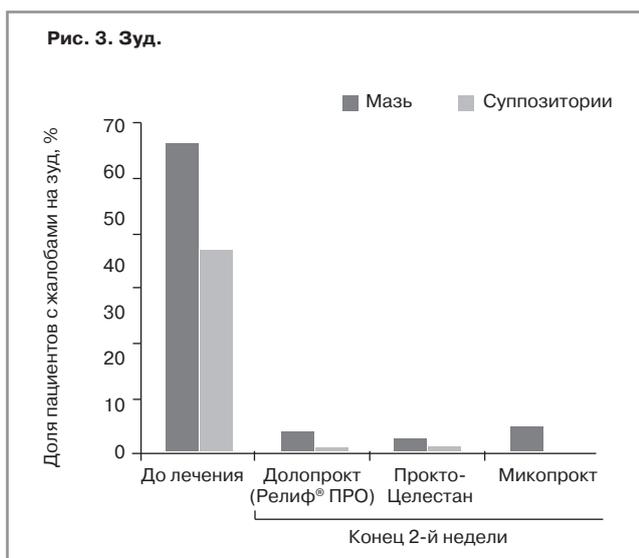
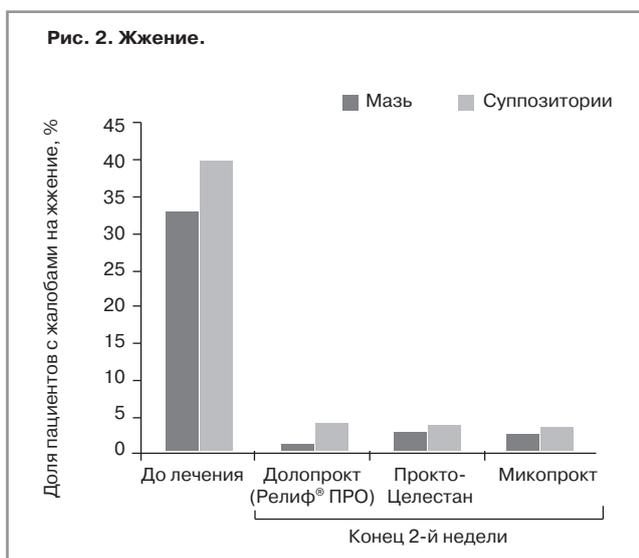
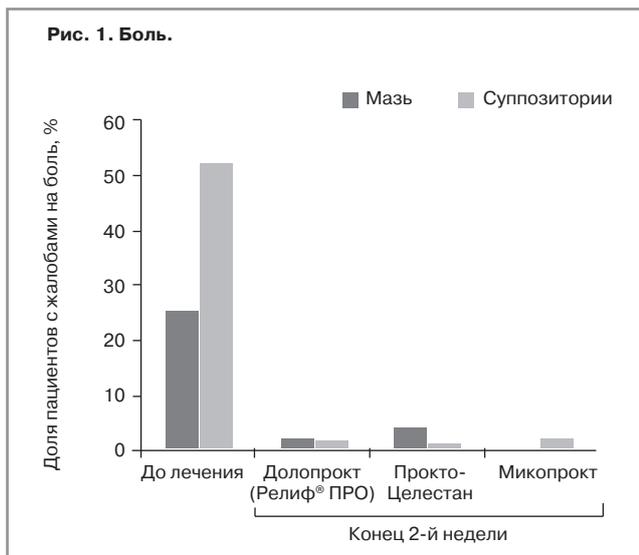
бы временный) на другую работу, развитие на крупных предприятиях залов для спортивных игр, оборудование на дальних автотрассах хороших пунктов питания – все это трудно, но необходимо, это достоверно снижает частоту обострений болезни, при которых приходится освобождать людей от работы, иногда надолго. Консервативное лечение хронического геморроя включает диету, послабление стула, а местно – назначение свечей (одними из лучших препаратов, благодаря широкому выбору различных форм и действующих веществ, на наш взгляд, являются свечи и мазь Релиф®, Релиф® Адванс, Релиф® Ультра). Выпадение невправимых узлов, частые обострения геморроя на фоне хронического процесса, упорные кровотечения являются показаниями к хирургическому лечению. Все больше специалистов-проктологов в последнее время склоняются к тому, что показания к радикальным операциям при геморрое слишком часты и что хороший эффект в очень большом числе случаев может быть достигнут с помощью амбулаторных, так называемых полухирургических методик, широко принятых проктологами-практиками за рубежом.

**Первая** – лигирование узлов эластическими кольцами. В задний проход под местной анестезией через хирургический аноскоп с подсветом в ручке вводят специальный лигатор, с которого на ножку внутреннего узла набрасывают эластическое кольцо (шайбу), передавливающее ножку узла выше зубчатой линии анального канала. Затем верхушку узла освобождают от захватывающего крючка и инструмент извлекают из кишки. Через 3–4 дня передавленная упругим кольцом ножка узла некротизируется, и узел отпадает, а еще через 2–3 дня выделяется и сама шайба. За рубежом проведены тысячи таких манипуляций, как правило, успешных. Наш опыт также показал удовлетворительные результаты у 85,4% больных (прослеженных в течение минимум 3 мес после окончания сеансов лигирования).

**Второй метод** – склеротерапия геморроя при кровотечениях, но не выпадающих внутренних узлов. Через аноскоп идентифицируют ножку внутреннего узла и через шприц с длинной иглой в верхушку узла выше зубчатой линии анального канала, на глубину 1,5–2 см, до ощущения попадания иглы в пустоту вводят склерозирующий раствор (тромбовар, этоксискерол, фенол с персиковым маслом или другой официальный препарат). Кровотечение прекращается, и еще раз повторяем, что любое вмешательство по поводу геморроя может проводиться только после колоноскопии, чтобы не пропустить другой, вышерасположенный источник кровотечения – полип или рак толстой кишки. По опыту проктологического госпиталя Св. Марка (Лондон) в среднем у 1 из 8 больных с ректальными кровотечениями геморрагия была связана не с геморроем, а с более серьезной патологией, чаще всего с опухолью толстой кишки (J.Thompson, R.Leicester, 1985).

Кровотечение во время дефекации как первый симптом геморроя выявляется у 40–50% больных, а вне стула – почти в 10 раз реже. При этом настоящая железодефицитная анемия констатируется очень редко, в 1% случаев. Лучшая из радикальных операций при геморрое – удаление трех главных внутренних узлов по Миллигану и Моргану. Разработанная еще в 1937 г., эта операция применяется с успехом до сих пор с незначительными вариантами. После тщательного и полноценного растяжения ануса (под общим наркозом) идентифицируют локализацию внутренних узлов, которых, как говорилось, чаще всего 3 в определенных вышеназванных местах анального канала. Передавливают тонким зажимом ножку узла, перевязывают и прошивают ее ниже зажима. Затем очерчивают и иссекают снаружи внутрь этот узел до зажима вместе с относящимися к нему наружными узлами. При правильном прошивании ножки кровотечения нет, остается плоская перианальная рана. Также поступают с 2 другими внутренними





узлами, и при классической методике Миллигана–Моргана в конце операции остается открытая треугольная рана («резиновый вентилятор»), рубцевание которой, по мнению авторов, несколько суживает задний проход, предупреждая его временную недостаточность. В модификации Рыжиха в конце этой операции дно 3 перианальных ран ушивают узловыми кетгутум без захвата краев кожи,

что ускоряет заживление. Все 3 узла выражены не всегда, и тогда лигируют и удаляют 1 или 2 наибольших узла. Кроме того, в редких случаях определяются только наружные узлы (рассыпной тип геморроя), и их просто перевязывают, обязательно оставляя между ними достаточно широкие полоски неповрежденной кожи (мостики тканей). Пренебрежение этими деталями ведет к наиболее частому осложнению – стойкой рубцовой стриктуре ануса. Показания к радикальной геморроидэктомии, ранее применявшейся очень широко, на наш взгляд, должны быть сужены. Названные амбулаторные манипуляции резко снижают число больных, нуждающихся в радикальной операции, которая при самых лучших непосредственных результатах не страхует от рецидива болезни.

Из последних амбулаторных способов хирургии геморроя отметим применение аппарата «EnSeal» («Ethicon»). Это биполярный коагулятор с обратной связью, что позволяет измерить импеданс (сопротивление) тканей и оказывает электротермическое воздействие, не превышающее 100°C. Рабочий инструмент представлен в виде щипцов, имеющих биполярные контакты и оснащенных ножом. После сдавливания тканей и нажатия педали включения начинается коагуляция, а по окончании ее сжатием браншей активизируется нож, прорезая коагулированные ткани. Аппарат позволяет коагулировать артерии диаметром до 7 мм без наложения лигатуры. Это устройство помогает более точно идентифицировать и лигировать ножки (основания) тех же 3 внутренних узлов, что и при операции Миллигана–Моргана, которая до сих пор является «золотым стандартом» геморроидэктомии. Повторяем, лечение геморроя, в том числе радикальная операция, может проводиться только после колоноскопии, которая необходима не только больным с геморроем, но всем людям после 50 лет: на сегодня это единственный действенный путь ранней диагностики рака толстой кишки.

### Особенности терапии острого геморроя

Лечение этого синдрома только консервативное: разжижение стула, необходимость проведения обезболивания (новокаиновые блокады или применение местных анестетиков) и противовоспалительного лечения, а также флеботропная терапия; возможно применение препаратов нифедипина. Например, комбинированные свечи и крем Релиф® ПРО показаны при геморрое, в том числе остром, проктите, экземе в области ануса. В состав препарата входит местный анестетик лидокаин, который позволяет уменьшить болевые ощущения и чувство жжения. Местное противовоспалительное лечение возможно при помощи флуокортолона, который также входит в состав комбинированного препарата для лечения острого геморроя Релиф® ПРО. Флуокортолон при воздействии на кожу предупреждает краевое скопление нейтрофилов, приводит к уменьшению лимфокинов и торможению миграции макрофагов, способствуя уменьшению процессов инфильтрации, экссудации и грануляции. Флуокортолон подавляет воспалительные и аллергические реакции кожи и облегчает зуд, жжение и боль; уменьшает дилатацию капилляров, интерстициальный отек и инфильтрацию тканей.

В одном из зарубежных исследований сравнивалась эффективность следующих комбинаций: флуокортолона и лидокаина гидрохлорида – Релиф® ПРО (Долопрокт); бетаметазона валеарат + лидокаина гидрохлорид + фенилэфрина гидрохлорид (Прокто-Целестан); триамцинолона ацетонид + лидокаина гидрохлорид + нистатин (Микропрокт). Результаты оценивались врачами и пациентами по субъективным (боль, жжение, зуд) и объективным (эритема, отек, поверхностные анальные трещины, спазм сфинктера, инфицирование *Candida albicans*) симптомам. Пациенты оценивали симптомы как «тяжелые», «легкие» или «отсутствуют» до начала лечения, во время лечения и по

окончании. Высокие темпы улучшения как субъективных, так и объективных симптомов были выявлены для всех трех препаратов, в том числе для Релифа ПРО (Долопрокт); рис. 1–3. Таким образом, результаты клинических исследований позволяют сделать вывод об эффективности комбинации флукортолона и лидокаина в терапии воспаления и других симптомов острого геморроя. Доказан высокий профиль безопасности этого препарата: количество побочных эффектов, зарегистрированных во время исследований, было минимальным. Среди 1100 пациентов, принявших участие в клинических исследованиях, нежелательные реакции были отмечены менее чем в 3% случаев, преимущественно по типу зуда и жжения [6].

Чтобы предотвратить появление острого парапроктита, необходимо ежедневно осторожно пальпировать окружность ущемленных узлов. Обычно обострение продолжается в течение 1 нед, и если это первое и единственное обострение, то в дальнейшем необходимо контролировать стул и предупреждать запоры. Но если обострение повторное, и геморроидальные узлы увеличены, напряжены и кровоточат – это показание к радикальной операции. Рекомендуется проводить частичную анальную сфинктеротомию, чтобы снять спазм анального сфинктера. Но эта манипуляция может проводиться только по специальным показаниям.

Таким образом, несмотря на множественность клинических проявлений и многофакторность развития острого геморроя, в арсенале врача на сегодняшний день имеется достаточный выбор опций как для проведения эффективной консервативной терапии и/или малоинвазивного лечения, так и для полноценного хирургического вмешательства.

#### Литература/References

1. Старков А.В. Прямая кишка и мышцы, к ней относящиеся. СПб., 1912. / Starkov A.V. Priamaia kishka i myshtsy, k nei odnosyashchiesia. SPb., 1912. [in Russian]
2. Staubesand J, Stelzner I. The corpus cavernosum recti. *Klin Wochenschr* 1960, 38: 1004–12.
3. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Геморрой. М.: Медпрактика, 2003. / Rivkin V.L., Kapuller L.L. Gemorroi. M.: Medpraktika, 2003. [in Russian]
4. Milligan E, Morgan C. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of haemorrhoids. *Lancet* 1937; 2: 1119–21.
5. Томпсон Дж., Лейкестер Р.Дж. Геморрой. В кн.: Колопроктология и тазовое дно. М.: Медицина, 1988; с. 232–56. / Tompson Dzh., Leikester R.Dzh. Gemorroi. V kn: Kolo-proktologija i tazovoe dno. M.: Meditsina, 1988; s. 232–56. [in Russian]
6. Abramowitz L, Weyandt GH, Havlickova B et al. The Diagnosis and Management of Haemorrhoidal Disease from a Global Perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (1): 1–58.

#### Сведения об авторе

Ривкин Владимир Львович – д-р мед. наук, проф., науч. консультант ЗАО ЦЭЛТ, почетный член Международной академии проктологии. E-mail: rivkin@celt.ru

# Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального хронического остеомиелита

А.А.Глухов, А.А.Андреев, Н.А.Малкина✉

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10  
✉nat76620664@mail.ru

Остеомиелит остается сложной проблемой современной хирургии, несмотря на комплексные подходы к его профилактике и лечению, так как число инфекционных осложнений при переломах достигает 12%, а рецидивы заболевания – 30%. В статье представлена экспериментальная работа, целью которой явилось исследование новых подходов к лечению хронического остеомиелита, основанных на применении ультразвуковой обработки и коллагена. Исследование проведено на 210 белых крысах в 5 группах: в 1-й контрольной группе лечение хронического остеомиелита не проводили, во 2-й контрольной группе выполнялась хирургическая санация очага, в 1-й опытной группе применяли хирургическую санацию с ультразвуковой обработкой, во 2-й опытной группе после хирургической санации вносили коллаген, в 3-й опытной группе выполняли ультразвуковую обработку совместно с коллагеном. Разработанный комплексный метод лечения хронического остеомиелита, основанный на применении ультразвуковой обработки и коллагена, к 120-м суткам позволяет нормализовать общее состояние животных, сократить сроки заживления дефектов. Показатели клинического анализа крови нормализуются, наблюдается сбалансированность окислительного стресса, показатели минерального обмена свидетельствуют об активном процессе резорбции костной структуры и в последующем ее остеогенезе. В результате рентгенологического исследования выявлено уменьшение зон остеопороза и остеосклероза, прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствуют секвестры, и дефекты заполняются новообразованной костной тканью. При морфологическом исследовании наблюдаются ускорение синтеза коллагена, образование грануляционной ткани, улучшение микроциркуляции, происходит рассасывание инфильтрации. Морфометрические результаты исследования свидетельствуют о возрастании обособленности кости и предотвращении rarefакции костных структур.

**Ключевые слова:** хронический остеомиелит, ультразвуковая обработка, коллаген.

**Для цитирования:** Глухов А.А., Андреев А.А., Малкина Н.А. Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального хронического остеомиелита. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 62–70.

## ORIGINAL RESEARCH

## Ultrasonic treatment and application of collagen in the treatment of experimental chronic osteomyelitis

A.A.Glukhov, A.A.Andreev, N.A.Malkina✉

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10  
✉nat76620664@mail.ru

### Abstract

Osteomyelitis remains a complex problem of modern surgery, despite complex approaches to its prevention and treatment, the number of infectious complications in fractures reaches 12%, and recurrence of the disease – 30%. The article presents experimental work, the goal, which was the study of new approaches to the treatment of chronic osteomyelitis, based on the use of ultrasound treatment and collagen. The study was carried out on 210 white rats in 5 groups: in the 1st control group, the treatment of chronic osteomyelitis was not performed, in the 2nd control group the surgical sanation of the focus was performed, in the 1st experimental group, surgical sanation with ultrasonic treatment was used, in the 2nd group After the surgical sanation collagen was introduced into the experimental group, in the third test group, ultrasound treatment was performed together with the collagen. The developed complex method of treatment of chronic osteomyelitis, based on the use of ultrasound treatment and collagen, to the 120th day allows to normalize the general condition of animals, to shorten the healing time of defects. The parameters of clinical blood analysis are normalized, the balance of oxidative stress is observed, the indices of mineral metabolism testify to the active process of bone structure resorption and subsequent osteogenesis. As a result of the X-ray study, a decrease in the zones of osteoporosis and osteosclerosis is revealed, clear boundaries of the cortical layer are traced, there are no sequestrants and defects are filled with new bone tissue. Morphological examination accelerates the synthesis of collagen, the formation of granulation tissue, improved microcirculation, there is a resorption of infiltration. Morphometric results of the study indicate an increase in the isolation of bone and prevention of bone structure redistribution.

**Key words:** chronic osteomyelitis, ultrasound treatment, collagen.

**For citation:** Glukhov A.A., Andreev A.A., Malkina N.A. Ultrasonic treatment and application of collagen in the treatment of experimental chronic osteomyelitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 62–70.

## Введение

Актуальность проблемы остеомиелита определяется тяжестью его течения, стойкой нетрудоспособностью и высоким процентом инвалидизации пациентов – до 75%, вероятностью рецидивов заболевания – до 30% [1–3]. Заболеваемость остеомиелитом постоянно растет, что связано с неуклонным увеличением числа различных аварий, неспокойной политической обстановкой в мире, ростом наркозависимых пациентов, заболеваний сахарным диабетом и т.д. [4, 5].

Лечение остеомиелита основано на комплексном подходе, включающем активную хирургическую санацию остеомиелитического очага с применением антибактериальных

препаратов [6, 7]. Но процесс лечения многократно усложняется при наличии антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, чрезмерной аллергии пациентов к противомикробным препаратам [8, 9].

Большую эффективность демонстрируют новые технологии и подходы к лечению заболевания, в том числе направленные на повышение репаративных возможностей кости [10–13], использование естественных, биологически активных агентов [14], применение остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов, отвечающих современным требованиям [15, 16]. Особую актуальность приобретают вопросы разработки новых методов санации остеомиелитической полости, которые будут способствовать

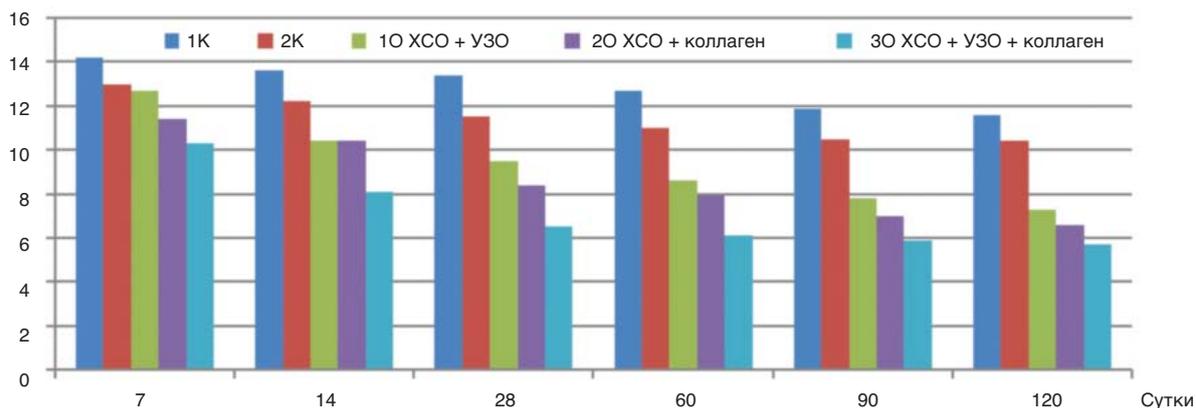
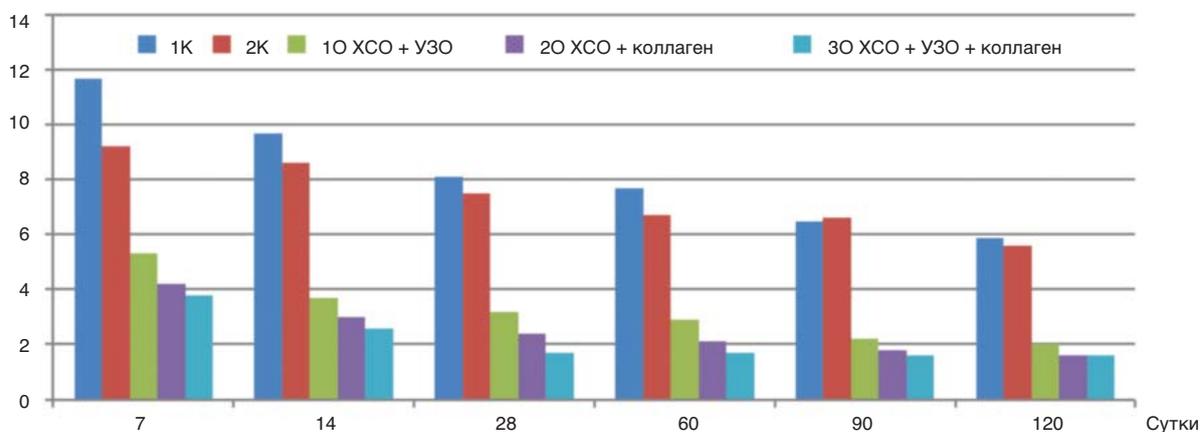
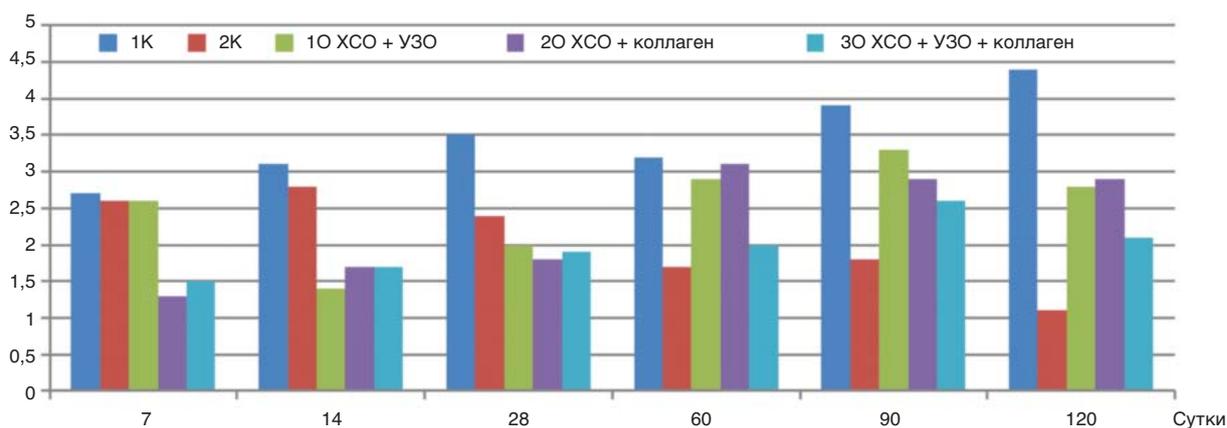
Рис. 1. Сравнительная оценка уровня WBC у животных после моделирования ХО,  $\times 10^9/\text{л}$ .

Рис. 2. Сравнительная оценка уровня ESR у животных после моделирования ХО, мм/ч.

Рис. 3. Сравнительная оценка уровня кальция у животных после моделирования ХО,  $\times 10^9/\text{л}$ .

надежному удалению из костной раны детрита и микрофлоры, обеспечивая адекватную санацию гнойного очага и ускорение регенеративных изменений костных структур с помощью различных аппликационных препаратов.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности разработанного нового метода лечения экспериментального хронического остеомиелита (ХО), основанного на применении ультразвуковой обработки (УЗО) и коллагена.

## Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» на 210 белых крысах в 5 группах животных: 2 контрольных и 3 опытных. Группы состояли из 42 животных каждая. Во всех группах моделировали ХО.

В 1-й контрольной группе исследовались животные с ХО, которым лечения не проводилось. Во 2-й контрольной и

**Таблица 1. Динамика показателей АОС**

Группы исследований	Сутки	Показатель			
		МДА, нмоль/мл	ДНГФ, нмоль/мл	СОД, Ед/мл	Тиол, мг%
1-я контрольная	7-е	20,3±1,8	89,3±1,8	0,7±0,1	100,4±6,7
	14-е	23,7±1,0	87,9±2,5	0,5±0,1	127,2±11,8
	28-е	35,1±1,0	80,3±1,1	0,7±0,09	100,4±0,4
	60-е	27,5±1,1	76,4±1,6	0,4±0,1	98,8±0,7
	90-е	25,9±1,1	74,9±1,1	0,3±0,07	95,1±0,9
	120-е	23,3±1,1	70,4±0,5	0,2±0,02	84,5±1,8
2-я контрольная	7-е	29,7±1,0	84,8±4,5	0,6±0,06	112,4±0,4
	14-е	27,5±0,8	77,5±1,0	0,4±0,03	108,3±0,6
	28-е	24,7±0,7	71,7±0,5	0,4±0,01	104,9±0,4
	60-е	23,3±0,6	66,5±1,9	0,3±0,02	102,7±0,8
	90-е	19,0±7,2	61,2±1,4	0,3±0,03	100,9±0,5
	120-е	19,3±1,9	59,4±0,4	0,1±0,01	99,4±0,7
1-я опытная	7-е	16,5±0,2*#	36,4±0,2*#	0,8±0,01#	90,8±0,04#
	14-е	14,1±0,2*#	36,6±0,2*#	1,3±0,01*#	115,4±0,2
	28-е	22,8±0,1*	38,8±0,1*#	0,4±0,02*	81,1±2,9*#
	60-е	16,6±0,1*#	38,5±0,1*#	1,1±0,09*#	104,5±0,3
	90-е	17,7±0,06*	39,4±0,2*#	0,7±0,02*#	95,3±0,08
	120-е	13,8±0,05*#	37,7±0,15*#	1,3±0,02*#	108,5±3,5*
2-я опытная	7-е	12,6±0,08*#	37,3±0,02*#	1,3±0,007*#	115,5±0,2*
	14-е	15,3±0,2*#	37,2±0,01*#	1,0±0,009*#	104,6±0,06*
	28-е	11,5±0,1*#	35,8±0,09*#	1,4±0,01*#	119,3±0,1*#
	60-е	13,7±0,07*#	37,6±0,05*#	1,0±0,04*#	109,9±0,1*
	90-е	15,1±0,07*#	36,8±0,008	0,7±0,02*#	104,6±0,09
	120-е	15,0±0,03*#	39,0±0,01*#	1,5±0,01*#	117,0±0,09*#
3-я опытная	7-е	11,7±0,1*#	38,6±0,1*#	1,4±0,01*#	118,5±0,1*
	14-е	15,0±0,02*#	38,2±0,02*#	1,2±0,01*#	105,8±0,4*
	28-е	15,6±0,1*#	39,0±0,01*#	1,5±0,01*#	119,9±0,09*#
	60-е	15,8±0,04*#	37,0±0,01*#	1,0±0,002*#	116,7±0,1*#
	90-е	15,9±0,03*#	38,3±0,7*#	0,8±0,01*#	107,7±0,06
	120-е	17,3±0,05*	40,2±0,3*#	1,6±0,01*#	120,6±0,1*#

\*Здесь и в табл. 2: достоверные различия по сравнению с 1-й контрольной группой,  $p < 0,05$ ; #достоверные различия по сравнению со 2-й контрольной группой,  $p < 0,05$ .

опытных группах производили предварительную хирургическую санацию очага (ХСО), заключающуюся в удалении гнойно-некротических масс и секвестров. В 1-й опытной группе однократно применяли УЗО в течение 5 мин со скоростью ирригационного потока 40 мл/мин, с частотой вибрации 27 кГц. Во 2-й опытной группе использовали коллаген до полного заполнения костной полости в объеме 0,3 г. В 3-й опытной группе применяли метод лечения, основанный на сочетании УЗО и введении в костную полость коллагена.

При оценке течения и определении эффективности лечения ХО в экспериментальных группах на 7, 14, 28, 60, 90 и 120-е сутки проводилась оценка состояния животных, изучался клинический анализ крови (WBC, ESR), показатели антиоксидантной системы – АОС (малоновый диальдегид – МДА, 2,4-динитрофенилгидразин – ДНГФ, супероксиддисмутаза – СОД, тиол) и минерального обмена (кальций, магний, медь), проводились морфологические (окраски гематоксилин-эозином, импрегнация серебром по Футу, ШИК-реакция), морфометрические (Tb.Sp, VA-TA, Tb.Th) и рентгенологические методы.

## Результаты и обсуждение

**Оценка состояния животных.** На 7-е сутки во всех группах животные адинамичны, аппетит снижен, отмечают выпадение шерстяного покрова, двигательная активность, сопровождается хромотой. Локально – выра-

женный отек бедра, гиперемия в области раны, наличие свищей с гнойным отделяемым; при пальпации конечности выраженная болезненность.

На 14 и 28-е сутки в контрольных группах все еще отмечается угнетение общего состояния, сниженный аппетит, шерстяной покров тусклый, ломкий, двигательная активность нарушена. Локальный статус не отличается от исследуемых животных на 7-е сутки, в 1-й контрольной группе выраженный отек, гиперемия кожных покровов, свищи до 4–5 мм с интенсивным гнойным отделяемым. Во 2-й контрольной группе наблюдалось заживление раны, но признаки воспаления сохраняются. В опытных группах – умеренная положительная динамика.

На 60 и 90-е сутки в 1-й контрольной группе наблюдается прогрессирование признаков воспаления. В опытных группах на данный срок выявлено улучшение общего состояния животных. Двигательная активность все еще нарушена в 1-й опытной группе. Во 2 и 3-й опытных группах животные практически не реагировали на пальпацию. Свищей не наблюдалось.

Общие и местные проявления заболевания нормализовались в 3-й опытной группе, где проводили сочетанное лечение животных путем применения УЗО и коллагена. К 120-м суткам у исследуемых животных отмечен нормальный аппетит, восстановлена двигательная активность, хромоты, свищей, отека и гиперемии не выявлено.

Рис. 4. Сравнительная оценка уровня магния у животных после моделирования ХО,  $\times 10^9/\text{л}$ .

**Результаты клинического анализа крови.** При изучении клинического анализа крови динамика лейкоцитов (WBC) в контрольных группах имеет тенденцию к снижению, но даже к 90 и 120-м суткам сохраняется выраженный лейкоцитоз –  $11,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  и  $10,4 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ . При проведенном лечении в 1 и 2-й опытных группах лейкоцитоз снизился до  $7,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  и  $7,0 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. В 3-й опытной группе нормальные показатели прослеживаются начиная с 28-х суток –  $6,5 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 1). Уровень СОЭ (ESR) имеет тенденцию к снижению. Ускоренные значения выявлены на 7 и 14-е сутки в контрольных группах, в которых максимальное значение не превышало  $11,0 \pm 0,7$  мм/ч. Минимальные уровни СОЭ отмечаются во 2-й опытной группе на 90 и 120-е сутки –  $1,8 \pm 0,1$  и  $1,6 \pm 0,1$  мм/ч. В 3-й опытной группе нормальные показатели отмечаются с 28-х суток исследования и не превышают  $1,6 \pm 0,1$  мм/ч (рис. 2).

На фоне длительно текущего воспалительного процесса в 1-й контрольной группе признаки интоксикации прогрессировали. Во 2-й контрольной группе имела небольшая положительная динамика. В опытных группах на фоне проводимого лечения отмечалась выраженная тенденция к нормализации показателей. Наиболее благоприятное течение ХО отмечалось в 3-й опытной группе, где использовали УЗО и коллаген.

**Результаты АОС.** При проведении сравнительного анализа АОС были получены следующие данные. При анализе уровня МДА в 1 и 2-й контрольных группах наблюдается высокое содержание показателя. Максимальные значения отмечены на 7-е сутки –  $20,3 \pm 1,8$  и  $29,7 \pm 1,0$  нмоль/мл соответственно. В 1-й опытной группе фиксировалась нестабильность значений, сохранялось высокое значение на 28-е сутки –  $22,8 \pm 0,1$  нмоль/мл.

Во 2 и 3-й опытных группах показатели постепенно выравниваются, результаты не превышают уровня нормальных значений. Выявленная положительная динамика наблюдалась в группе с использованием комплексного лечения УЗО и синтезированного гидролизата коллагена.

Высокие уровни ДНГФ отмечены в 1 и 2-й контрольных группах на все экспериментальные сроки, которые к 120-м суткам составили  $70,4 \pm 0,5$  и  $59,4 \pm 0,4$  нмоль/мл соответственно. В опытных группах выявлено достоверное снижение показателя. На 120-е сутки в 1-й опытной – до  $37,7 \pm 0,15$  нмоль/мл, 2-й опытной – до  $39,0 \pm 0,1$  нмоль/мл, 3-й опытной группе – до  $40,2 \pm 0,3$  нмоль/мл, что приближено к нормальным показателям.

При оценке результатов СОД в контрольных группах выявлены более низкие показатели, которые не превышали  $0,7 \pm 0,1$  и  $0,6 \pm 0,06$  Ед/мл. В 1-й контрольной группе наблюдался дисбаланс равновесия показателей. Во 2 и 3-й

опытных группах содержание СОД в крови животных постепенно выравнивалось, это свидетельствовало об уравновешивании АОС.

Уровень тиола во все сроки наблюдения в контрольных и опытных группах превышал показатели интактных животных, что свидетельствует о продолжающейся активности АОС (табл. 1).

Подавление АОС и высокая активность свободнорадикальных процессов привели к активации окислительного стресса. В контрольных группах при исследовании выявлены снижение резервных возможностей АОС и усиление интоксикации. В опытных группах на фоне проводимого лечения происходила нормализация окислительного стресса.

**Результаты минерального обмена.** При изучении минерального обмена в 1-й контрольной группе выявлено постепенное увеличение уровня кальция. На 7-е сутки –  $2,7 \pm 0,1$  ммоль/л, к 120-м суткам эти значения составили  $4,0 \pm 0,4$  ммоль/л (гиперкальциемия). Во 2-й контрольной группе наблюдалась обратная картина, к 120-м суткам значение составило  $1,1 \pm 0,08$  ммоль/л (гипокальциемия). В опытных группах уровень Са постепенно выравнивался –  $2,8 \pm 0,04$ ,  $2,9 \pm 0,03$ ,  $1,9 \pm 0,07$  ммоль/л (рис. 3). При сравнительной оценке магния отмечается гипермагниемия во всех экспериментальных группах. Максимальные значения в 1-й контрольной группе на 28-е сутки –  $2,12 \pm 0,2$  ммоль/л. В 3-й опытной группе у животных с комплексным лечением на 60, 90 и 120-е сутки значения составили –  $1,3 \pm 0,01$ ,  $1,0 \pm 0,06$  и  $1,4 \pm 0,04$  ммоль/л соответственно, что свидетельствует о восстановлении уровня магния в крови животных (рис. 4). При исследовании уровня меди в плазме крови во всех группах наблюдалось низкое содержание элемента. В 1-й контрольной группе на 7-е сутки значение составляло  $0,04 \pm 0,01$  ммоль/л, а к 120-м –  $0,03 \pm 0,01$  ммоль/л. Во 2-й контрольной группе на 7-е сутки исследования –  $0,03 \pm 0,01$  ммоль/л, к 120-м –  $0,06 \pm 0,02$  ммоль/л. В 1-й опытной группе на 7-е сутки –  $0,07 \pm 0,002$  ммоль/л, 120-е –  $0,05 \pm 0,002$  ммоль/л. Во 2-й опытной группе уровень магния достиг  $0,07 \pm 0,004$  ммоль/л, а на 120-е сутки соответствовал нормальным показателям –  $0,80 \pm 0,05$  ммоль/л. В 3-й опытной группе на 7-е сутки наблюдалось значение  $0,07 \pm 0,003$  ммоль/л, на 120-е сутки это значение достигло  $0,8 \pm 0,08$  ммоль/л.

В ходе исследования минерального обмена у экспериментальных животных выявлены гипокальциемия, гипермагниемия и гипокупремия. Уровень кальция в контрольных группах повышен, что свидетельствует о разрушении костной структуры и высвобождении элемента в кровь и дальнейшем его выведении из организма. В опытных группах динамика кальция свидетельствует об активном про-

цессе резорбции костной структуры и в последующем ее остеогенезе. При оценке результатов наблюдали гипокуприю в контрольных и 1-й опытной группе, но во 2 и 3-й опытных группах на отдаленные сроки показатели соответствовали нормальным, что свидетельствует об активном процессе восстановления костной структуры у экспериментальных животных с ХО после проведенного лечения.

**Результаты рентгенологического исследования.** При проведении данного исследования в 1-й контрольной группе на все исследуемые сроки рентгенологическая картина характеризовалась образованием секвестральной корочки, тотального секвестра, выраженными деструкциями, очагами остеосклероза и остеопороза. Во 2-й контрольной группе на отдаленные сроки преобладают реактивные процессы над костномозговым каналом, что приводит к заращению его костной тканью и на уровне поражения вовсе не дифференцируется. Происходит эбурнеация. В 1-й опытной группе изменения наблюдаются с 60-х суток. Видны пятнистые просветления кости, появление и прорастание реактивного остеосклероза, окаймляющего очаги деструкции и секвестрации. К 120-м суткам наблюдается исчезновение сетчатого рисунка, утолщение коркового слоя изнутри (эностоз), признаки периостальной и эндостальной костной мозоли. Увеличилась тень неассимилированного периостального остеофита, секвестров и некрозов костных структур не наблюдается. Во 2-й опытной группе на 28, 60, 90-е сутки выявлены признаки редукции периостальной и эндостальной мозоли и преобразование ее в интермедиарную мозоль. Костномозговой канал прослеживается четко. К 120-м суткам костно-балочная система просматривается более четко, появляются нормальные гладкие контуры кости, в области диафиза фиксируется интенсивная слившаяся с корковым слоем тень ассимилированного периостального остеофита. В 3-й опытной группе к 120-м суткам бедренная кость лабораторных животных имела четкий рисунок и хорошо выраженные границы кортикального слоя. Дефект был полностью заполнен новообразованной костной тканью.

В результате рентгенологического исследования наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась у животных 3-й опытной группы (где использовался метод лечения, основанный на применении УЗО и коллагена) в виде уменьшения зон остеопороза и остеосклероза. Прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствуют секвестры. Костные дефекты заполняются новообразованной структурой.

**Результаты морфологического исследования.** На 7-е сутки в 1-й контрольной группе наблюдается диффузный воспалительный процесс в метаэпифизе. Выявлена массивная резорбция кости в очагах воспаления с резким истончением, а местами исчезновением комплексов костных балок и расширением гаверсовых каналов. Во 2-й контрольной группе выраженных морфологических отличий по сравнению с 1-й контрольной не наблюдалось. В 1-й опытной группе видны единичные остеобласты. Вокруг зоны деструкции образуются грануляционная ткань, ретикулиновые волокна. Во 2-й опытной группе наблюдаются рассасывание костной ткани и секвестрация отдельных участков. Отмечается выраженная rarefакция. В 3-й опытной группе компактная пластинка утолщена. Выявлен активный процесс эбурнеации, параллельно с которой идет rarefакция пораженной кости (рис. 5, 6).

На 14-е сутки в 1-й контрольной группе определяются обширный некроз костных балок и более выраженное рассасывание кости на границе с очагом воспаления. На границе гнойника с компактной пластинкой отмечаются воспалительная инфильтрация, тромбоз сосудов. Появляются костные секвестры. Во 2-й контрольной группе начинаются пролиферация остеобластов, образование эндостальной

Рис. 5. Диффузный воспалительный процесс в метаэпифизе с вовлечением костного мозга, гаверсовых каналов: 1-я контрольная группа, 7-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

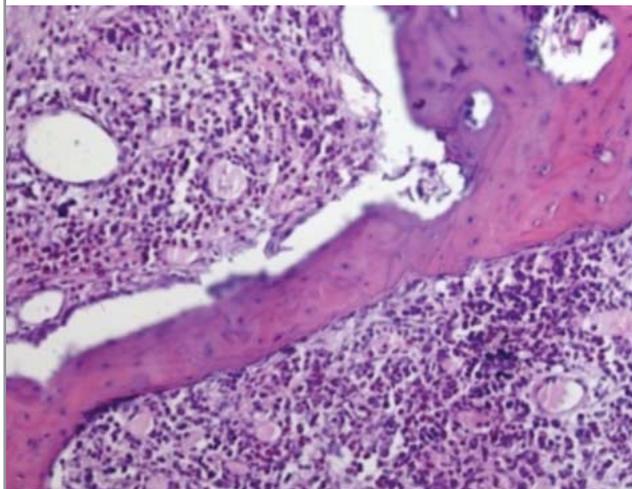


Рис. 6. Грануляционная ткань: 1-я опытная группа, 7-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 40.

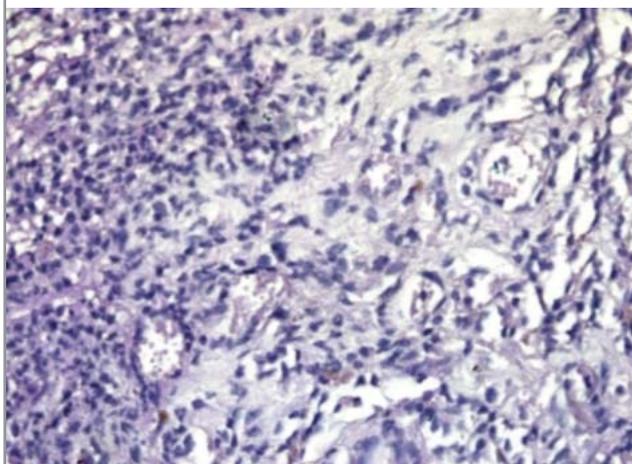
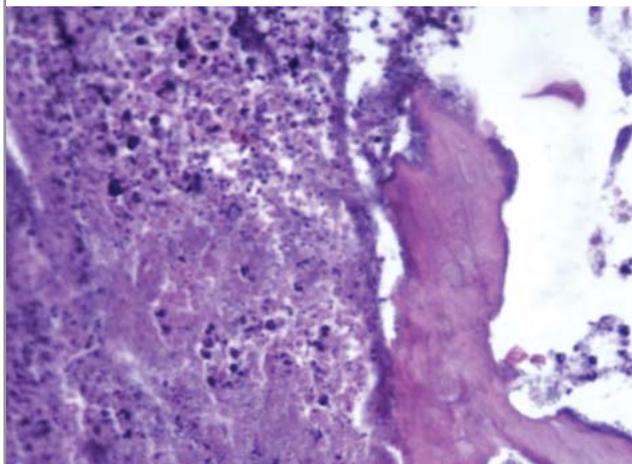
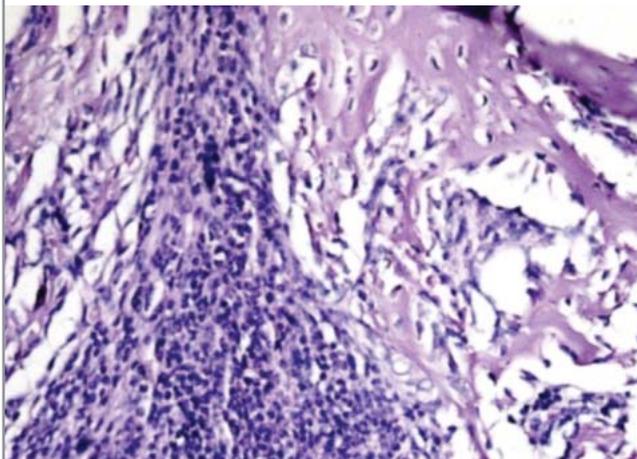


Рис. 7. Секвестр: 2-я контрольная группа, 14-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

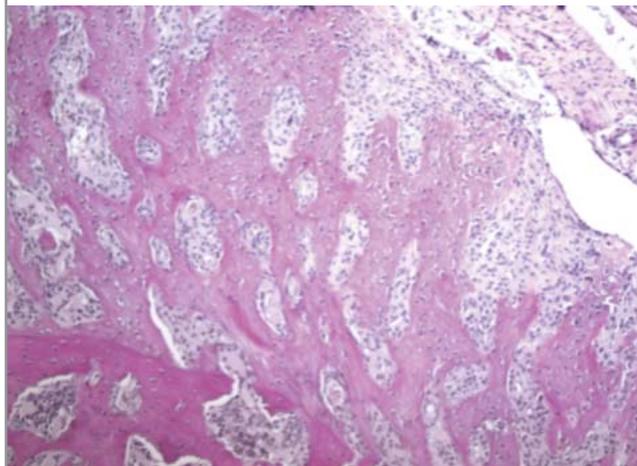


и периостальной костной мозоли. В 1-й опытной группе сохраняются некротизированные участки костных структур с секвестрами. Фиксируются признаки эндохондрального и периостального окостенения, частичная деструкция хрящевого компонента, разрастание хряща с формированием слоистых структур. Формируется костная мозоль. Во 2-й опытной группе – интенсивное образование грануляционной ткани из неостеогенной стромы костного

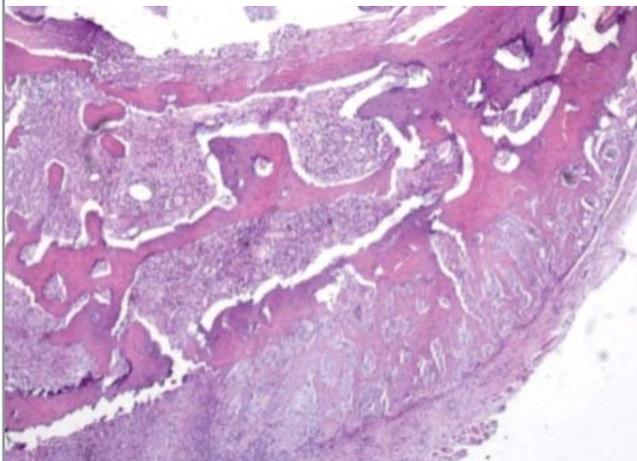
**Рис. 8.** Формирующаяся костная мозоль: 1-я опытная группа, 14-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 200.



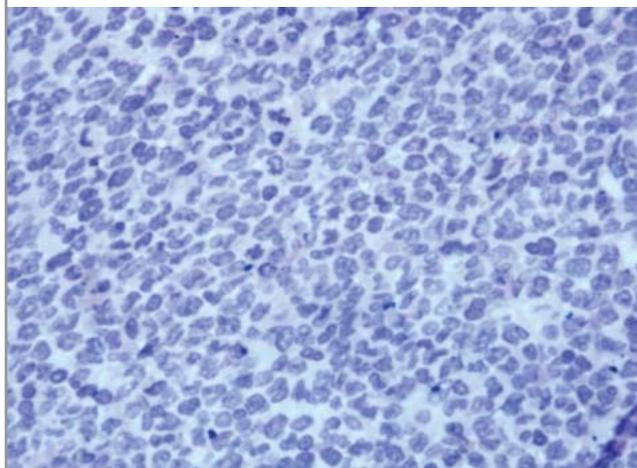
**Рис. 11.** Хрящевая мозоль: 2-я контрольная группа, 60-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



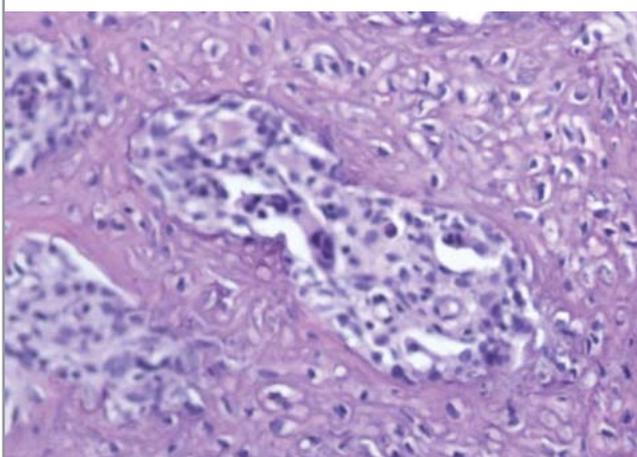
**Рис. 9.** Развитие остеопороза: 1-я контрольная группа, 28-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.



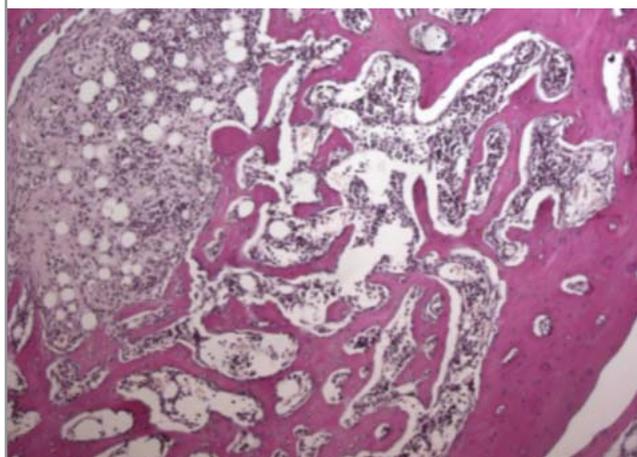
**Рис. 12.** Структура костного мозга с немногочисленными лейкоцитами: 1-я опытная группа, 60-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 63.



**Рис. 10.** Активный ангиогенез в хрящевой ткани: 3-я опытная группа, 28-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.



**Рис. 13.** Участки остеосклероза и остеопороза: 2-я контрольная группа, 90-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

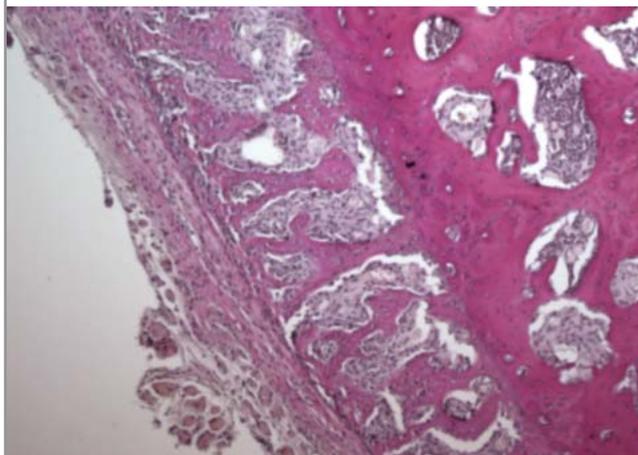


мозга, из которой формируется волокнистая соединительная ткань. В 3-й опытной группе костномозговая полость практически полностью облитерирована. Наблюдается разрастание грануляционной ткани на фоне сохраняющегося воспаления. Прослеживаются участки эндостального костеобразования в виде костных перекладин (рис. 7, 8).

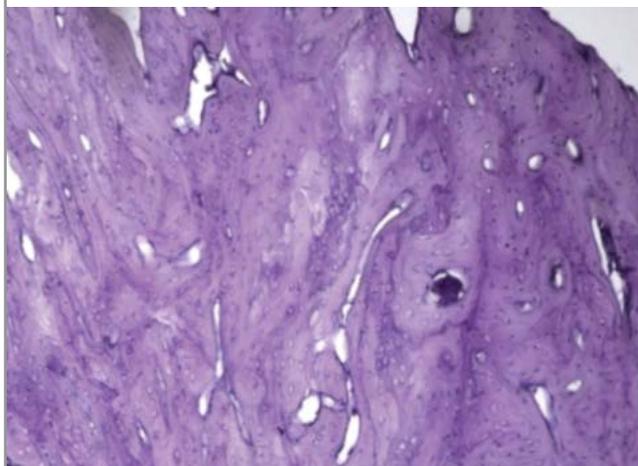
На 28-е сутки в 1-й контрольной группе происходит интенсивное рассасывание костной ткани. Появляется отграничение очага нагноения с оболочкой и продолжаютя явля-

ния секвестрации, распространяются нагноения на периост, прогрессирует rareфикация кости вокруг очагов нагноения. На поверхности компактного слоя видна секвестральная борозда, происходят расширение и слияние гаверсовых каналов, костные балки исчезают. Во 2-й контрольной группе балки утолщены, гаверсовы каналы расширены, воспалительная инфильтрация сохраняется. Образуется умеренное количество ретикулярных и коллагеновых волокон. В 1-й опытной группе в костной ткани выявлены выраженные

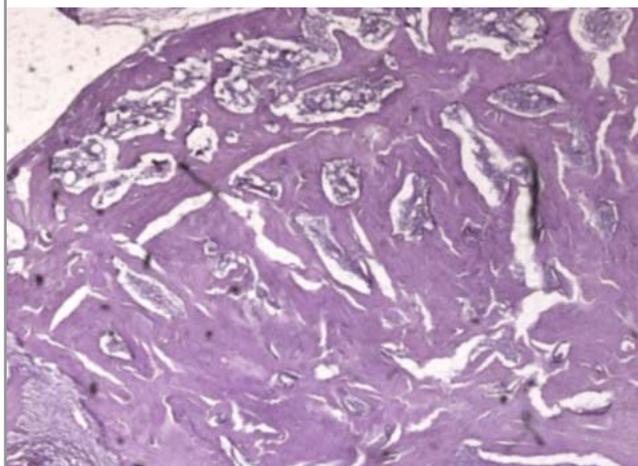
**Рис. 14.** Грануляционная ткань, костная мозоль со стороны эндоста: 1-я опытная группа, 90-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



**Рис. 15.** Эбурнеация кости: 1-я контрольная группа, 120-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 100.



**Рис. 16.** Костная мозоль с мелкими очагами воспаления в грануляциях: 2-я опытная группа, 120-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 100.



дистрофические изменения. Формируются костные трабекулы. Продолжается образование коллагеновых волокон и хрящевой ткани. Во 2-й опытной группе соединительная ткань резорбируется с восстановлением нормальной структуры костного мозга. Происходит медленное заполнение патологического очага остеогенной тканью. В 3-й опытной группе отмечается активный ангиогенез. Мелкие капилляры прорастают хрящевую ткань и способствуют ее замещению на костную (рис. 9, 10).

На 60-е сутки в 1-й контрольной группе наблюдаются секвестры с резорбцией на поверхности и в толще. Образуются единичные свищевые ходы. Во 2-й контрольной группе дальнейшее снижение воспалительной инфильтрации в зоне остеомиелитического очага. Видны новые костные балки разной степени зрелости, секвестры. Отмечается расширение зоны остеогенеза. В эти сроки определяется хрящевая мозоль с четким градиентом от фиброзной ткани. В 1-й опытной группе явления дистрофических изменений сохраняются без выраженной воспалительной инфильтрации. Структура костного мозга сохраняется, со стороны эндоста в зоне остеомиелитического очага прослеживаются секвестры. Во вновь образованных костных балках видны участки хрящевой ткани. Формируется фиброз. Во 2-й опытной группе участков некроза нет. Остеомиелитический очаг заполняется молодой костной тканью. В 3-й опытной группе секвестров не наблюдается. Воспалительная инфильтрация отсутствует. Компактная пластина уплотнена. Прослеживается зрелая соединительная ткань (рис. 11, 12).

На 90-е сутки в 1-й контрольной группе процессы рассасывания наблюдаются во всей пораженной кости, в зоне секвестрации выражено в максимальной степени. Во 2-й контрольной группе видны участки рыхлой неоформленной соединительной и ретикулофиброзной костных тканей. В отдельных участках ретикулофиброзная ткань замещается на пластинчатую. Костные балки частично фрагментированы. Встречаются единичные остециты. В 1-й опытной группе наблюдается очаговое замещение костного мозга грануляционной тканью. Фиксируются репарация кости со стороны эндоста и наличие остеобластов. Во 2-й опытной группе в области секвестрации костной ткани происходит заполнение дефектов грануляционной тканью, содержащей остеокласты. В 3-й опытной группе видны выраженный фиброз, большое количество расширенных кровеносных сосудов, новообразованная костная ткань с участками разрыхления. Завершается моделирование губчатой костной ткани (рис. 13, 14).

На 120-е сутки в 1-й контрольной группе секвестры образуются из кости, подвергшейся эбурнеации, которая проявляется резким повышением плотности кости с потерей дифференцировки на компактное и губчатое вещество и не визуализируемой костномозговой полостью, а также выраженным склерозом гаверсовых каналов. Во 2-й контрольной группе внутренняя поверхность секвестральных капсул выстлана грануляциями. Наиболее выраженное костеобразование происходит в периосте и костномозговом канале. Периостальный остеогенез ведет к более резкому утолщению и деформации кости. В 1-й опытной группе происходит прорастание капилляров в зоне остеомиелитического очага, видны остеобласты, хондробласты, промежуточная остеоидная ткань. Наблюдаются процессы прямого остеосинтеза. Во 2-й опытной группе на месте остеомиелитического очага сформирована консолидированная костная мозоль. В 3-й опытной группе завершается процесс репарации костной структуры (рис. 15, 16).

Таким образом, при проведении морфологического исследования на 90, 120-е сутки во всех опытных группах наблюдаются выраженные репаративные процессы. В 3-й опытной группе происходят ускорение синтеза коллагена, образование грануляционной ткани, улучшение микроциркуляции, а также рассасывание инфильтрации и усиление репаративных процессов.

**Результаты морфометрического исследования.** Наибольшие показатели межтрабекулярного расстояния (Tb.Sp) выявлены в контрольных группах на 7-е сутки исследования –  $331,1 \pm 7,9$  и  $328,2 \pm 2,8$   $\mu\text{m}$ . В 3-й опытной группе значения достигли минимального уровня –  $321,9 \pm 3,1$   $\mu\text{m}$ . На 14-е сутки максимальные уровни остаются в 1 и 2-й контрольных группах –  $328,6 \pm 3,7$  и  $327,3 \pm 1,3$   $\mu\text{m}$ .

Таблица 2. Морфометрические значения участка бедренной кости с зоной остеомиелитического очага у экспериментальных животных						
Группы	Сутки исследования					
	7-е	14-е	28-е	60-е	90-е	120-е
Средние значения Tb.Sp, $\mu\text{m}$						
1-я контрольная	331,1 $\pm$ 7,9	328,6 $\pm$ 3,7	328,3 $\pm$ 4,0	328,7 $\pm$ 3,9	325,3 $\pm$ 2,4	325,4 $\pm$ 2,4
2-я контрольная	328,2 $\pm$ 2,8	327,3 $\pm$ 1,3	325,8 $\pm$ 2,4	324,1 $\pm$ 1,9*	323,9 $\pm$ 2,3	323,4 $\pm$ 2,4
1-я опытная	326,7 $\pm$ 2,7	325,6 $\pm$ 2,5*	324,9 $\pm$ 2,2*	324,9 $\pm$ 2,4*	324,6 $\pm$ 2,4	324,2 $\pm$ 1,7
2-я опытная	324,4 $\pm$ 2,3*#	323,5 $\pm$ 1,8*#	322,0 $\pm$ 1,0*#	322,0 $\pm$ 0,8*#	320,4 $\pm$ 2,3*#	319,8 $\pm$ 2,0*#
3-я опытная	321,9 $\pm$ 3,1*#	320,5 $\pm$ 4,5*#	318,6 $\pm$ 4,9*#	316,7 $\pm$ 3,5*#	316,8 $\pm$ 3,6*#	316,7 $\pm$ 3,2*#
Средние значения BA-TA, %						
1-я контрольная	22,4 $\pm$ 1,2	22,3 $\pm$ 1,2	27,4 $\pm$ 1,2	29,5 $\pm$ 0,2	30,5 $\pm$ 0,2	30,4 $\pm$ 0,2
2-я контрольная	22,4 $\pm$ 0,2	22,5 $\pm$ 0,2	32,5 $\pm$ 3,9*	32,7 $\pm$ 3,4*	32,9 $\pm$ 3,9	33,7 $\pm$ 3,6
1-я опытная	32,2 $\pm$ 3,6*#	32,3 $\pm$ 4,0*#	32,8 $\pm$ 4,2*	32,8 $\pm$ 3,8	32,9 $\pm$ 3,6	33,0 $\pm$ 4,0
2-я опытная	32,6 $\pm$ 1,3*#	32,6 $\pm$ 1,4*#	34,2 $\pm$ 0,3*#	40,8 $\pm$ 0,6*#	43,6 $\pm$ 1,3*#	44,2 $\pm$ 1,2*#
3-я опытная	35,3 $\pm$ 1,3*#	39,5 $\pm$ 1,7*#	45,5 $\pm$ 3,6*#	47,0 $\pm$ 4,2*#	47,7 $\pm$ 3,5*#	48,2 $\pm$ 3,8*#
Средние значения Tb.Th, $\mu\text{m}$						
1-я контрольная	107,8 $\pm$ 0,9	109,8 $\pm$ 0,2	110,4 $\pm$ 0,4	111,0 $\pm$ 0,5	111,0 $\pm$ 0,5	111,0 $\pm$ 0,5
2-я контрольная	108,9 $\pm$ 0,5	110,2 $\pm$ 0,6	110,5 $\pm$ 0,2*	111,0 $\pm$ 0,5	111,2 $\pm$ 0,4	111,3 $\pm$ 0,5
1-я опытная	109,4 $\pm$ 0,73*	110,5 $\pm$ 0,24*	110,7 $\pm$ 0,25*	111,2 $\pm$ 0,5	111,4 $\pm$ 0,47	111,5 $\pm$ 0,48
2-я опытная	110,5 $\pm$ 0,2*#	110,5 $\pm$ 0,2*#	110,5 $\pm$ 0,2*#	111,0 $\pm$ 0,5	110,9 $\pm$ 0,5	111,2 $\pm$ 0,6
3-я опытная	111,2 $\pm$ 0,6*#	111,4 $\pm$ 0,6*#	111,5 $\pm$ 0,5*#	136,7 $\pm$ 8,4*#	134,0 $\pm$ 8,0*#	137,5 $\pm$ 6,3*#

Минимальное значение в 3-й опытной группе – 320,5 $\pm$ 4,5  $\mu\text{m}$ . На 28-е сутки в 1 и 2-й контрольных группах показатели составили – 328,3 $\pm$ 4,0 и 325,8 $\pm$ 2,4  $\mu\text{m}$ . В 1-й опытной группе – 324,9 $\pm$ 2,2  $\mu\text{m}$ . Во 2-й опытной группе – 322,0 $\pm$ 1,009  $\mu\text{m}$ . В 3-й опытной группе показатель уменьшился до 318,6 $\pm$ 4,9  $\mu\text{m}$ . На 60-е сутки в 1-й контрольной и 2-й опытной группах наблюдалось незначительное увеличение значений – 328,7 $\pm$ 3,9 и 322,0 $\pm$ 0,8  $\mu\text{m}$ . Во 2-й контрольной, 1, 3-й опытных группах показатели снижались до 324,9 $\pm$ 2,4 и 316,7 $\pm$ 3,5  $\mu\text{m}$ . На 90-е сутки минимальное значение выявлено в 3-й опытной группе – 316,8 $\pm$ 3,6  $\mu\text{m}$ . К 120-м суткам – 316,7 $\pm$ 3,2  $\mu\text{m}$ . При изучении показателей фракции костного участка (BA-TA) на 7-е сутки в 1 и 2-й контрольных группах показатели составили – 22,4 $\pm$ 1,2 и 22,4 $\pm$ 0,2%. Максимальный показатель выявлен в 3-й опытной группе – 35,3 $\pm$ 1,3%. На 14-е сутки между контрольными и 1, 2-й опытными группами наблюдались минимальные различия. В 3-й опытной группе показатель составил 39,5 $\pm$ 1,7%. На 28-е сутки прослеживаются увеличение значений в 1 и 2-й контрольных группах – 27,4 $\pm$ 1,2 и 32,5 $\pm$ 3,9%, выраженный подъем в 3-й опытной группе – 45,5 $\pm$ 3,6%. На 60-е сутки максимальное значение остается в 3-й опытной группе – 47,0 $\pm$ 4,2%. На 90-е сутки исследования показатели во всех группах продолжают увеличиваться. На 120-е сутки в 1 и 2-й контрольных группах наблюдается незначительное снижение – 30,4 $\pm$ 0,2 и 33,7 $\pm$ 3,6%. В опытных группах тенденция к увеличению остается, максимальное значение сохраняется в 3-й опытной группе – 48,2 $\pm$ 3,8%. При исследовании средней толщины трабекул (Tb.Th) на 7-е сутки минимальные значения наблюдались в контрольных группах – 107,8 $\pm$ 0,9 и 108,9 $\pm$ 0,5  $\mu\text{m}$ . В опытных группах постепенно увеличивались и составили 109,4 $\pm$ 0,8, 110,5 $\pm$ 0,2 и 111,2 $\pm$ 0,6  $\mu\text{m}$ . На 14-е сутки выраженных изменений не наблюдалось, но максимальное значение остается в 3-й опытной группе – 111,4 $\pm$ 0,6  $\mu\text{m}$ . На 28-е сутки существенных отличий между контрольными и 1, 2-й опытными группами не выявлено, показатели не превышали значения – 110,7 $\pm$ 0,2  $\mu\text{m}$ . В 3-й опытной группе – 111,5 $\pm$ 0,5  $\mu\text{m}$ . На 60, 90 и 120-е сутки в контрольных и 1, 2-й опытных группах значения не превышали 111,3 $\pm$ 0,5  $\mu\text{m}$ . В 3-й опытной группе на 120-е сутки составило 137,5 $\pm$ 6,3  $\mu\text{m}$  (табл. 2).

Таким образом, при проведении морфометрического исследования выявлены достоверные изменения показателей и скорости репаративных процессов в костной ткани. Уменьшение величины Tb.Sp, увеличение BA-TA, Tb.Th статистически достоверно указывают на большую скорость образования костной мозоли в 3-й опытной группе.

Используемый метод позволил улучшить эффективность лечения ХО за счет увеличения регионального кровотока, инициирующего благоприятные изменения в микроциркуляторном русле и адвентиции сосудов, что способствовало усилению ангиогенеза, за счет этого сократились сроки воспалительных и гнойно-деструктивных явлений. Наряду с этим ускорились синтез коллагена и образование грануляционной ткани, что, в свою очередь, усилило репаративные процессы костной ткани.

### Заключение

Разработанный комплексный метод лечения ХО, основанный на применении УЗО и коллагена, к 120-м суткам позволяет нормализовать общее состояние животных, сократить сроки заживления дефектов. Показатели клинического анализа крови нормализуются, наблюдается сбалансированность окислительного стресса, показатели минерального обмена свидетельствуют об активном процессе резорбции костной структуры и в последующем ее остеогенезе. В результате рентгенологического исследования к последнему сроку наблюдения было выявлено уменьшение зон остеопороза и остеосклероза, прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствуют секвестры, и дефекты заполняются новообразованной костной тканью. При морфологическом исследовании фиксируются ускорение синтеза коллагена, образование грануляционной ткани, улучшение микроциркуляции, происходит рассасывание инфильтрации. Морфометрические результаты исследования свидетельствуют о возрастании особенностей кости и предотвращении rarefакции костных структур.

### Литература/References

1. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутищев И.А. Гнойная хирургия. Атлас. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004; с. 173–219. / Goriunov S.V., Romashov D.V., Butishchev I.A. Gnoynaya khirurgiya. Atlas. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2004; s. 173–219.

- tivshchenko I.A. Gnoinaia khirurgiia. Atlas. M.: BINOM. Laboratoriia znaniy, 2004; s. 173–219. [in Russian]
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 768. / Gostishchev V.K. Infektsii v khirurgii. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2007; s. 768. [in Russian]
  3. Новомлинский В.В., Малкина Н.А., Андреев А.А. и др. Современные аспекты диагностики и лечения остеомиелита. Обзор литературы. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5: 122. / Novomlinskii V.V., Malkina N.A., Andreev A.A. i dr. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia osteomieliita. Obzor literatury. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2016; 5: 122. [in Russian]
  4. Алексеев Д.Г., Ишутов И.В., Батаков В.Е. Хронический остеомиелит: особенности комплексного лечения на современном этапе. Молодые ученые – здравоохранению региона. Материалы научно-практич. конференции. 2005; с. 237–8. / Alekseev D.G., Ishutov I.V., Batakov V.E. Khronicheskii osteomielit: osobennosti kompleksnogo lecheniia na sovremennom etape. Molodye uchenye – zdavookhraneniuiu regiona. Materialy nauchno-praktich. konferentsii. 2005; s. 237–8. [in Russian]
  5. Aytas S, Schnetzke M, Swartman B et al. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. Arch Orthop Trauma Surg 2014; 2: 159–65.
  6. Амирасланов Ю.А. Выбор хирургической тактики при лечении больных остеомиелитом длинных костей в зависимости от характера. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2008; 9: 46–50. / Amiraslanov Iu.A. Vybor khirurgicheskoi taktiki pri lechenii bol'nykh osteomieliitom dlinnykh kostei v zavisimosti ot kharaktera. Khirurgiia. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2008; 9: 46–50. [in Russian]
  7. Радаев С.В. Новые технологии в лечении хронического остеомиелита. Самарский мед. журн. 2008; 1: 15–7. / Radaev S.V. Novye tekhnologii v lechenii khronicheskogo osteomieliita. Samarskii med. zhurn. 2008; 1: 15–7. [in Russian]
  8. Лощинина Ю.Е., Мухачева С.Ю., Пономарева М.Н. и др. Антибиотикорезистентность грамположительных возбудителей инфекций травм органа зрения. Университетская медицина Урала. 2016; 2: 65–8. / Loshchinina Iu.E., Mukhacheva S.Iu., Ponomareva M.N. i dr. Antibiotikorezistentnost' grampolozhitei'nykh vzbuditelei infeksii travm organa zreniia. Universitetskaia meditsina Urala. 2016; 2: 65–8. [in Russian]
  9. Розова Л.В., Годовых Н.В., Асташова О.А. Частота выделения метициллинорезистентных Staphylococcus aureus и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 2: 180–2. / Rozova L.V., Godovykh N.V., Astashova O.A. Chastota vydeleniia metitsillinorezistentnykh Staphylococcus aureus i ikh chuvstvitel'nost' k antibakterial'nykh preparatam. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016; 2: 180–2. [in Russian]
  10. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Микулич Е.В. Морфологические изменения в костной ткани при хроническом остеомиелите на фоне применения тромبوцитарного концентрата. Успехи совр. естествознания. 2011; 12: 36–8. / Glukhov A.A., Alekseeva N.T., Mikulich E.V. Morfologicheskie izmeneniia v kostnoi tkani pri khronicheskom osteomieliite na fone primeneniia trombotsitarnogo kontsentrata. Uspekhi sovr. estestvoznaniia. 2011; 12: 36–8. [in Russian]
  11. Носков В.К. Стимуляция остеогенеза в комплексе хирургической реабилитации больных с хроническим остеомиелитом: клинко-экспериментальное исследование. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2003; с. 39. / Noskov V.K. Stimulatsiia osteogeneza v komplekse khirurgicheskoi reabilitatsii bol'nykh s khronicheskim osteomieliitom: kliniko-eksperimental'noe issledovanie. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. 2003; s. 39. [in Russian]
  12. Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Кудрявцева Т.В. Новый оптимизатор репаративной регенерации при заболеваниях пародонта. Стоматология. 2001; 1: 71–3. / Orekhova L.Iu., Prokhorova O.V., Kudriavtseva T.V. Novyi optimizator reparativnoi regeneratsii pri zabolevaniakh parodonta. Stomatologiya. 2001; 1: 71–3. [in Russian]
  13. Склянчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2009; с. 34. / Sklianchuk E.D. Stimulatsiia osteogeneza v kompleksnom lechenii posttravmaticheskikh narushenii kostnoi regeneratsii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. 2009; s. 34. [in Russian]
  14. Wipf J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Joint Bone Spine 2011; 6: 555–60.
  15. Дзюба Г.Г., Резник Л.Б., Ерофеев С.А. и др. Разработка универсальных подходов к лечению остеомиелитов длинных костей скелета на основе опорных локальных антибактериальных носителей. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2016; 1: 26–31. / Dziuiba G.G., Reznik L.B., Erofeev S.A. i dr. Razrabotka universal'nykh podkhodov k lecheniiu osteomieliitov dlinnykh kostei skeleta na osnove opornykh lokal'nykh antibakterial'nykh nositelei. Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova. 2016; 1: 26–31. [in Russian]
  16. Усик С.Ф., Федосеев С.Ф., Братийчук А.Н. Остеомиелит: клиника, диагностика, лечение. Саратов, 2007; с. 96. / Usik S.F., Fedoseev S.F., Bratichuk A.N. Osteomielit: klinika, diagnostika, lechenie. Saratov, 2007; s. 96. [in Russian]

**Сведения об авторах**

**Глухов Александр Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»

**Андреев Александр Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»

**Малкина Наталья Александровна** – аспирант каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: nat76620664@mail.ru

# Добезилат кальция: возможности терапии хронической венозной патологии

Ю.М.Стойко, В.Г.Гудымович✉

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70  
✉gudvic@mail.ru

В обзорной статье, посвященной флеботропной терапии в лечении пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, рассмотрен один из препаратов данной группы – добезилат кальция. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об эффективности использования его у пациентов данной категории, что подтверждается рядом международных исследований и включением препарата в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Механизм действия, обеспечивающий противоотечный, противовоспалительный, антитромботический эффекты, позволяет использовать его не только во флебологии. Мультинаправленное действие добезилата кальция позволяет применять его как ангиопротектор у пациентов с диабетической ретинопатией и нефропатией.

**Ключевые слова:** хронические заболевания вен нижних конечностей, флеботропные препараты, добезилат кальция.

**Для цитирования:** Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Добезилат кальция: возможности терапии хронической венозной патологии. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 71–74.

## REVIEW

### Calcium dobesilate: possibility of therapy of chronic venous disease

Yu.M.Stoiko, V.G.Gudymovich✉

N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105203, Russian Federation, Moscow, ul. Nizhniaia Pervomaiskaia, d. 70  
✉gudvic@mail.ru

#### Abstract

In a review article devoted to phlebotropic therapy in the treatment of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities are considered one of the drugs of this group – calcium dobesilate. Analysis of domestic and foreign literature indicates the effectiveness of its use in patients of this category, as evidenced by a number of international studies and the inclusion of the drug in the Russian clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. The mechanism of action, providing anti-edematous, anti-inflammatory, antithrombotic effects, allows to use it not only in phlebology. Multi-medialne action of calcium dobesilate allows its use both as a vasoprotector in patients with diabetic retinopathy and nephropathy.

**Key words:** chronic venous disease of the lower extremities, phlebotropics, calcium dobesilate.

**For citation:** Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G. Calcium dobesilate: possibility of therapy of chronic venous disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 71–74.

Хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВНК) остаются весьма распространенной группой заболеваний как в России, так и во всем мире. Ряд отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствует о тенденции к росту заболеваемости [1]. Так, если в 2002 г. венозная патология среди работников промышленных предприятий Москвы по данным эпидемиологического исследования «Профосмотр» выявлена в 62% случаев, то в исследовании ФАКТ (2004–2005 гг.), проведенном центром профилактической медицины в 38 городах России, частота выявления ХЗВНК уже составила 72% [2], а выполненное в 2006 г. программное исследование ДЕВА-1 по диагностике и лечению венозной недостаточности у женщин показало наличие признаков венозной недостаточности у 85,6% обследованных женщин [2].

Несмотря на то что среди пожилых пациентов ХЗВНК выявляются у 3–11%, отмечается также «омоложение» данного контингента. В ряде исследований продемонстрировано выявление заболеваний вен начальной степени практически у 10–15% школьников в возрасте 12–13 лет с наличием первых признаков венозного рефлюкса [2].

Наверное, трудно представить врача, не имевшего дело с данной патологией. В этой связи представляет интерес Международная исследовательская программа Vein Consult (2011 г.), которая объединила врачей 20 стран и в результате которой удалось обследовать 95 тыс. пациентов и опросить 4500 врачей общей практики и 500 специалистов – сосудистых хирургов и флебологов. Из 5750 пациентов, включенных в исследование врачами-терапевтами, рекомендации по изменению образа жизни получили 64,35% респондентов, флеботропный лекарственный препарат был назначен в 66,47% случаев, компрессионная терапия – в 47,01%, дру-

гие препараты (ацетилсалициловая кислота и т.д.) – в 28,99%. Какой-либо вариант хирургического вмешательства по поводу ХЗВНК был предложен лишь 8,7% пациентов.

Из 2364 пациентов, прошедших консультацию у врача-специалиста, необходимость в специфическом лечении была признана для 93,95% больных. Спектр лечебных мероприятий включал в себя коррекцию образа жизни (73,60%), назначение веноактивного препарата (88,37%), компрессионную терапию (82,83%), проведение обычной (16,29%) или микропенной (8,21%) склеротерапии, выполнение открытого (24,11%) или эндоваскулярного (4,06%) хирургического вмешательства и даже операцию на глубоких венах (2,20%) [3].

Из сказанного понятно, что лечебная программа в отношении пациентов с ХЗВНК со стороны врачей общей практики базируется в основном на консервативных мероприятиях с безусловным лидированием флеботропной лекарственной терапии. Врачи-специалисты демонстрируют более сбалансированный подход к лечению пациентов.

Прогресс и успехи, достигнутые в понимании физиологии венозного кровообращения, весьма значительны, но многое в этой области остается до сих пор недостаточно ясным [1]. Процессы дисфункции и дисрегуляции эндотелия, повреждения структуры венозной стенки продуктами метаболизма активированных лейкоцитов, гипертрофии венозной стенки в результате фенотипической модуляции гладкомышечных клеток являются основными звеньями патогенеза варикозной трансформации вен. На этом уровне происходят существенные обменные и трофические процессы, которые объединяются термином «транскапиллярный обмен» [1, 4]. Он происходит в результате микро-

Классификация флеботропных препаратов	
Химическая группа	Активный компонент
γ-Бензопироны	Диосмин, гесперидин метил халькон, экстракт красных листьев винограда
Производные рутина	Рутозиды, гидроксирутозиды
Пикногенолы	Лейкоцианидол процианиды, олигомеры
Сапонины	Эсцин
Синтетические и комбинированные препараты	Добезилат кальция (Докси-Хем®), трибензозид, гептаминол, дигидроэргокристин

циркуляции, включая переход в ткани наиболее важных продуктов метаболизма, белков, кислорода и жидкости. При этом одним из проявлений патологического симптомокомплекса при хронической венозной недостаточности является накопление жидкости в тканях. Последующие нарушения микроциркуляции приводят к развитию трофических изменений наиболее уязвимых участков кожных покровов нижней трети голени [4].

Арсенал фармакологических средств, применяемых для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВННК), постоянно увеличивается. В этом обилии информации первостепенно важным является выделение основных звеньев патогенеза заболевания, на основе чего вырабатываются принципы и тактика лечения.

Исходя из патогенеза ХЗВНК, задачи консервативной терапии можно представить следующим образом: повышение тонуса венозной стенки, улучшение лимфооттока, воздействие на микроциркуляторные изменения, коррекция гемореологических нарушений, купирование воспалительных проявлений.

Флеботропные препараты являются основой медикаментозного лечения больных ХЗВНК. Это достаточно большая группа фармакологических средств, обладающих способностью увеличивать венозный отток из нижних конечностей. Этот эффект флеботропных препаратов достигается путем суммирования воздействий на различные звенья микроциркуляторного русла, а у многих из них – прямым действием на сократимость венозной стенки. Безусловно, флеботоническое воздействие нужно признать основным эффектом флебопротективных препаратов. Все они обладают поливалентным механизмом действия: стимулируют лимфоотток, обладают противовоспалительной активностью, улучшают гемореологию. Именно эта особенность, позволяющая воздействовать на основные звенья патогенеза ХЗВНК, объединила многие препараты в группу флебопротекторов и сделала их базовыми в консервативном лечении пациентов с ХВННК (см. таблицу) [1, 4].

Одним из препаратов, используемых при ХЗВНК и имеющих обширную доказательную базу, является добезилат кальция (Докси-Хем® и другие его аналоги). Это лекарственное средство обладает ангиопротекторным, антиоксидантным и антиагрегантным действием. Кальция добезилат обеспечивает комплексный как флеботропный, так и лимфотропный эффект [5].

Ангиопротективный эффект обусловлен снижением проницаемости капилляров, который обеспечивается не только воздействием на эндотелий, но и блоком серотонина, брадикинина и гистамина [6–8]. Кроме того, с помощью кининов из аденозинтрифосфата образуется внутриклеточный медиатор – циклический аденозинмонофосфат, NO-синтаза, окись азота (NO). NO влияет на гладкие мышцы сосудов, улучшая микровазкуляризацию эндотелия [9].

Для оценки антиангиогенного потенциала добезилата кальция было проведено слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ). В группу контроля был включен бевацизумаб. Рассматривали влияние препаратов на ангиогенез хориоаллантоисной мембраны эмбриона цыпленка. Антиангиогенный потенциал добезилата каль-

ция сравнивали с бевацизумабом, который является мощным ингибитором ангиогенеза, в модели хориоаллантоисной мембраны цыпленка. По завершении РКИ авторы рекомендовали применение кальция добезилата в случае, когда ангиогенез играет важную роль в заживлении [10]. К аналогичным выводам об антиоксидантном эффекте кальция добезилата пришли и O.Alda и соавт. (2011), исследовавшие состояние ряда маркеров окислительного стресса (общий антиоксидантный статус, концентрация малонового диальдегида) в удаленных интраоперационно фрагментах варикозно измененных вен при индукции окислительного стресса. Выяснилось, что применение *in vitro* кальция добезилата предотвращало нарастание концентрации малонового диальдегида и снижение антиоксидантного статуса [11].

J.Angulo и соавт. также сообщили результаты исследований, которые показали, что кальция добезилат ингибирует эндотелиальную пролиферацию в эндотелиальных клетках пупочной вены человека посредством восстановления фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов, что может быть полезным в лечении состояний, сопровождающихся избыточным ангиогенезом [12].

Добезилат кальция также обладает антиоксидантными свойствами [13]. J.Brunet и соавт. (1998 г.) в эксперименте показали, что препарат оказывает в терапевтических дозировках антиоксидантный эффект, а также значительно снижает концентрацию фактора активации тромбоцитов – медиатора воспаления, синтезирующегося многими типами клеток – нейтрофилами, базофилами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Подавление синтеза простагландинов и тромбоксанов снижает как агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, так и вязкость крови.

При доклинических исследованиях кальция добезилат также снижал искусственно вызванный лимфатический отек у животных и интралимфатическое давление, увеличивал лимфатический ток и ограничивал ангиогенез и избыточную выработку сосудистого эндотелиального фактора роста клеток, а также проницаемость стенки сосудов.

По данным ряда исследований, кальция добезилат обладает стимулирующим действием на лимфодренаж [13, 14]. Представляют интерес клинические данные F.Flota-Cervera и соавт. (2008 г.), исследовавших характер и изменения лимфодинамики с помощью лимфограммафии у пациентов с ХЗВНК на фоне приема добезилата кальция в дозировке 1,5 г в день (500 мг через каждые 8 ч). В большинстве случаев у пациентов, получавших кальция добезилат, наблюдалась нормализация индекса захвата и скорости тока лимфы (80 и 78% соответственно). Улучшение лимфооттока отмечалось только в группе кальция добезилата ( $p < 0,001$ ). В соответствии с данными авторов, улучшение клинической картины наблюдалось у 22 из 25 (88%) пациентов, получавших кальция добезилат, и только у 5 из 24 (20,8%) пациентов группы плацебо [15].

A.Ciarroni и соавт. (2004 г.) в своем метаанализе эффективности и безопасности добезилата кальция изучили 10 РКИ, включавших 778 пациентов, в которых действие добезилата кальция сравнивали с плацебо у пациентов с ХЗВНК. Кальция добезилат почти в 2 раза сокращал частоту возникновения ночных судорог и дискомфорта по сравнению с плацебо. Частота побочных эффектов суще-

ственно не отличалась от плацебо. Авторы не обнаружили различий в эффективности разных доз добезилата кальция (1000 или 1500 мг/сут). Полученные данные свидетельствуют о том, что добезилат кальция более эффективен, чем плацебо, в улучшении ряда симптомов ХЗВНК. Также имела место более высокая эффективность при более тяжелых заболеваниях, и было обнаружено, что доза 1000 мг в день столь же эффективна и безопасна, как и 1500 мг в день [16].

Следует отметить, что информация о применении данного лекарственного средства при ХЗВНК фигурирует в современных Кохрановских обзорах [17]. Возможности его использования в лечении пациентов с ХЗВНК определены современными «Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен нижних конечностей» (2013 г.) [18].

Препарат используется не только при ХЗВНК, но и при диабетической ангиопатии (нефропатия, ретинопатия и др.), что особенно актуально у больных пожилого возраста [19]. Положительные результаты назначения добезилата кальция получены при начальных проявлениях и развернутой клинической картине ХЗВНК, сопровождающейся возникновением судорог, отека нижних конечностей, синдрома «беспокойных ног» [20].

Таким образом, ряд клинических, экспериментальных и статистических исследований доказывает эффективность и безопасность применения синтетического ангиопротектора добезилата кальция как венотоника с лимфотропным эффектом, что реализуется в положительных изменениях симптоматики ХЗВНК и отека нижних конечностей.

Препарат продемонстрировал эффективность и безопасность в группе пациентов с ХЗВНК, однако необходимы дальнейшие исследования с накоплением клинического материала, позволяющие уточнить возможности использования данного лекарственного средства в зависимости от выраженности венозной патологии, возраста и тяжести состояния пациентов.

#### Литература/References

1. Клиническая флебология. Под ред. Ю.Л.Шевченко, Ю.М.Стойко. М.: ДПК Пресс, 2016. / *Klinicheskaja flebologija. Pod red. Ju.L.Shevchenko, Ju.M.Stoiko. M.: DPK Press, 2016. [in Russian]*
2. Совещание экспертов. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, основанные на принципах доказательной медицины. Рабочие материалы. М., 2008. / *Soveshchanie ekspertov. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu khronicheskikh zabolevanij ven, osnovannye na printsipakh dokazatel'noi meditsiny. Rabochie materialy. M., 2008. [in Russian]*
3. Rabe E, Guex JJ, Puskas A et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31 (2): 105–15.
4. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33 (2): 126–39.
5. Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol* 2005; 4 (4): 221–32.
6. Mestres P, Rodriguez L, Erill S, Laport J. Modification by calcium dobesilate of histamine effects on capillary ultra-structure. *Experientia* 1975; 31: 826–9.
7. Zabel-Langhennig R, Kulle M. Capillary fragility in diabetics and its modification by calcium dobesilate. *Z Gesamte Inn Med* 1983; 38: 633–6.
8. Van Bijsterveld OP, Janssen PT. The effect of calcium dobesilate on albumin leakage of the conjunctival vessels. *Curr Eye Res* 1981; 1: 425–30.
9. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentué-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Saf* 2004; 27: 649–60.
10. Demirtas S, Caliskan A, Guclu O et al. Can calcium dobesilate be used safely for peripheral microvasculopathies that require neoangiogenesis? *Med Sci Monit Basic Res* 2013; 19: 253–7.
11. Alda O, Valero MS, Pereboom D et al. In vitro calcium dobesilate on oxidative/inflammatory stress in human varicosae veins. *Phlebology* 2011; 26 (8): 332–7.
12. Angulo J, Peiró C, Romacho T et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 153–9.

13. Brunet J, Farine JC, Garay RP, Hannaert P. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 205–12.
14. Piller NB. The lymphagogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. *Lymphology* 1988; 21: 124–7.
15. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Treviño C, Berber A. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. *Angiology* 2008; 59 (3): 352–6.
16. Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology* 2004; 55 (2): 147–54.
17. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003229.
18. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013; 7 (2): 2–48. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskikh zaboлевanii ven. *Flebologiya*. 2013; 7 (2): 2–48. [in Russian]
19. Cai T, Wu XY, Zhang XQ et al. Calcium Dobesilate Prevents Diabetic Kidney Disease by Decreasing Bim and Inhibiting Apoptosis of Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *DNA Cell Biol* 2017; 36 (4): 249–55.
20. Rabe EL, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phlebology* 2016; 26 (4): 162–8.

#### Сведения об авторах

**Стойко Юрий Михайлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова»

**Гудымович Виктор Григорьевич** – д-р. мед. наук, доцент каф. хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова». E-mail: gudvic@mail.ru

## От редакции

Уважаемые читатели!

В статье В.Б.Белобородова и В.А.Синикина «Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами», опубликованной в журнале *Consilium Medicum*, 2017, №3 найдены опечатки и технические ошибки. В связи с этим приносим глубочайшие извинения авторам и публикуем исправленный вариант статьи.

# Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами

В.Б.Белобородов<sup>✉</sup>, В.А.Синикин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1  
<sup>✉</sup>vb\_beloborodov@mail.ru

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, является одной из актуальных проблем интенсивной терапии, вследствие высокой распространенности, недостаточной эффективности лечения, дополнительных затрат, связанных с удлинением пребывания в отделениях реанимации и стационаре. Антибактериальная терапия достоверно снижает летальность и затраты при условии адекватности по спектру и оптимальности по продолжительности. Настоящий аналитический обзор посвящен обсуждению проблемы оптимальной продолжительности антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, резистентность, антибактериальная терапия, карбапенемы, эффективность и безопасность.

**Для цитирования:** Белобородов В.Б., Синикин В.А. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 75–80.

## REVIEW

# Ventilator-associated pneumonia: antibacterial therapy with short courses

V.B.Beloborodov<sup>✉</sup>, V.A.Sinikin

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1  
<sup>✉</sup>vb\_beloborodov@mail.ru

## Abstract

Ventilator-associated pneumonia is one of the current problems of intensive care due to high prevalence, insufficient treatment effectiveness, additional costs associated with lengthening stay in the intensive care unit and inpatient. Antibiotic therapy significantly reduces mortality and costs, provided that it is adequate in spectrum and optimality for duration. This analytical review is devoted to the discussion of the optimal duration of antibiotic therapy.

**Key words:** nosocomial pneumonia, resistance, antibacterial therapy, carbapenems, efficiency and safety.

**For citation:** Beloborodov V.B., Sinikin V.A. Ventilator-associated pneumonia: antibacterial therapy with short courses. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7.1. Surgery): 75–80.

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), является наиболее частым видом инфекции у пациентов в критических состояниях, достоверно повышает риск летального исхода, часто вызвана резистентной флорой (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) и требует значительных материальных затрат, связанных с применением антибиотиков [1, 2]. Опубликованы рекомендации, в которых определены основные вопросы диагностики, лечения и профилактики НПивл [3, 4, 5]. Широко обсуждаются различные аспекты антибактериальной терапии НПивл, что связано с появлением новых антимикробных препаратов, сложностью, многокомпонентностью, актуальностью проблемы на стыке фундаментальной и прикладной науки, этических, гуманитарных и клинических интересов.

## Антибиотики и резистентность

Детерминанты резистентности к антибиотикам имелись в геноме бактерий миллионы лет назад [6, 7]. Метагеномный анализ ДНК из образцов, имеющих возраст более 30 тыс. лет, обнаружил коллекцию генов, кодирующих резистентность к β-лактамам, тетрациклинам и гликопептидам, близкую к генам бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций. Появление и распространение резистентных штаммов при антибактериальной терапии (АБТ) происходит в результате селекции небольшой их части, обладающей природной резистентностью и присутствующей в любой микробиоте. Именно при применении антибиотиков происходит реализация их преимуществ в резистентности перед чувствительной флорой. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) этот феномен

связан не столько с количеством инфицированных локусов, сколько с количеством бактерий в микробиоте пищеварительного тракта. До начала АБТ в организме имеется огромное количество бактерий, что создает оптимальные условия для быстрой селекции резистентных микробов. Даже если бактерия не является возбудителем инфекции, она может легко передавать гены резистентности другим бактериям с помощью конъюгации (прямого обмена ДНК) или плазмид (внехромосомной генетической информации). Недавно было показано, что короткий курс имипенема у пациентов ОРИТ приводит к достоверному возрастанию носительства резистентных к имипенему грамотрицательных бактерий [8]. Риск появления таких бактерий возрастал в 5,9 раза у пациентов, получавших лечение имипенемом в течение 1–3 дней по сравнению с контролем и в 7,8 раза – при более продолжительном лечении. Эти данные указывают на существенное влияние на резистентность не только продолжительного, но и кратковременного назначения антибиотиков.

Имеется непосредственная связь между потреблением антибиотиков и выделением резистентной флоры при инфекциях у животных и человека [9–14]. Доказана селекция резистентных стрептококков полости рта при назначении здоровым лицам макролидов в течение 7 сут [15]. Селективное давление приводит к резистентности бактерий в результате изменения проницаемости микробной стенки, целенаправленного выведения – эффлюкса, нарушения цели связывания антибиотиков, распространения генов резистентности [16]. Многие антибиотики в очень низкой концентрации не способны убивать чувствительные бактерии, но вызывают образование биологически активных соединений кислорода, способных повреждать бактериальную ДНК, увеличивая генетическую вариабельность микробов [17]. Способность к селекции резистентных штаммов *P. aeruginosa* при применении антисептических антибиотиков достоверно установлена [18, 19]. Риск неэффективности эмпирического режима АБТ напрямую связан с вероятностью селекции резистентности в результате предшествующего применения антибиотиков. Этот фактор используют при стратификации групп пациентов с высокой вероятностью наличия резистентной флоры (например, *P. aeruginosa*) и разработке клинических рекомендаций по АБТ [3, 20].

Имеются описания вспышек инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам бактериями, после применения разных классов антибиотиков. Установлена взаимосвязь между предшествующей антимикробной терапией и продукцией карбапенемаз у бактерий. При 4-летнем изучении 102 пациентов среди множества изученных показателей только предшествующая АБТ была связана с выделением резистентных к карбапенемам энтеробактерий [21]. В 26-месячном исследовании *Klebsiella pneumoniae* продуцентов β-лактамаз расширенного спектра, резистентных (96 штаммов) и чувствительных (55 штаммов) к карбапенемам, факторами появления резистентных штаммов были факт применения и продолжительность АБТ [22]. Применение комбинаций β-лактамаз/ингибитор β-лактамазы или фторхинолон/карбапенем также приводило к появлению возбудителей – продуцентов карбапенемаз. Эти данные согласуются с предшествующими о том, что нет определенного класса антибиотиков, который преимущественно приводит к продукции карбапенемаз. Гораздо чаще интенсивность и продолжительность применения антибиотиков является самым важным условием появления бактерий, способных к продукции карбапенемаз.

### Стратификация пациентов и выбор антибиотиков

Вероятно, наиболее важной проблемой лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными

ми возбудителями, является соблюдение баланса между эффективностью и экологичностью. Доказано, что задержка назначения антибиотика приводит к повышению летальности [23, 24]. Поэтому рекомендуется назначение терапии максимально широкого спектра для подавления всех вероятных возбудителей, результатом чего является коллатеральное повреждение – селекция резистентных бактерий [25].

На выбор антибиотика оказывают влияние три основных фактора: особенности пациента, факторы риска инфекции определенным возбудителем, тяжесть заболевания. Из демографических факторов обычно учитывают пожилой возраст, наличие нескольких сопутствующих заболеваний, определяющих сниженные резервные возможности и высокую летальность. Контакт с системой здравоохранения является важным фактором, влияющим на выбор антибиотиков широкого спектра, так как, например, предшествующая госпитализация повышает риск инфекции, вызванной резистентной флорой, приобретенной в госпитальных условиях. Инвазивные процедуры, даже проведенные в амбулаторных условиях, повышают вероятность колонизации полирезистентной флорой, которая является предрасполагающим фактором к инфекции, вызванной этим микробом. Локальные микробиологические данные имеют чрезвычайно важное значение в плане предсказания типа резистентности, который может иметь возбудитель нозокомиальной инфекции. Однако важно учитывать, что локальные данные чувствительности флоры могут различаться в разных отделениях одной и той же больницы. В условиях быстрого распространения резистентности необходимо помнить об актуальности информации: данные антибиотикограмм, полученных ранее, могут не отражать последних тенденций. Очень важной является информация о предшествующем применении антибиотиков, которая позволяет оценить риск элиминации нормальной флоры и вероятные механизмы резистентности. Не имеется однозначного толкования термина «недавняя АБТ», в большинстве случаев это обозначает предшествующие 90 дней.

Вторым по важности элементом стратификации пациентов при выборе АБТ является вероятный тип микроба, например, учет риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, уже используется во многих клинических рекомендациях [4, 5, 20]. Из всех переменных, влияющих на стратификацию пациентов в категорию, которой необходим режим, активный против полирезистентных бактерий, тяжесть состояния может быть наиболее важной. Если тяжесть состояния увеличивается, во избежание стартовой ошибки режима требуется активность против большинства вероятных механизмов резистентности бактерий.

После обзора, доказывающего роль карбапенемов как препаратов выбора лечения инфекций, вызванных продуцентами β-лактамаз расширенного спектра (ESBL), этот класс антибиотиков рассматривается в качестве 1-й линии [26]. Суть этой рекомендации заключается в том, что продуценты ESBL часто оказываются резистентными к фторхинолонам и аминогликозидам, так как механизмы резистентности к этим классам антибиотиков часто переносятся той же самой плазмидой, которая несет генетические элементы, определяющие продукцию ESBL. Парадоксально, что карбапенемы, будучи β-лактамами, оказываются стабильными к гидролизу ESBL. Опубликован обзор 6 проспективных исследований пациентов с ангиогенными инфекциями, вызванными *Escherichia coli* – продуцентами ESBL [27]. Результаты показали, что амоксициллин/клавуланат и пиперацillin/тазобактам являются альтернативой карбапенемам в лечении пациентов с ангиогенными инфекциями, вызванными *E. coli* – продуцентами ESBL, только в том случае, если они активны *in vitro*. Однако вариабельность чувствительности продуцентов ESBL к комбинации β-лактамаз/ингиби-

Таблица 1. *In vitro* активность имипенема, меропенема и дорипенема против 169 клинических штаммов *P. aeruginosa* – возбудителей первого эпизода НПивл [31]

Карбапенем	МПК, мг/л			%		
	Разброс показателей	50%*	90%	S**	I***	R****
Имипенем	0,25 →32	2	>32	61	2	36
Меропенем	0,032 →32	0,38	>32	65	13	22
Дорипенем	0,023 →32	0,25	8	70	15	15

\* $p < 0,0001$ . Friedman test для глобального сравнения трех карбапенемов и Wilcoxon test для сравнения: имипенема и меропенема, имипенема и дорипенема, меропенема и дорипенема; \*\*количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-чувствительных (S) штаммов, МПК=4, 2, 1 мг/л соответственно; \*\*\*количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-промежуточно-чувствительных (I) штаммов, МПК=4–8, 2–8, 1–4 мг/л соответственно; \*\*\*\*количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-резистентных (R) штаммов, МПК=8, 8, 4 мг/л соответственно.

Таблица 2. Результаты последующего наблюдения (28-е сутки) пациентов с НПивл, пролеченных антибиотиками в течение 8 и 15 сут [38]

Показатель	Количество/всего, %		Достоверность различий в группах (90% доверительный интервал)
	8 сут, количество	15 сут, количество	
Суперинфекция или рецидив НПивл, вызванный неферментирующими грамотрицательными микробами	26/64 (40,6)	16/63 (25,4)	15,2 (3,9–26,6)
Суперинфекция НПивл (новый возбудитель)	13/64 (20,3)	8/63 (12,7)	7,6 (1,1–14,2)
Рецидив НПивл (старый возбудитель)	21/64 (32,8)	12/63 (19,0)	13,8 (7,8–19,7)

тор  $\beta$ -лактамаз ограничивает их применение в качестве эмпирической терапии тяжелых инфекций до получения данных антибиотикограммы. Кроме того, не доказана равная клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама и карбапенемов, так как летальность к 14-м суткам оказалась выше в 1,9 раза у пациентов, получавших эмпирически пиперациллин/тазобактам [28]. В недавнем обзоре нашли подтверждение 3 клинические ситуации, при которых комбинация  $\beta$ -лактама/ингибитор  $\beta$ -лактамаз может заменить карбапенем в лечении инфекций, вызванных продуцентами ESBL: уроинфекции (в том числе с бактериемией); другие инфекции – при очень высоком уровне чувствительности *in vitro*; если возможна адекватная санация источника инфекции [29].

В ретроспективном исследовании мономикробной бактериемии, вызванной продуцентами ESBL, проведено сравнение цефепима, если он оказывался чувствительным *in vitro*, и карбапенема [30]. У пациентов, получавших цефепим, чаще выявлялась неэффективность лечения, при этом число выживших пациентов также было ниже. На основании этих наблюдений авторы делают вывод о меньшей эффективности цефепима в режиме эмпирической терапии по сравнению с карбапенемом в лечении бактериемии, вызванной штаммами, чувствительными к цефепиму и продукции ESBL.

### Карбапенемы и их особенности

Карбапенемы обладают бактерицидной активностью против грамотрицательных бактерий – наиболее частых возбудителей нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких – НПивл (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, энтеробактерии – продуценты ESBL). Именно поэтому они рекомендуются для эмпирической терапии НПивл у пациентов, которым проводится продолжительная (более 5 сут) искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или имеются факторы риска инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями [3–5]. В 2014 г. были опубликованы результаты крупного сравнительного исследования карбапенемов для лечения НПивл, вызванной *P. aeruginosa* [31]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) дорипенема оказались самыми низкими, что подтвердило наиболее высокую природную активность среди изученных карбапенемов (табл. 1). При сравнении карбапене-

мов оказалось, что количество чувствительных штаммов к дорипенему было самым большим, а резистентных – самым низким. Рецидивы НПивл наблюдались: у 13 (41%) из 32 получавших имипенем, у 6 (25%) из 24 – меропенем и 7 (22%) из 32 – дорипенем ( $p=0,15$ ). Погибли: 15 (47%) из 32 пациентов, получавших имипенем, 6 (25%) из 24 – меропенем и 7 (22%) из 32 – дорипенем ( $p=0,07$ ). Независимыми факторами летального исхода были: наличие острого респираторного синдрома в начале НПивл, высокая оценка по шкале SOFA и необходимость продолжения ИВЛ на 7-е сутки лечения, инфекция, вызванная штаммом с изменившейся чувствительностью (чувствительность штамма в первом образце и появление промежуточной чувствительности или резистентности при втором посеве). Среди 16 штаммов, утративших чувствительность к имипенему, меропенем оставался активным против 1, а дорипенем – против 2. Однако ни один штамм, резистентный к меропенему или дорипенему, не демонстрировал чувствительности к имипенему. Таким образом, результаты проспективного обсервационного исследования показали, что активность карбапенемов против возбудителей НПивл *P. aeruginosa* убывает в следующем порядке: дорипенем, меропенем, имипенем. Около 40% возбудителей имели промежуточную чувствительность или были резистентными. Факторами, непосредственно связанными с резистентностью к карбапенемам, были: применение карбапенемов в предшествующие 15 дней и продолжительность ИВЛ. При оценке штаммов возбудителей рецидива НПивл было показано, что 64% из них были те же самые, что и возбудители первого эпизода, в 1/3 случаев НПивл была вызвана новым возбудителем. Резистентность к карбапенемам развивалась вне зависимости от примененного карбапенема (имипенем, меропенем, дорипенем).

Дорипенем является последним из вышедших в клиническую практику карбапенемов, по сравнению с другими карбапенемами он имеет наиболее высокую активность *in vitro* против *P. aeruginosa*, в меньшей степени способствует селекции резистентности в экспериментальных условиях [32–35]. При сравнении дорипенема и имипенема у пациентов с НПивл доказана равная эффективность, а в подгруппах более тяжелых (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – APACHE II) и старших пациентов эффективность дорипенема была

выше [36]. Эффективность дорипенема в дозе 500 мг оказалась не ниже препаратов сравнения в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с нозокомиальной пневмонией, включая НПивл, при продолжительности лечения 7–14 дней, основанной на динамике состояния пациентов и решении лечащих врачей [32, 33]. При проведении фармакокинетического/фармакодинамического моделирования, основанного на клинических данных, показано, что 4-часовая инфузия 1 г дорипенема позволяла достигать целевых концентраций (выше МПК) и поддерживать достаточную концентрацию (выше МПК) свободного антибиотика для подавления большинства грамотрицательных возбудителей (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), в отличие от дозы 500 мг [34, 35]. Эти данные послужили обоснованием для проведения сравнительного исследования дорипенема в дозе 1 г (4-часовая инфузия) через 8 ч в течение 7 дней и имипенема в дозе 1 г (1-часовая инфузия) через 8 ч в течение 10 дней для лечения «поздней» НПивл. Возможность применения 7-дневного курса лечения дорипенемом авторы обосновали результатами регистрационных исследований дорипенема у пациентов с нозокомиальной пневмонией и данными более ранней публикации о равной эффективности АБТ продолжительностью 8 и 15 сут при лечении НПивл [36–38].

Необходимо более подробно остановиться на дизайне и результатах указанных исследований. Сравнение дорипенема (500 мг 1-часовая инфузия через 8 ч) и пиперацилина/тазобактама (4,5 г 30-минутная инфузия через 6 ч) в течение 7–14 суток применялось для лечения нозокомиальной пневмонии у пациентов без ИВЛ или «ранней» НПивл (менее 5 суток ИВЛ), т.е. у других категорий пациентов по сравнению с указанными выше [37]. В другом исследовании проведено сравнение дорипенема (500 мг 4-часовая инфузия через 8 ч) и имипенема (500 мг 30-минутная инфузия через 6 ч или 1000 мг 60-минутная инфузия через 8 ч) в течение 7–14 дней у пациентов с «ранней» или «поздней» НПивл, т.е. других режимов дозирования и с только частично соответствующей планируемому исследованию группой пациентов [36]. Таким образом, ни в одном из двух представленных исследований не предполагалось ограничиваться 7-суточной терапией дорипенемом, и по их результатам невозможно прогнозировать достаточность 7-суточной терапии. В третьем исследовании проведено сравнение 8- и 15-суточной терапии разными антибиотиками (исключая дорипенем) НПивл, и получены данные, частично представленные в табл. 2 [38]. В целом по результатам исследования нужно согласиться с авторами, что применение 8-суточного режима АБТ имеет право на существование, так как не было получено достоверных различий в летальности пациентов, получавших 8-суточный и 15-суточный режим АБТ. Однако возникновение рецидивов и новых эпизодов пневмонии более чем у 50% пациентов, пролеченных 8 сут, по сравнению с примерно 30% пациентов с 15-суточной АБТ заставляет более критично выделять группы пациентов, у которых сокращение продолжительности АБТ можно считать рациональным. Еще более печальная картина в отношении неферментирующей флоры, которая оказалась возбудителем НПивл у 2/3 исследованных пациентов. Хорошо известно, что эрадикация из дыхательных путей неферментирующих грамотрицательных бактерий, особенно *P. aeruginosa*, является непростой задачей, именно это обстоятельство создает опасность неэффективности АБТ и возникновения рецидивов – появления признаков пневмонии и выделение того же самого микроба с такой же или более высокой резистентностью. Взятые вместе результаты трех указанных исследований, на наш взгляд, не позволяют однозначно обосновать сокращение лечения до 7 сут.

## Вопросы, требующие дальнейшего уточнения

Основной целью применения коротких курсов АБТ при лечении НПивл является снижение вероятности побочных событий, связанных с применением антибиотиков, и профилактики роста резистентности. У пациентов с подтвержденной микробиологически НПивл 7-дневный курс дорипенема приводил к снижению эффективности лечения (недостоверно) и повышению летальности (недостоверно) по сравнению с 10-суточным применением имипенема [39]. При проведении математического моделирования был получен статистически достоверный более высокий риск 28-суточной летальности у пациентов, получивших более короткий курс лечения НПивл, вызванной *P. aeruginosa*. Это наблюдалось, несмотря на оптимизацию фармакокинетических показателей с помощью продленной инфузии антибиотика [40, 41].

Эти данные отличались от полученных ранее о безопасности и эффективности коротких курсов АБТ НПивл. Важность выбора подходящего антибиотика для стартовой АБТ НПивл уже была показана ранее [42]. Тогда же было показано, что укорочение АБТ ( $8,6 \pm 5,1$  и  $14,8 \pm 8,1$  дня,  $p < 0,001$ ) не сопровождалось возникновением рецидивов инфекции. В последующем исследовании было показано, что включение клинического фармаколога в группу исследователей позволило за счет исключения пациентов с подозрением на наличие НПивл еще больше сократить продолжительность лечения ( $6,0 \pm 4,9$  и  $8,0 \pm 5,6$  дня,  $p = 0,001$ ) [43]. Не было различий по вторичным результатам лечения (рецидив НПивл, госпитальная летальность, продолжительность лечения в стационаре). Однако нужно отметить, что в этом исследовании число пациентов с НПивл, вызванной неферментирующими грамотрицательными возбудителями, было незначительным, а показатели госпитальной летальности в обеих группах – достаточно высокими (32,0 и 37,1%,  $p = 0,357$ ). В нескольких исследованиях для ограничения продолжительности АБТ НПивл с успехом использовали оценку по шкале CPIS или уровню прокальцитонина в плазме крови [44–46].

Во многих исследованиях имеются указания на то, что короткие курсы АБТ НПивл в определенных обстоятельствах могут не иметь преимуществ, особенно при инфекциях, вызванных неферментирующей флорой. В ретроспективном исследовании 154 пациентов с НПивл, вызванной неферментирующей флорой, были 27 пациентов, пролеченных в течение 3–8 ( $6,4 \pm 0,3$ ) сут, и 127 – получавших антибиотики большее число дней ( $17,1 \pm 0,7$  дня). Достоверных различий получено не было, но имелась тенденция к более высокой летальности (22 и 14%,  $p = 0,38$ ) у пациентов, получавших короткие курсы лечения [47]. Другие исследователи для успешного лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной флорой, рекомендовали АБТ продолжительностью 10–14 дней. Это обосновывалось высокой вероятностью неадекватного режима эмпирической терапии, необходимостью его коррекции на 2–3-и сутки лечения после получения микробиологических данных и соответствующего увеличения продолжительности лечения [48, 49].

Еще одним важным условием эффективности АБТ является обоснованное дозирование антибиотиков, что особенно актуально для пациентов в критических состояниях [50, 51]. Неправильное дозирование антибиотиков (цефтобипрол, тигециклин) приводило к статистически достоверному возрастанию неэффективности и летальности по сравнению с правильно дозированными препаратами сравнения. В двух метаанализах было показано, что продленная инфузия  $\beta$ -лактамов антибиотиков приводит к тем же клиническим результатам, что и такая же или более высокая доза при обычном введении [52, 53]. При исследовании соотношения концентрации дорипенема в жидкости, омывающей дыхательный эпителий, и плазме у здоро-

вых добровольцев были получены такие же результаты, как и в отношении других карбапенемов. Было доказано, что преимущество имеет доза 1 г, а не 500 мг, вводимая с помощью 4-часовой инфузии. Однако необходимо подчеркнуть, что это заключение было сделано на основании исследования, проведенного у здоровых лиц [54].

Популяционный анализ показателей фармакокинетики дорипенема был сделан на основании клинических данных пациентов с НПивл [39]. Была доказана высокая вероятность достижения основных фармакокинетических показателей, включая пациентов с клиренсом креатинина выше нормального, приводящего к более быстрому выведению β-лактамовых антибиотиков. Не было выявлено связи между клиническим исходом и уровнем МПК возбудителей внутри этой популяции. Уровень дорипенема в плазме исследовали на 2–3-й день лечения, когда взаимосвязи между применением антибиотика и исходом были наиболее определенными по сравнению с исследованиями в конечных точках лечения. Обнаружено, что в группах, получавших дорипенем 7 сут и имипенем – 10 сут, клиническая эффективность и летальность не изменялись с возрастанием МПК (снижения чувствительности *in vitro*) возбудителей, что указывало на другие причины различий в прогнозируемых исходах. Среднее распределение оценки по CPIS в первые 7 сут лечения было одинаковым и становилось ниже в группе получавших дорипенем после его отмены. Это является указанием на то, что продолжительность АБТ, а не свойства антибиотика, оказывала определяющее влияние на исход.

Другим важным фактором снижения эффективности лечения может быть недостижение целевых концентраций антибиотика при 4-часовой инфузии по сравнению с обычным введением карбапенемов [55, 56]. Растянутая во времени инфузия разовой дозы антибиотика в условиях возрастания объема распределения и ускоренного выведения антибиотика у пациентов в критических состояниях может привести к снижению клиренса микробов и негативно влиянию на результат лечения. В обзоре фармакокинетики β-лактамовых антибиотиков у пациентов в критическом состоянии показано, что период полувыведения β-лактамов и время превышения МПК оказались плохо прогнозируемыми, особенно у пациентов с нормальной функцией почек [57]. В двух исследованиях было показано, что высокий уровень клиренса креатинина у пациентов в критических состояниях может указывать на высокую вероятность субтерапевтической концентрации β-лактамов [58, 59]. Одной из мер профилактики этой проблемы является применение нагрузочной дозы дорипенема, способствующей повышению концентрации препарата и достижению фармакокинетических целей даже в условиях высокого клиренса [57, 59]. Наиболее надежным перспективным выходом из данной ситуации является проведение индивидуального лекарственного мониторинга и коррекции дозы на основании реальной концентрации антибиотика в крови на начальном этапе АБТ.

## Заключение

Оптимизация применения антибиотиков может осуществляться несколькими методами: правильным выбором подходящего антибиотика, своевременным введением, правильной дозировкой с учетом особенностей распределения в условиях критических состояний, высокой активностью против вероятного возбудителя, преодолением основных механизмов резистентности и многими другими. Все эти факторы необходимо учитывать при назначении антибиотиков. Однако другая сторона этой проблемы – индивидуальная и экологическая безопасность АБТ – требует разумного сокращения продолжительности АБТ. Современные данные клинических исследований остаются недостаточными для создания рекомендаций по

продолжительности лечения разных инфекций, вызванных резистентной флорой. Тем не менее любая попытка обоснованного сокращения продолжительности АБТ должна приветствоваться, но при этом быть клинически обоснованной.

## Литература/References

- Kollef MH: Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965–70.
- Vincent JL, Rello J, Marshall et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–9.
- American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- Rotstein C, Evans G, Born A et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19–53.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11 (2): 100–38. / Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskii B.Z. et al. *Nozokomialnaia pnevmonia u vzroslykh (Natsionalnye rekomendatsii)*. Pod red. A.G.Chuchalina, B.R.Gelfanda. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya*. 2009; 11 (2): 100–38. [in Russian]
- Barlow M, Hall BG. Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol* 2002; 55: 314–21.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457–61.
- Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488–95.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 13.
- Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 388–95.
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Suppl. 3): 12–5.
- Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057–98.
- Garcia-Migura L, Hendriksen RS, Fraile L, Aarestrup FM. Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: the missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 2014; 170: 1–9.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482–90.
- Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S11–23.
- Rodriguez-Rojas A, Rodriguez-Beltran J, Couce A, Blazquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 293–7.
- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 670–7.
- Carmeli Y, Lidji SK, Shabtai E et al. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 367–72.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–64.
- Patel N, Harrington S, Dihmess A et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1600–8.
- Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1383–91.
- Kumar A, Haery C, Paladugu B et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006; 193: 251–8.

24. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749–55.
25. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 4): S341–5.
26. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657–86.
27. Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P et al. Beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 167–74.
28. Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1319–25.
29. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. Beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 475–85.
30. Lee NY, Lee CC, Huang WH et al. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 488–95.
31. Luyt CE, Aubry A, Lu Q et al. Imipenem, Meropenem, or Doripenem To Treat Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (3): 1372–80.
32. Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3136–40.
33. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 71–4.
34. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59: 220–8.
35. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3086–92.
36. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1089–96.
37. Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2113–26.
38. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
39. Kollef M, Chastre J, Clavel M et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: R218.
40. Drusano GL, Lodise TP, Melnick D et al. Meropenem penetration into epithelial lining fluid in mice and humans and delineation of exposure targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3406–12.
41. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA et al. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med* 2011; 37: 632–8.
42. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109–15.
43. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–9.
44. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11.
45. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.
46. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364–75.
47. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect* 2007; 8: 589–97.
48. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008; 134: 281–7.
49. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 670–80.
50. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140–51.
51. Neuner E, Ritchie D, Micek S. New antibiotics for healthcare associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 92–101.
52. Tamma PD, Putcha N, Suh YD et al. Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 181.
53. Roberts J, Webb S, Paterson D et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 2071–8.
54. Justo J, Gottfried MH, Deyo K et al. Doripenem intrapulmonary pharmacokinetics in healthy adult subjects. Proceedings of the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September 2011, Chicago, Illinois.
55. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 142–50.
56. Bullitta JB, Landersdorfer CB, Forrest A et al. Relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling to clinical care of critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 2044–61.
57. Goncalves-Pereira J, Povoas P. Antibiotics in critically ill patients- a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 2011; 15: R206.
58. Udy A, Roberts J, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–43.
59. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al. Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients. Association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142: 30–9.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

Белобородов Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vb\_beloborodov@mail.ru

Синикин Владимир Александрович – аспирант каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО







