

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

Журнал входит в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (индекс в общероссийском каталоге 29099)

**Издатель**  
ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»



**Научный редактор**  
Петров Алексей Станиславович

**Выпускающий редактор**  
Демидова Ольга Леонидовна

**Верстальщик**  
Гавриленко Дмитрий Борисович

**Адрес издательства:**  
119048, г. Москва,  
ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6  
**Телефон/факс:** (499)245-45-55  
**Сайт:** [www.medagency.ru](http://www.medagency.ru)  
**E-mail:** miapubl@mail.ru

**Приобрести журнал вы можете:**  
в издательстве по адресу  
Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6  
либо сделав заявку  
по e-mail: miapubl@mail.ru  
или по телефону: (499)245-45-55

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать: 28.10.2016  
Формат 60x90/8  
Бумага мелованная  
Общий тираж 10 тыс. экз.

# инфекции в хирургии

Том 14

№2, 2016

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор:

Б.Р. Гельфанд

### Заместители главного редактора:

Е.Г. Григорьев, Н.А. Ефименко, М.Д. Дибиров, С.А. Шляпников

С.Ф. Багненко  
Е.А. Евдокимов  
А.А. Еременко  
И.И. Затевахин  
Н.Н. Климко  
Р.С. Козлов  
А.Л. Левит  
А.У. Лекманов  
М.А. Магомедов (ответственный секретарь)  
О.Д. Мишнев  
В.А. Руднов  
А.В. Сажин  
А.И. Салтанов  
С.В. Сидоренко  
Д.Н. Проценко (ответственный секретарь)  
Н.Н. Хачатрян  
Л.Е. Цыпин  
А.Е. Шестопалов  
А.М. Шулутко  
С.В. Яковлев  
М.Б. Ярутовский

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ю.А. Амирасланов (Москва)  
А.Г. Бебуришвили (Волгоград)  
В.Б. Белобородов (Москва)  
Е.К. Гуманенко (Санкт-Петербург)  
А.А. Звягин (Москва)  
Н.А. Зубарева (Пермь)  
Л.П. Зуева (Санкт-Петербург)  
О.Б. Лоран (Москва)  
Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург)  
С.В. Свиридов (Москва)  
А.В. Щеголев (Санкт-Петербург)  
А.И. Ярошецкий (Москва)

## Содержание

<b>Современные возможности антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии</b> Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев, Р.С. Козлов, Б.З. Белоцерковский, Т.В. Попов, А.И. Ярошиецкий, Е.Б. Гельфанд, М.А. Магомедов	3	<b>Contemporary options of antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia</b> B.R. Gelfand, S.V. Yakovlev, R.S. Kozlov, B.Z. Belotserkovskiy, T.V. Popov, A.I. Yaroshetskiy, E.B. Gelfand, M.A. Magomedov	3
<b>Потребление системных антимикробных препаратов в хирургических отделениях стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь</b> Ю.А. Белькова, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, В.М. Мищенко, А.В. Голуб, А.И. Абубакирова, Б.В. Бережанский, Е.В. Елисеева, Н.А. Зубарева, И.А. Карпов, И.А. Копылова, Ш.Х. Палютин, У.С. Портнягина, О.В. Прибыткова, Е.К. Самуйло	16	<b>Systemic antimicrobials consumption and expenditures in the departments of surgery of multi-profile hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: the results of multicenter pharmacoepidemiological trial</b> Y.A. Belkova, S.A. Rachina, R.S. Kozlov, V.M. Mischenko, A.V. Golub, A.I. Abubakirova, B.V. Berezhanskiy, E.V. Eliseeva, N.A. Zubareva, I.A. Karpov, I.A. Kopylova, S.Kh. Palyutin, U.S. Portnyagina, O.V. Pribytkova, E.K. Samuylo	16
<b>Комбинированное лечение абсцесса мягких тканей в эксперименте</b> А.И. Урусова, В.В. Алипов, Д.В. Садчиков, Д.А. Андреев, М.В. Желаев	26	<b>Combined treatment of soft tissues' abscess in experiment</b> A.I. Urusova, V.V. Alipov, D.V. Sadchikov, D.A. Andreev, M.V. Zhelaev	26
<b>Микробный состав отделяемого ожоговой раны и эффективность его изучения при лабораторной диагностике</b> Г.В. Тец, В.В. Тец, Т.М. Ворошилова	29	<b>The microbial composition of burn wound discharge and efficency of its study for lab diagnostics</b> G.V. Tetz, V.V. Tetz, T.M. Voroshilova	29
<b>Система хирургического лечения обширных дермальных ожогов</b> В.В. Солошенко	32	<b>System of surgical treatment of extensive dermal burns</b> V.V. Soloshenko	32
<b>К вопросу о профилактике и лечении рецидива эхинококкоза</b> М.А. Нартайлаков, М.И. Лукманов	35	<b>On the question of the prevention and treatment of relapse echinococcosis</b> M.A. Nartajlakov, M.I. Lukmanov	35
<b>Интенсивная терапия сепсиса и персонализированная медицина: современное состояние проблемы в педиатрии</b> П.И. Миронов, А.У. Лекманов	37	<b>Intensive therapy of sepsis from a position of personalized medicine: pediatrics current state of the problem</b> P.I. Mironov, A.U. Lekmanov	37

# Современные возможности антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии

Б.Р. Гельфанд<sup>1</sup>, С.В. Яковлев<sup>2</sup>, Р.С. Козлов<sup>3</sup>, Б.З. Белоцерковский<sup>1</sup>, Т.В. Попов<sup>1</sup>,  
А.И. Ярошетский<sup>1</sup>, Е.Б. Гельфанд<sup>1</sup>, М.А. Магомедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup> НИИ антимикробной химиотерапии

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск, Россия

Распространение мультирезистентных штаммов возбудителей нозокомиальной пневмонии затрудняет выбор адекватной антимикробной терапии. В статье изложены современные отечественные данные об этиологии и наиболее эффективных режимах антибиотикотерапии этого жизнеугрожающего осложнения. Наиболее часто нозокомиальную пневмонию вызывают энтеробактерии — продуценты бета-лактамаз расширенного спектра *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Наиболее эффективными препаратами в отношении энтеробактерий остаются карбапенемы, однако в последнее время нередко выделяют карбапенемрезистентные штаммы. Устойчивые карбапенемам представители семейства *Enterobacteriaceae* наиболее чувствительны *in vitro* к полимиксинам и тигециклину. Лишь полимиксины проявляют достаточную активность *in vitro* в отношении неферментирующих грамотрицательных возбудителей, чувствительность к другим препаратам не превышает 50–60%. В статье подробно обсуждаются рекомендации по антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной грамотрицательными возбудителями со сниженной чувствительностью к карбапенемам. Обоснована необходимость комбинированной терапии, подчеркнута важность определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) карбапенемов как ключевого параметра, влияющего на выбор лечебной тактики. *S. aureus* является важнейшим грамположительным возбудителем нозокомиальной пневмонии, около половины его штаммов устойчивы к оксациллину. Гарантированной эффективностью в отношении метициллинорезистентных золотистых стафилококков — возбудителей нозокомиальной пневмонии обладают ванкомицин (при его МПК ≤ 1 мг/л), телаванцин и линезолид.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, антимикробная терапия, карбапенемазы, минимальная подавляющая концентрация

## Contemporary options of antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia

B.R. Gelfand<sup>1</sup>, S.V. Yakovlev<sup>2</sup>, R.S. Kozlov<sup>3</sup>, B.Z. Belotserkovskiy<sup>1</sup>, T.V. Popov<sup>1</sup>, A.I. Yaroshetskiy<sup>1</sup>,  
E.B. Gelfand<sup>1</sup>, M.A. Magomedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Spread of multiresistant causative agents of nosocomial pneumonia makes an adequate choice of antimicrobial therapy very difficult. This paper contains contemporary Russian data on etiology and the most effective regimens of antibiotic therapy of this life-treating complication. *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases *P. aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* are the most common causative agents of nosocomial pneumonia. Carbapenems are the only group of parenteral antibiotics which is highly active against nosocomial *Enterobacteriaceae*, but carbapenem-resistant strains are not rare in last years. The latter are mostly susceptible *in vitro* to polymixins and tigecycline. Polymixins are the only group which is highly active against non-fermenting Gram-negative microorganisms, while the activity of other antimicrobials doesn't exceed 50–60%. Recommendations on antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia caused by microbes with low susceptibility to carbapenems are thoroughly discussed in this paper. The importance of combined antibiotic therapy and assessment of minimal inhibitory concentration (MIC) of carbapenems is stressed. *S. aureus* is the main Gram-positive microorganism causing nosocomial pneumonia. Approximately half of its strains are resistant to oxacillin. Vancomycin (in cases with MIC ≤ 1 mg/l), telavancin and linezolid are the agents with guaranteed effectiveness against meticillin-resistant *S. aureus*.

**Keywords:** nosocomial pneumonia, antimicrobial therapy, carbapenems, minimal inhibitory concentration

В настоящее время существенно возрастает устойчивость возбудителей внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам, что повышает риск назначения неадекватной эмпирической терапии. Нозокомиальная пневмония оказывает наиболее неблагоприятное влияние на результаты лечения больных, поэтому рекомендации по антимикробному лечению этого жизнеугрожающего осложнения нужда-

ются в периодическом пересмотре с учетом динамики этиологической структуры и профиля антибиотикорезистентности возбудителей.

### Микробиологическая структура нозокомиальной пневмонии (НП) во втором десятилетии XXI века

Сведения об этиологии НП в стационарах России, полученные в 2013–2014 гг. в рамках На-

циональной программы мониторинга антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, представлены в табл. 1. Наиболее часто НП и НПивы вызывают аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*,

*P. aeruginosa*, *E. coli* и *Proteus spp.*. Нередко при НП выделяют грам-положительные бактерии, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (*MRSA*). Нередко НП имеет полимикробную этиологию, что чаще наблюдают у взрослых пациентов с ОРДС.

Микробиологическая структура «ранней» НП, т.е. развивающейся в первые 4 суток госпитализации, приближается к этиологическому спектру внебольничной пневмонии. В этих условиях значима этиологическая роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Частота выделения полирезистентных возбудителей НП, таких как *S. maltophilia* и *B. cereus*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз свидетельствует о необходимости локального эпидемиологического надзора за этиологией и антимикробной резистентностью. НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с НПивл. Роль *L. pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состояниями и, в частности, после трансплантации органов.

Частота НП, вызванных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, очень низка. У пациентов без иммунодефицитов нозокомиальные пневмонии, вызванные грибами, практически не встречаются. Аспергиллезная пневмония наиболее часто развивается у больных ХОБЛ, принимающих системные ГКС,

у пациентов с циррозом печени, а также при нейтропении, у онкогематологических больных, после трансплантации костного мозга и солидных органов.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспираата скорее свидетельствует о колонизации материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологического значения при НП у пациентов без иммунодефицита, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria spp.*, грибы рода *Candida*.

Отмечены значительные вариации преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от центра и профиля отделения. В табл. 2 отражена микробиологическая структура НП в ОРИТ смешанного типа одной из клинических баз кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Сопоставление локальных и общероссийских данных показывает, что в нашем ОРИТ, как и во всей РФ, среди возбудителей НП преобладает грамотрицательная флора, однако НФГОБ (не ферментирующие глюкозу оксидазо-положительные бактерии) имеют большее этиологическое значение, а представители семейства *Enterobacteriaceae* — несколько меньшее, чем в целом по России. Эти важные местные особенности микробного пейзажа следует учитывать при составлении локальных формуля-

ров и протоколов эпидемической терапии, а также при закупках АМП (антибиотические препараты). Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

### Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

Вследствие значительных вариаций профилей резистентности к АМП возбудителей нозокомиальных инфекций в различных учреждениях интерпретация данных соответствующих многоцентровых исследований должна осуществляться с учетом их ориентировочного характера, отражающего глобальные тенденции изменения устойчивости госпитальной микрофлоры. При выборе АМП для эпидемической терапии НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты.

#### *Enterobacteriaceae*

Наличие или отсутствие выработки бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) этими микроорганизмами является важным фактором для адекватного выбора АМП. Практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, но наиболее часто она встречается у *K. pneumoniae* и *E. coli*, являющихся одними из основных возбудителей нозокомиальной инфекции. На настоящий момент частота продукции БЛРС нозокомиальными возбудителями в РФ достигла такого высокого уровня, что рассматривать цефалоспорины как препараты для эпидемической стартовой терапии не представляется возможным. То же касается и фторхинолонов, к которым продуценты БЛРС обычно также устойчивы. В настоящее время наиболее важно оценивать чувствительность энтеробактерий к карбапенемам, как минимум к имипенему и меропенему, при ранней НП — к эртапенему. Это связано с тем, что карбапенемы являются на настоящий момент наиболее важной группой препаратов для терапии НП, и с тем, что во многих регионах быстро распространяются энтеробактерии, продуценты карбапенемаз (табл. 3). Кроме того, имеет смысл оценивать чувствительность возбудителей:

- к пиперациллину/тазобактаму (ввиду отсутствия современных критериев для цефопера-

**Таблица 1.** Частота выделения различных возбудителей НП в РФ (2013–2014 гг.)

Микроорганизм	Частота выделения, %
<i>Enterobacteriaceae</i>	58,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,9
Другие	1,3

**Таблица 2.** Микробиологическая структура НП в ОРИТ смешанного типа (2013–2015 гг.)

Микроорганизм	Частота выделения, %
Все <i>Enterobacteriaceae</i>	42,1
• <i>K. pneumoniae</i>	29,4
• <i>Proteus spp.</i>	5,4
• <i>E. coli</i>	4,5
• <i>S. marcescens</i>	1,5
• <i>Enterobacter spp.</i>	1,0
• другие энтеробактерии	0,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,0

**Таблица 3.** Чувствительность изолятов энтеробактерий, выделенных в различных регионах РФ в 2013–2014 гг.<sup>1</sup>

Препарат	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Азtreонам	15,3	3,65	81,0	128	256
Амикацин	89,1	0,7	10,2	2	32
Ампициллин	2,2		97,8	256	256
Гентамицин	39,4	1,5	59,1	32	128
Имипенем	89,8	1,5	8,8	0,125	4
Ко-тримоксазол	28,5	2,2	69,3	256	256
Колистин	78,1		21,9	0,5	256
Меропенем	94,2	0,7	5,1	0,06	0,5
Пиперациллин/тазобактам	43,1	13,9	43,1	16	256
Тигециклин	84,7	4,4	11,0	0,5	4
Тикарциллин/claveуланат	13,1	2,2	84,7	256	256
Тобрамицин	26,3	3,7	70,1	16	64
Фосфомицин	72,8		27,2	16	512
Хлорамфеникол	42,3		57,7	32	256
Цефепим	16,8		83,2	128	256
Цефоперазон/сульбактам <sup>2</sup>				16	32
Цефотаксим	13,9		86,1	256	256
Цефтазидим	16,1	6,6	77,4	128	256
Ципрофлоксацин	39,0	1,5	59,9	4	128
Эртапенем	89,1	1,5	9,5	0,06	1

<sup>1</sup> Здесь и далее: оценка чувствительности производилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2015.

<sup>2</sup> Отсутствуют современные критерии интерпретации; для ориентировочной оценки чувствительности возможно использование результатов определения чувствительности к пиперациллину/тазобактаму.

зоны/сульбактама для оценки чувствительности к нему можно ориентироваться на результаты определения чувствительности к пиперациллину/тазобактаму;

- полимиксинам (колистину, полимиксину В);
- цефалоспоринам III или IV поколения (тест на продукцию БЛРС);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (амикацину и нетилмицину);
- тигециклину (НП не является официально зарегистрированным показанием для тигециклина ввиду того, что при использовании рекомендованных в инструкции к препаратуре доз в ткани легких не создается достаточная концентрация препарата, однако при применении более высоких доз, особенно вводной, возможно достижение потенциально эффективных концентраций);
- ко-тримоксазолу;
- фосфомицину.

Для микроорганизмов, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*) имеет смысл во всех случаях определять чувствительность к цефалоспоринам IV поколения (цефепиму).

#### *P. aeruginosa*

Данный микроорганизм обладает способностью развития ре-

зистентности ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем устойчивость может формироваться и в процессе терапии, особенно монотерапии (табл. 4). Целесообразно определять чувствительность *P. aeruginosa* к цефалоспоринам III–IV поколений с антисинегнойной активностью, карбапенемам с антисинегнойной активностью (к каждому из них!), пиперациллину/тазобактаму, фторхинолонам с антисинегнойной активностью, аминогликозидам и полимиксинам.

#### *Acinetobacter spp.*

*Acinetobacter spp.* также обладают природной резистентностью ко многим АМП. Нет ни одной группы АМП, которая бы обладала надежной активностью в отношении *Acinetobacter spp.* (табл. 5). Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter spp.*, следует знать резистентность:

- к карбапенемам (имипенему, меропенему, дорипенему; рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- цефалоспоринам III–IV поколения (цефтазидиму и цефепиму);
- сульбактамсодержащим β-лактамам (ампициллину/сульбактаму; для оценки чувствительности к цефоперазону/сульбактаму можно ориентироваться на результаты оп-

ределения чувствительности к ампициллину/сульбактаму);

- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, нетилмицину);
- ко-тримоксазолу;
- полимиксинам (колистину и полимиксину В);
- тигециклину (при использовании рекомендованных в инструкции к препаратуре доз в ткани легких не создается достаточная концентрация препарата, однако при применении более высоких доз, особенно вводной, возможно достижение потенциально эффективных концентраций; в связи с тем, что нет установленных критериев интерпретации результатов определения чувствительности к тигециклину, для оценки чувствительности можно использовать эпидемиологические точки отсечения).

#### *S. maltophilia*

В отношении данного микроорганизма активен фактически только ко-тримоксазол.

#### *S. aureus*

Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, обусловливающая также устойчивость ко всем β-лактамам. В 2013–2014 гг. устойчивыми к β-лактамам (*MRSA*) являлись 40% штаммов *S. aureus*, выделенных в РФ от па-

**Таблица 4.** Чувствительность изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в различных регионах РФ в 2013–2014 гг.

Препарат	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Азtreонам	2,2	56,5	41,3	16	64
Амикацин	54,4	6,5	39,1	8	256
Гентамицин	54,4		45,7	4	256
Имипенем	5,4	7,6	87,0	128	128
Колистин	98,9		1,1	0,5	2
Меропенем	38,0	21,7	40,2	8	128
Пиперациллин/тазобактам	40,2		59,8	32	256
Полимиксин В <sup>1</sup>				1	1
Тикарциллин/клавуланат	7,6		92,4	128	256
Тобрамицин	60,9		39,1	1	256
Фосфомицин <sup>1</sup>				128	512
Цефепим	47,8		52,2	16	64
Цефтазидим	45,7		54,4	16	128
Ципрофлоксацин	43,5	6,5	50	1	32

<sup>1</sup> Отсутствуют современные критерии интерпретации; для ориентировочной оценки чувствительности возможно использование эпидемиологических точек отсечения. Значения эпидемиологических точек отсечения конкретных препаратов определяют статистическими методами на основании анализа данных о распределении МПК в отношении репрезентативной выборки микроорганизмов, они являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств.

**Таблица 5.** Чувствительность изолятов *Acinetobacter spp.*, выделенных в различных регионах РФ в 2013–2014 гг.

Препарат	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Азtreонам <sup>1</sup>				256	256
Амикацин	22,4	3,5	74,1	64	512
Ампициллин/сульбактам <sup>1</sup>				64	128
Гентамицин	32,9		67,1	128	256
Дорипенем	16,5	14,1	69,4	16	128
Имипенем	11,1	9,3	79,6	64	64
Ко-тримоксазол	16,5	12,9	70,6	32	256
Колистин	100			0,5	1
Меропенем	12,9	12,9	74,1	64	128
Пиперациллин/тазобактам <sup>1</sup>				256	256
Сульбактам <sup>1</sup>				16	32
Тигециклины <sup>1</sup>				2	8
Тикарциллин/клавуланат <sup>1</sup>				256	256
Тобрамицин	44,7		55,3	16	256
Цефепим <sup>1</sup>				128	256
Цефоперазон/сульбактам <sup>1</sup>				32	64
Цефтазидим <sup>1</sup>				128	256
Ципрофлоксацин	2,4		97,7	64	128

<sup>1</sup> Отсутствуют современные критерии интерпретации; для ориентировочной оценки чувствительности возможно использование эпидемиологических точек отсечения.

циентов с НП. Гарантированной активностью в отношении подобных штаммов обладают гликопептиды (ванкомицин и телаванцин) и линезолид, причем до сих пор в России нет сообщений о выделении штаммов, устойчивых к данным препаратам. Однако при использовании ванкомицина в терапии НП обязательно определение минимальной подавляющей концентрации данного препарата, поскольку при МПК  $\geq 2$  мг/л эффективность ванкомицина субоптимальна. Необходимо также помнить о возможности применения цефалоспоринов с активностью в отношении MRSA (цефтаролина).

### Антимикробная терапия

Выделяют эмпирическую и целенаправленную (этиотропную) антимикробную терапию нозокомиальной пневмонии. У большинства пациентов начинают с эмпирической терапии, а после идентификации возбудителя лечение корректируют с учетом его чувствительности к антимикробным препаратам.

Исследования, выполненные в последние годы, позволили определить два важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП:

- обеспечение адекватной антимикробной терапии;
- сокращение нерационального (в т.ч. избыточного) применения

других антимикробных препаратов у данной категории пациентов.

Для выполнения первого из указанных условий необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической антимикробной терапии, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных об уровне их антибиотикорезистентности.

Ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является максимально быстрое назначение адекватной

эмпирической антимикробной терапии (уровень рекомендаций А). Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют о том, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии отмечается существенное ухудшение прогноза заболевания, даже в тех случаях, когда осуществлялась коррекция терапии в процессе лечения.

Для реализации второго условия антимикробной терапии в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как:

- улучшение качества диагностики НП, отказ от проведения антибактериальной терапии при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотико-профилактики НП у больных на ИВЛ;
- административные ограничения назначения антибиотиков;
- тактика дезэскалации (смена режима антибактериальной терапии широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение общей длительности курса антибактериальной терапии на основании регулярного контроля состояния пациента, мониторинга биохимических маркеров бактериальной инфекции (СРБ, прокальцитонин) и результатов микробиологического исследования.

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

- активность в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом данных исследования чувствительности локальной микрофлоры в отделении;
- учет длительности госпитализации до момента возникновения НП («ранняя» и «поздняя» пневмония);
- учет наличия факторов риска полирезистентных возбудителей.

#### **Факторы риска MRSA:**

- предшествующая (в течение 3 мес.) госпитализация;
- применение антибиотиков широкого спектра (фторхинолонов, в меньшей степени цефалоспоринов III–IV поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- внутривенная наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней;
- высокая распространенность MRSA в отделении.

#### **Факторы риска *P. aeruginosa*:**

- длительное нахождение в ОРИТ;
- ИВЛ больше 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

#### **Факторы риска БЛРС-продуцирующих энтеробактерий:**

- предшествующая терапия цефалоспоринами III поколения или фторхинолонами;
- предшествующая (в течение 3 мес.) госпитализация;
- ИВЛ больше 4 сут;
- длительная госпитализация.

#### **Факторы риска карбапенемаз-продуцирующих бактерий:**

- предшествующее применение карбапенемов;
- высокая распространенность карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении.

В случае выявления определенных факторов риска целесообразно назначение препаратов, активных в отношении соответствующих возбудителей с учетом локальных особенностей антибиотикорезистентности.

### **Эмпирическая терапия**

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия является необходимым условием снижения летальности, сокращения продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением.

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала для микробиологического исследования.

Рекомендации по эмпирической терапии НП в значительной степени условны; планирование такой терапии должно основываться в первую очередь на локальных данных об этиологической структуре заболевания, природной резистентности основных возбудителей и о частоте распространения среди них приобретенной резистентности. Необходимо также учитывать некоторые закономерности зависимости этиологии НП от времени и условий ее возникновения.

При «ранних» НП у пациентов, ранее не получавших антибактериальной терапии/профилактики и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничным пневмониям, при этом полирезистентные возбудители маловероятны.

Поэтому у таких пациентов оправдано назначение антибактериальных препаратов без антиси-

негнойной или анти-MRSA активности: ингибиторозащищенных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) или карбапенема без антиси-негнойной активности (эртапенем).

Этиологическая структура «поздней» НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов), и чувствительность ее возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать антиси-негнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра.

Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии НП представлены в табл. 6, 7.

Следует учитывать возможность этиологической роли энтеробактерий, ацинетобактеров и псевдомонад, устойчивых к карбапенемам. Выделяют три основных механизма нечувствительности грамотрицательных возбудителей к бета-лактамам: ферментная инактивация, снижение проницаемости наружной мембрани за счет модификации пориновых каналов и активный эфлюкс. Установлено, что устойчивость вследствие пориновых дефектов нестабильна и не передается горизонтально, а штаммы с дефектами поринов имеют сниженную способность к выживанию и размножению. Важно, что нечувствительные к карбапенемам за счет пориновых дефектов штаммы обычно чувствительны к антибиотикам других классов. К наиболее негативной тенденции последних 5 лет следует отнести появление в России устойчивости к карбапенемам, связанной с производкой различных карбапенемаз (KPC, NDM, VIM, OXA-48 и др.). Первое сообщение об обнаружении в России штамма *K. pneumoniae*, продукента сериновой карбапенемазы класса D OXA-48, было сделано в 2012 г. [12], а в последние годы вспышки госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, регистрируются с возрастающей частотой [1]. В Санкт-Петербурге обнаружены представители всех четырех глобально распространенных групп. Из Москвы и других регионов сообщают преимущественно о распространении

**Таблица 6.** Эмпирическая антибактериальная терапия «ранней» ( $\leq 4$  дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам)
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	или Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)
<i>Haemophilus influenzae</i>	или Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим)
Энтеробактерии	или Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
- <i>Escherichia coli</i>	
- <i>Proteus spp.</i>	
- <i>Enterobacter spp.</i>	
- <i>Serratia marcescens</i>	

<sup>1</sup> При риске *MRSA* в отделении — рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина.

**Таблица 7.** Эмпирическая антибактериальная терапия «поздней» ( $\geq 5$  дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты <sup>1</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) <sup>2</sup>	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем)
<i>Acinetobacter spp.</i> <sup>3</sup>	или Ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	плюс (при наличии факторов риска <i>MRSA</i> )
<i>MRSA</i> <sup>4</sup>	Линезолид или Ванкомицин или Телаванцин

<sup>1</sup> При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен амикацин с учетом локальных данных чувствительности возбудителей.

<sup>2</sup> При выделении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем).

<sup>3</sup> Препаратами выбора при выделении *Acinetobacter spp.* являются антисинегные карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) или цефоперазон/сульбактам.

<sup>4</sup> Препаратором выбора при *MRSA*-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью на основании результатов рандомизированных исследований. Риск неуспеха при терапии ванкомицином возрастает в случае выделения *MRSA* со значениями МПК  $> 1$  мкг/мл. Телаванцин эффективен в отношении *MRSA* с МПК ванкомицина  $\geq 1$  мкг/мл; препарат противопоказан при ОПН (клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин).

карбапенемаз ОХА-48-типа. Сведения о наиболее распространенных механизмах резистентности грамотрицательных возбудителей к карбапенемам на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова представлены в табл. 8. Данные получены в рамках проекта «APEX» НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ.

Для продуцентов карбапенемаз характерна высокая частота ассоциированной устойчивости к антибиотикам разных групп, зачастую они сохраняют чувствительность только к тигециклину и полимиксинам (полимиксину В и колистину). Поэтому следует учитывать, что в настоящее время карбапенемы не являются такими же надежными и адекватными антибактериальными средствами при эмпирической терапии НП, как ранее, и неудачи лечения этими антибиотиками возможны из-за устойчивости к ним возбудителей.

В то же время режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, до настоящего времени не отработаны и не могут быть рекомендованы для эмпириче-

ской терапии. В случае тяжелого состояния пациента с НП иллюзорной остается стартовая эмпирическая терапия антисинегным карбапенемом (меропенем, дорипенем или имипенем) в сочетании с антибиотиком, активным против *MRSA* (линезолид, ванкомицин или телаванцин). Возможность этиологической роли карбапенемрезистентных энтеробактерий или ацинетобактеров целесообразно учитывать и назначать соответствующую антибактериальную терапию (раздел «Целенаправленная антибактериальная терапия») при неуспехе лечения, основанного на карбапенемах.

### Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематического обзора, посвященного непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов), обладающих природной активно-

стью в отношении большинства возбудителей НП, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации антибактериальных средств свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, снижение риска развития резистентности (в экспериментальных исследованиях), например у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, при проведении комбинированной антибактериальной терапии, а также теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций. Важное потенциальное преимущество комбинированной АМТ заключается в снижении риска выработки резистентности в процессе лечения.

В ряде рандомизированных проспективных исследований у пациентов с НП или бактериемией не показано преимущества комбинированной антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией как в частоте достижения клиниче-

**Таблица 8.** Механизмы устойчивости к карбапенемам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций (2014–2016 гг.)

Вид	Число штаммов, п		Тип карбапенемаз
	Отправлены в НИИ АХ СГМУ	Продуцируют карбапенемазы	
<i>K. pneumoniae</i>	34	23 1	D (OXA-48) B (NDM)
<i>P. aeruginosa</i>	15	8	B (VIM)
<i>A. baumannii</i>	24	14 10	D (OXA-23) D (OXA-40)

ского эффекта, так и в летальности; в то же время имеется отчетливая тенденция к более высокой вероятности достижения адекватной терапии и клинической эффективности при применении комбинированной антибактериальной терапии в случае НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Сходные данные продемонстрированы в метаанализах [2, 6, 8].

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии НП по сравнению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии НП не оправдано. Комбинированные режимы антибактериальной терапии НП могут быть использованы в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, *MRSA* к цефалоспоринам, карбапенемам или фторхинолонам). В этом случае целесообразно добавление к терапии анти-*MRSA*-антибиотика (линезолида, ванкомицина или телаванцина).

На сегодняшний день комбинированная терапия также рекомендуется при лечении инфекций, вызванных продуcentами карбапенемаз (раздел «Целенаправленная антибактериальная терапия»).

### Путь введения и дозирование АМП

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, а также фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать антимикробные препараты внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих высокой биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), т.н. ступенчатая терапия.

Следует также учитывать, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (на-

пример, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей, что требует частого введения. Перспективным подходом также является назначение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением. Карбапенемом, наиболее длительно сохраняющим стабильность при комнатной и повышенной температуре, является дорипенем [7].

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточной дозы (с учетом идеальной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность.

В условиях широкого распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов важной составляющей эффективной антибактериальной терапии НП является адекватное дозирование антимикробных препаратов (табл. 9).

### Оригинальные и генерические препараты

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии 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 лекарственных средств, ограничено. Более того, в последние годы регулярно появляются результаты исследований, показывающие более низкую ан-

тимикробную активность *in vitro*, а также эффективность в эксперименте и клинике некоторых генерических антибиотиков по сравнению с оригинальными, даже при их фармацевтической эквивалентности. В связи с этим для лечения пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе НП, следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических и оригинальных препаратов необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

### Длительность терапии

Ранее рекомендованная длительность терапии НП составляла 14–21 день. В то же время было показано, что при НПивл значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых 2 дней терапии, а увеличение ее длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*.

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с НПивл по шкале CPIS в динамике, было показано, что при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5-му дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии.

В настоящее время имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до 7–8 сут без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НПивл, вызванных неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) или при выявлении гнойных осложнений (эмпиема плевры, абсцедирование) — в этом случае следует обсуждать более длительные курсы антибактериальной терапии. Более длительные курсы антибактериальной терапии

**Таблица 9.** Дозы антибактериальных препаратов для внутривенного введения для лечения НП у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

<b>Цефалоспорины без антисинегнойной активности</b>	
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки <sup>1</sup>
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки <sup>1</sup>
Цефтаролин	0,6 г 2 раза в сутки
<b>Цефалоспорины с антисинегнойной активностью</b>	
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки <sup>2</sup>
<b>Карбапенемы</b>	
Меропенем	1–2 г 3–4 раза в сутки (3-часовая инфузия) <sup>3</sup>
Имипенем	1 г 3–4 раза в сутки
Дорипенем	0,5–1 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия)
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
<b>Ингибиторозащищенные β-лактамы</b>	
Ампициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Амоксициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
<b>Аминогликозиды</b>	
Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки <sup>4</sup>
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки <sup>4</sup>
Тобramицин	3–5 мг/кг 1 раз в сутки
<b>Фторхинолоны без антисинегнойной активности</b>	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
<b>Фторхинолоны с антисинегнойной активностью</b>	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левофлоксацин	500 мг 1–2 раза в сутки <sup>5</sup>
<b>Полимиксины</b>	
Полимиксин В	1–1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10 000–12 500 МЕ/кг 2 раза в сутки <sup>6</sup>
<b>Глицилциклины</b>	
Тигециклин	50 мг 2 раза в сутки (первая доза 100 мг) <sup>7</sup>
<b>Оказолидиноны</b>	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
<b>Гликопептиды и липогликопептиды</b>	
Ванкомицин	15–20 мг/кг 2 раза в сутки <sup>8</sup>
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки
<b>Другие антибактериальные препараты</b>	
Фосфомицин	3–4 г 2–3 раза в сутки
Ко-тримоксазол	15 мг/кг в сутки по триметроприму в 2–3 введения

<sup>1</sup> При выделении *S. aureus* (*MSSA*) требуются максимальные дозы.

<sup>2</sup> На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г.

<sup>3</sup> В случае выделения *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5–3 г/сут; в случае инфицирования неферментирующими микроорганизмами и продуцентами карбапенемаз доза должна быть выше (4–6 г/сут).

<sup>4</sup> Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мкг/мл и < 4–5 мкг/мл.

<sup>5</sup> При выделении *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г.

<sup>6</sup> 60–90 мин инфузия.

<sup>7</sup> В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендованная суточная доза составляет 100 мг; в медицинской научной литературе имеются сообщения о более высокой эффективности и хорошей переносимости при увеличении суточной дозы препарата до 200 мг [3].

<sup>8</sup> Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг/мл; в случае *MRSA* с МПК > 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч).

(14–28 дней) также целесообразны при стафилококковой (*MSSA* или *MRSA*) пневмонии, осложненной бактериемией. Показана возможность сокращения длительности антибактериальной терапии НП с помощью мониторирования уровня прокальцитонина. Нормализация уровня прокальцитонина или его снижение на 90% и более от исходной величины является веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

#### **Целенаправленная антибактериальная терапия**

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результата микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической антибактериальной терапии. Препараты и их комбинации, рекомендуемые для терапии НП, вызванной наиболее распространенными возбудителями, представлены в табл. 10.

#### **Антибактериальная терапия инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам возбудителями**

Обычно КПЭ (карбапенемазо-продуцирующие энтеробактерии) характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антибиотиков других классов (фторхинолонам, аминогликозидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину, полимиксинам

**Таблица 10.** Выбор антимикробных препаратов для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизмы	Препараты 1-й линии <sup>1</sup>	Альтернативные средства <sup>1</sup>
<i>Грамотрицательные</i>		
<i>K. pneumoniae, E. coli, P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС-)	ЦС III-IV поколения Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам ФХ	Карбапенем
<i>K. pneumoniae, E. coli, P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС+)	Карбапенем	Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим/авибактам <sup>2</sup>
<i>K. pneumoniae, E. coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина	
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем) Ципрофлоксацин или левофлоксацин Цефоперазон/сульбактам Полимиксин В Колистин Цефтозан/тазобактам <sup>2</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем) Ампициллин/сульбактам ± АГ Тигециклин <sup>3</sup> Полимиксин В Колистин ФХ ± АГ Ко-тримоксазол <sup>4</sup>
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол <sup>5</sup>	Тигециклин ФХ
<i>Грамположительные</i>		
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин <sup>6</sup> или цефазолин <sup>7</sup>	Ампициллин/сульбактам Клиндамицин Левофлоксацин Линезолид
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид <sup>8</sup>	Ванкомицин <sup>9</sup> Телаванцин <sup>10</sup> Цефтариолин <sup>11</sup>
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим или цефтриаксон	Левофлоксацин или моксифлоксацин
<i>Атипичные микроорганизмы</i>		
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин, или моксифлоксацин, или ципрофлоксацин	Эритромицин + рифампицин

<sup>1</sup> При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя.<sup>2</sup> В РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.).<sup>3</sup> На основании инструкции не показан при НП; назначение возможно при отсутствии другой альтернативы лечения (например, при множественной устойчивости, включая устойчивость к карбапенемам) и обосновано в медицинской документации решением консилиума и информированным согласием пациента. При назначении необходимо иметь в виду, что тигециклин целесообразно применять в составе комбинаций с другими антибиотиками, обладающими активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, или с рифампином. Целесообразно также рассмотреть вопрос об увеличении суточной дозы до 200 мг.<sup>4</sup> Только в комбинации и при отсутствии другой альтернативы лечения.<sup>5</sup> Эффективный режим дозирования не изучен; обосновано назначение в увеличенной дозе — 15 мг/кг по триметоприму.<sup>6</sup> Режим дозирования оксациллина: внутривенно 2 г 4–6 раз в сутки.<sup>7</sup> Режим дозирования цефазолина: внутривенно 2 г 3–4 раза в сутки.<sup>8</sup> В рандомизированных исследованиях отмечена более высокая эффективность линезолида при НП и НП<sub>ИВЛ</sub> по сравнению с ванкомицином.<sup>9</sup> Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы до 3–4,5 г (нагрузочная доза 25–30 мг/кг) или назначение других антибиотиков; при МПК больше 2 мкг/мл необходимо применять другие анти-MRSA-антибиотики.<sup>10</sup> Эффективен в случае MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; противопоказан при НП с явлениями острой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин).<sup>11</sup> На основании инструкции не показан при НП.

Использованные сокращения: АГ — аминогликозид; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; Carb — карбапенемазы; ФХ — фторхинолон; ЦС — цефалоспорин.

и фосфомицину. В то же время необходимо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемазами, может существенно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM- и OXA-типа характерны относительно невысокие значения МПК карбапенемов, наибольшие значения МПК отмечаются у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют,

что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохраняет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей ≤ 8–16 мкг/мл [4].

Количественная оценка чувствительности КПЭ необходима к другим антибиотикам, поскольку практически всегда возникает вопрос о выборе нескольких препаратов для включения в режимы комбинированной терапии. Однако для обоснования адекватной

антибактериальной терапии КПЭ-инфекций необходимо не только количественно оценить антибиотико-чувствительность патогена, но и выявить тип карбапенемазы, поскольку сериновые и металло-бета-лактамазы различаются по чувствительности к ингибиторам. Так, наиболее перспективный ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет активность сериновых карбапенемаз (KPC-тип и OXA-тип), но не металло-бета-лактамаз (NDM-тип и VIM-

**Таблица 11.** Бета-лактамы, активные в отношении продуцентов бета-лактамаз различных классов

Препарат	Тип бета-лактамаз			
	A/KPC	B	C	D/OXA-48
Клавуланат	+			
Тазобактам	+			
Цефалоспорины				±
Карбапенемы			±	
Эртапенем + дорипенем или меропенем	+		±	+
Цефтолозан/тазобактам			+	
Цефтазидим/авибактам	+		+	+
Азtreонам		+		+

*Примечание:*

+ препарат активен;

± препарат активен при отсутствии пориновых дефектов.

**Таблица 12.** Рекомендованные схемы антибактериальной терапии НП, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобактериями

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8,0 мкг/мл Максимальные дозы меропенема <sup>1</sup> или дорипенема <sup>1</sup> (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклины в зависимости от чувствительности возбудителя Цефтазидим/авибактам <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	При МПК меропенема > 8,0 мкг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин Эртапенем + меропенем Цефтазидим/авибактам <sup>2</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i>	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем <sup>1</sup> ; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид

<sup>1</sup> Рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4–6 г, дорипенем 3 г, имипенем 4 г).<sup>2</sup> В РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.).

типа). Достаточной активностью в отношении продуцентов последних обладает малодоступный в России монобактам азtreонам (табл. 11).

К сожалению, фенотипические и генетические методы для детекции карбапенемрезистентных возбудителей и типирования карбапенемаз в настоящее время недостаточно распространены, однако они имеют определенные перспективы в будущем при усовершенствовании существующих технологий.

Режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных КПЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизированные исследования практически отсутствуют. Таким образом, однозначные рекомендации по выбору оптимального антибиотика представить сложно. Результаты некоторых клинических исследований показали, что эффективность тигециклина и полимиксинов В и Е (антибиотиков, к которым КПЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50%. Наряду с этим в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях «случай–контроль» документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией. Показана эффективность различных

комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем + колистин или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + колистин или полимиксин В; карбапенем + тигециклин + колистин; фосфомицин + тигециклин или колистин) [5, 9–11]. Важно отметить, что в большинство исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-типа, и неизвестно, насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надежной информации наименее обоснованы в настоящее время рекомендации применения комбинированной антибактериальной терапии при выделении КПЭ или ацинетобактеров. Однако данные, которые позволили бы отдать предпочтение какой либо конкретной схеме, отсутствуют. Рекомендации по лечению инфекций, вызванных КПЭ, суммированы в табл. 12. Как уже отмечалось, существенную помочь при выборе терапии оказывает количественная оценка чувствительности к карбапенемам. При значении МПК меропенема или дорипенема 8,0 мкг/мл и меньше можно с достаточной уверенностью рекомендовать включе-

ние карбапенемов в схему лечения; вторым компонентом могут быть либо полимиксины, либо тигециклины. Необходимости включения в схему лечения третьего антибиотика скорее всего нет.

При значении МПК меропенема или дорипенема более 8,0 мкг/мл целесообразность назначения карбапенемов сомнительна, хотя следует указать на сообщения о проявлении *in vitro* синергизма между карбапенемами и полимиксинами или тигециклином даже при высоком уровне устойчивости к карбапенемам. Принципиально важным моментом в этом случае будет назначение двух активных антибиотиков; чаще всего это будет полимиксин и тигециклин. Возможно добавление в комбинацию третьего препарата в зависимости от результатов чувствительности (фосфомицина или аминогликозидов). Имеются сообщения об эффективности комбинации из двух карбапенемов, при этом одним из них должен быть эртапенем. Обоснованы также режимы комбинированной терапии, включающие карбапенем и ингибитор бета-лактамаз сульбактам (входящий в состав комбинированных антибиотиков ампициллин/сульбактам и цефоперазон/сульбактам), поскольку сериновые карбапенемазы класса А и D чувствительны к ингибиторам.

# ДОРИПРЕКС®

## Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии  
тяжелых госпитальных инфекций

### Сокращенная информация по применению

Торговое название препарата: Дорипрекс®. Рег. уд.: ЛСР-004580/08 от 17.06.2008.

**МНН:** Дорипенем. **Лекарственная форма.** Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг. **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамным антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно. Внутрибольничная пневмония, включая связанную с ИВЛ: инфузия 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч по 1 или 4 ч 7-14 дней. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина ( $\text{КК} \geq 50 \text{ мл/мин}$ ) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью – 500 мг каждые 12 ч. Осложненные интраабдоминальные инфекции: инфузия 500 мг каждые 8 часов по 1 ч 5-14 дней. Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 10 дней. Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение. **Побочное действие (очень частое и частое).** Головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдалась ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамные антибиотики. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенем необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикоидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2-3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы: октябрь 2016

ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1  
тел.: (495) 933 55 11 , факс: (495) 502 16 25.  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)



В настоящее время в РФ готовятся к регистрации два антимикробных препарата, активные в отношении некоторых устойчивых к карбапенемам грамотрицательных возбудителей. Цефтазидим/авибактам действует на энтеробактерии и *P. aeruginosa*, вырабатывающие БЛРС, хромосомные бета-лактамазы класса C, KPC и OXA-48. Цефтолозан/тазобактам стабилен к действию БЛРС, бета-лактамаз класса C, потенциально активен в отношении *P. aeruginosa*, устойчивой к цефтазидиму, карбапенемам и пиперациллину/тазобактаму.

Для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, наиболее обоснована комбинированная антимикробная терапия с включением 2–3 активных препаратов (табл. 13). Основные преимущества комбинации антибиотиков заключаются в их потенциальном синергизме и снижении риска развития резистентности в процессе терапии.

### Резюме рекомендаций по антимикробной терапии НП

При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (уровень рекомендаций А).

Для обеспечения максимальной эффективности антибактериальной терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование антимикробных препаратов в адекватных дозах (уровень рекомендаций А).

Для стартовой эмпирической терапии НП антимикробные препараты следует назначать внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (уровень рекомендаций В).

Ингаляционный путь введения некоторых антибактериальных препаратов (колистин, тобramицин, амикацин, цефтазидим) может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НПиВ, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами (уровень рекомендаций В).

Возможно использование комбинированной антибактериальной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако в настоящее время нет надежных данных по преимуществам этого подхода перед монотерапией, за исключением повышения вероятности адекватного выбора эмпи-

**Таблица 13. Антибиотики с антипсевдомонадной активностью**

Класс	Представители
Карбапенемы <sup>1</sup>	Меропенем Дорипенем Имипенем/циластатин
Цефалоспорины III–IV поколений <sup>1</sup>	Цефтазидим Цефепим
Защищенные бета-лактамы <sup>1</sup>	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефтазидим/авибактам Цефтолозан/тазобактам
Фторхинолоны	Цiproфлоксацин Левофлоксацин
Аминогликозиды	Амикацин Тобрамицин
Полимикины	Полимикин В Колистеметат натрия <sup>2</sup>
Другие препараты	Фосфомицин Азtreонам

<sup>1</sup> Бета-лактамы следует применять в максимальных дозах; предпочтительна продленная инфузия препаратов, сохраняющих стабильность в растворе.

<sup>2</sup> В РФ разрешен только для ингаляционного применения.

рической терапии. Более высокая эффективность комбинированной терапии документирована при НП, вызванной энтеробактериями или ацинетобактериями, продуцирующими карбапенемазы (уровень рекомендаций В).

При возможности следует применять монотерапию (уровень рекомендаций А), за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавление линезолида, или ванкомицина, или телаванцина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования *MRSA* (уровень рекомендаций В).

Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий антимикробных лекарственных средств, при выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (уровень рекомендаций С).

При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна дескальдация антибактериальной терапии (уровень рекомендаций В).

### Литература

- Эйдельштейн М.В., Склеванова Е.Ю. и др. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларусь и Казахстане // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012. 14(2). С. 132–152.
- Aarts M.A., Hancock J.N., Heyland D. et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Crit. Care Med. 2008. 36(1). P. 108–117.
- Bassetti M. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria // Intensive Care Med. 2015. 41. P. 776–795.
- Daikos G.L., Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? // Clin. Microbiol. Infect. 2011. 17. P. 1135–1141.
- Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology // Enferm. Infec. Microbiol. Clin. 2015. 33(5). e1–337.e21.
- Heyland D.K., Dodek P., Muscedere J. et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. 2008. 36(3). P. 737–744.
- Keel R. et al. Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures // Int. J. Antimicrob. Agents. 2011. 37. P. 184–185.
- Martinez J.A., Cobos-Trigueros N., Soriano A. et al. Influence of Empiric Therapy with a beta-Lactam Alone or Combined with an Aminoglycoside on Prognosis of Bacteremia Due to Gram-Negative Microorganisms // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. 54(9). P. 3590–3596.
- Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // Open Forum Infect. Dis. 2014.
- Nordmann P. et al. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! // Trends Mol. Med. 2012. 18. P. 263–272.
- Rodriguez-Bano J. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment on invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae.
- Sukhorukova M., Savochkina J., Timonova A., Edelstein M. First outbreak of carbapenem-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia // 22<sup>nd</sup> ECCMID. 2012. R 2508.

#### *Сведения об авторах*

**Гельфанд Борис Романович** — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

**Яковлев Сергей Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва

**Козлов Роман Сергеевич** — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск

**Белоцерковский Борис Зиновьевич** — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий отделением анестезиологии-реанимации больницы Святителя Алексия, Москва

E-mail: belotserkovskii@mail.ru

**Попов Тарас Вячеславович** — доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗ г. Москвы», Москва

**Ярошецкий Андрей Игоревич** — к.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-реаниматолог ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ г. Москвы», Москва

**Гельфанд Елизавета Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Магомедов Марат Адессович** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №8 ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва

————— \* —————

# Потребление системных антимикробных препаратов в хирургических отделениях стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь

Ю.А. Белькова<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>2</sup>, Р.С. Козлов<sup>1</sup>, В.М. Мищенко<sup>3</sup>, А.В. Голуб<sup>1</sup>, А.И. Абубакирова<sup>4</sup>,  
Б.В. Бережанский<sup>5</sup>, Е.В. Елисеева<sup>6</sup>, Н.А. Зубарева<sup>7</sup>, И.А. Карпов<sup>8</sup>, И.А. Копылова<sup>9</sup>,  
Ш.Х. Палютин<sup>10</sup>, У.С. Портнягина<sup>11</sup>, О.В. Прибыткова<sup>12</sup>, Е.К. Самуило<sup>13</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования»  
МЗ РФ, Смоленск, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева №3 г. Москвы», Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Владивосток, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ,  
Пермь, Россия

<sup>8</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

<sup>9</sup> ГАУЗ «Брянская городская больница №1», Брянск, Россия

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, Россия

<sup>11</sup> Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»,  
ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

<sup>12</sup> ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия

<sup>13</sup> ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва, Россия

В статье представлены структура потребления и затраты на антимикробные препараты (АМП) для системного применения в хирургических отделениях многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь в 2009–2010 гг. по результатам ретроспективного анализа расходных накладных лечебно-профилактических учреждений с использованием АТС/DDD-методологии.

Уровни потребления АМП варьировали в пределах от 24,9 до 61,7 DDD/100 койко-дней в зависимости от профиля отделения, при этом от 70 до 90% потребления приходилось на долю бета-лактамных антибиотиков (цефалоспорины и пенициллины), значимой была также доля фторхинолонов и аминогликозидов.

Лишь 55–70% АМП были отнесены к категории препаратов выбора, доля нерациональных назначений в структуре как потребления, так и затрат достигала 10–18%. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации закупок АМП для хирургических отделений, а также создания грамотной стратегии использования АМП и оценки ее эффективности.

**Ключевые слова:** хирургические отделения, антимикробные препараты, потребление, затраты

## Systemic antimicrobials consumption and expenditures in the departments of surgery of multi-profile hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: the results of multicenter pharmacoepidemiological trial

Y.A. Belkova<sup>1</sup>, S.A. Rachina<sup>2</sup>, R.S. Kozlov<sup>1</sup>, V.M. Mischenko<sup>3</sup>, A.V. Golub<sup>1</sup>, A.I. Abubakirova<sup>4</sup>,  
B.V. Berezhanskiy<sup>5</sup>, E.V. Eliseeva<sup>6</sup>, N.A. Zubareva<sup>7</sup>, I.A. Karpov<sup>8</sup>, I.A. Kopylova<sup>9</sup>, S.Kh. Palyutin<sup>10</sup>,  
U.S. Portnyagina<sup>11</sup>, O.V. Pribytkova<sup>12</sup>, E.K. Samuilo<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Centre of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis Replacement, Smolensk, Russia

<sup>4</sup> Republic State Hospital named G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

<sup>5</sup> City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>7</sup> Perm State Medical University, Perm, Russia

<sup>8</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>9</sup> Bryansk City Hospital №1, Bryansk, Russia

<sup>10</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>11</sup> Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Republican Hospital №2 — Centre for Emergency Medicine, Yakutsk, Russia

<sup>12</sup> Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia

<sup>13</sup> RAS Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article presents the results of systemic antimicrobials (AM) consumption and expenditures assessment in the departments of surgery of multi-profile hospitals in different regions of Russian Federation and Republic of Belarus in 2009–2010 based on retrospective collection and analysis of data from hospital expenditure notes using ATC/DDD methodology. Average AM consumption and expenditure rates in above-mentioned departments varied from 24.9 DDD/100 bed-days to 61.7 DDD/100 bed-days depending on the department profile, with beta-lactams (cephalosporins and penicillins) share in consumption as high as 70–90% followed by fluoroquinolones and aminoglycosides. Only 55–70% of consumed AM belonged to the drugs of choice whereas improper AM consumption and expenditure rates amounted up to 10–18%. Study outputs can be used for budget allocation and AM distribution improvement in the departments of surgery as well as for development and efficacy control of local antimicrobial stewardship programs.

**Keywords:** departments of surgery, systemic antimicrobials, consumption, expenditures

## Введение

Известно, что большинство хирургических отделений (ХО) многофункциональных стационаров характеризуется высокой потребностью в системных антибиотиковых препаратах (АМП) вне зависимости от специализации и контингента больных [1]. Пациенты отделений хирургической инфекции в своем большинстве нуждаются в антибиотикной терапии (АМТ), а пациенты других отделений — в проведении антибиотикопрофилактики, показания для которой достаточно широки [1–3]. Дополнительным фактором, обуславливающим актуальность АМП для ХО, является стабильно высокая частота нозокомиальных хирургических инфекций (до 24–36% всех госпитальных инфекций) [4, 5].

Следует учитывать, что широкое применение АМП хоть и влияет положительно на течение инфекционного процесса у пациентов в краткосрочном периоде, но также способствует селекции устойчивости нозокомиальной микрофлоры с последующим ростом неблагоприятных медицинских, социальных и экономических последствий [6]. Все вышеуказанное обуславливает важность рационального использования АМП в ХО, а показатели, характеризующие их применение, являются индикаторами качества медицинской помощи и могут быть использованы для улучшения практики ее оказания.

Первым шагом на пути формирования рекомендаций по оптимизации применения АМП в стационаре является мониторинг их потребления с предоставлением полученных данных заинтересованным сотрудникам лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ). Однако данные о потреблении препаратов в ХО (как нашей страны, так и других стран мира) немногочисленны и разрознены, что не позволяет в полной мере определить потенциальные проблемы и выработать пути их коррекции. При этом доступные результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о широком и не всегда рациональном

использовании АМП в российских стационарах [7–11].

Целью настоящего исследования являлся анализ структуры потребления и затрат на АМП для системного применения в ХО стационаров различных регионов Российской Федерации (РФ) и Республики Беларусь (РБ).

## Материалы и методы

В рамках работы над проектом ОПТИМА-1 [8] на базе НИИАХ ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России была разработана и внедрена онлайн-система непрерывного мониторинга потребления АМП и затрат на их приобретение. В данной публикации представлены сведения по оценке потребления системных АМП в 32 ХО из 9 ЛПУ 8 городов РФ (Брянск, Владивосток, Москва, Пермь, Уфа, Челябинская обл., Якутск и Ярославль), а также 1 ЛПУ города Минск, РБ. Период исследования охватывал два годичных интервала: с I по IV квартал 2009 г. (за исключением ЛПУ во Владивостоке и Ярославле, где сбор данных осуществлялся за период с IV квартала 2008 г. по III квартал 2009 г.) и с I по IV квартал 2010 г.

В связи с разнообразием типов ХО, спектра нозологических форм и различной потребности пациентов в АМТ все отделения были разделены на 4 группы.

1. Общая хирургия (n = 12).
2. Гнойная хирургия и ожоговые отделения (n = 10).
3. Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия (n = 5).
4. Травматология и ортопедия (n = 5).

Оценка специализации каждого отделения и определение его принадлежности к какой-либо из групп основывались на данных, представленных локальными координаторами исследовательских центров.

Сбор данных проводился ретроспективно 1 раз в квартал на основании записей расходных накладных ЛПУ. Для оценки потребления АМП использовалась последняя на тот момент версия анатомо-терапевтической химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical classification, ATC) и ме-

тодология DDD (2009–2010 гг.) [12]. Учету подвергались данные об обращении антибактериальных и противогрибковых препаратов для системного применения. Информация о потреблении АМП была представлена в стандартных единицах DBD, определяемых как количество DDD<sup>1</sup>/100 койко-дней и отражающих долю пациентов (%), ежедневно получавших терапию указанным препаратом, при условии, что назначенная суточная доза была равна DDD [13]. Подробное описание методологии анализа представлено в основной публикации результатов проекта [8].

Оценка рациональности потребления АМП осуществлялась путем подразделения персоналом центра всех применявшихся препаратов на основании представленных в отделении нозологий, спектра потенциальных возбудителей, уровня вторичной антибиотикорезистентности и локальной политики применения лекарственных средств указанной группы (преписания формуляра ЛПУ, действующие рестриктивные меры и др.) на 3 категории:

- 1-я категория — АМП выбора;
- 2-я категория — альтернативные/резервные АМП;
- 3-я категория — АМП, назначение которых нецелесообразно.

Стоймость препаратов представлена в российских рублях, исходя из цен на момент их закупки. Для центра 10 (г. Минск, РБ) цены были конвертированы, исходя из средних за каждый квартал значений курса валют по данным Центробанка РФ.

Статистическая обработка данных выполнялась в программах MS Office Excel 2007 и MS Office Access 2007 для Windows 7. Описательная статистика рассчитывалась

<sup>1</sup> DDD (Defined Daily Dose, установленная суточная доза) представляет собой условную среднюю поддерживающую суточную дозу лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека массой 70 кг. DDD является технической единицей измерения потребления лекарственных препаратов и может отличаться от рекомендуемой и применяющейся суточной дозы.

для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных и для каждого центра в отдельности.

## Результаты

### *Потребление и затраты на АМП для системного применения*

Потребление АМП в разных ХО и затраты на их закупку различались для обоих временных периодов (табл. 1).

Средний уровень потребления АМП в отделениях *общей хирургии стационаров РФ и РБ* составил 51,6 DBD в 2009 г. и 46,1 DBD в 2010 г. (вариации 17,0–104,6 DBD), что фактически соответствует ситуации, когда около 50% пациентов в отделении ежедневно получают АМТ в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на АМТ достигал 881,5 тыс. рублей в 2009 г. и 510,7 тыс. рублей в 2010 г. (вариации 132,5 тыс. — 2,8 млн рублей), средняя стоимость 1 DDD (дает представление о средней стоимости 1 суток терапии одним препаратом в средней терапевтической дозе) — 111,7 и 71,7 рублей соответственно (вариации 43,0–384,4 рублей). Необходимо отметить, что уровень потребления АМП в отделениях *общей хирургии* превышал средние значения по стационару в 1,2–1,3 раза, доля затрат на АМТ в указанных отделениях составила 6,3% (вариации 0,5–15,1%) в 2009 г. и 5,8% (вариации 2,2–13,1%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях* многопрофильных стационаров РФ и РБ составил 60 DBD в 2009 г. и 55,8 DBD в 2010 г. (вариации 30,5–128,7 DBD), что соответствует ситуации, когда до 60% пациентов в отделении ежедневно получают антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на АМТ — 1,6 млн рублей в 2009 г. и 374,4 тыс. рублей в 2010 г. (вариации 292,7 тыс. — 5,1 млн. рублей). Столь выраженные различия между затратами в 2009 и 2010 гг. обусловлены отсутствием в выборке за 2010 г. данных ЛПУ Владивостока, Уфы и Якутска, характеризовавшихся наиболее высокими значениями показателя (в среднем 3 млн рублей на отделение в год). Средний уровень затрат отделений остальных центров на АМТ в 2009 г. не превышал 0,5 млн рублей. Средняя стоимость 1 DDD составила 256,1 рублей в 2009 г. и 68 рублей в 2010 г. Значимо более высокий показатель средней суточной стоимо-

**Таблица 1.** Потребление и затраты на системные АМП в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.

Профиль отделений	Потребление, DBD (раз превышает среднее по ЛПУ)	Затраты, тыс. руб.	Доля в структуре затрат ЛПУ на АМП, %	Средняя стоимость 1 DDD, руб.
<b>I–IV квартал 2009 г.</b>				
Общая хирургия	51,6 (1,3)	881,5	6,3	111,7
Гнойная хирургия и ожоговые отделения	60 (1,3)	1547,7	8,6	256,1
Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия	61,7 (0,9)	534,9	3,9	67
Травматология и ортопедия	39,4 (1)	604,8	6	95,3
<b>I–IV квартал 2010 г.</b>				
Общая хирургия	46,1 (1,2)	510,7	5,8	71,7
Гнойная хирургия и ожоговые отделения	55,8 (1,3)	374,4	5,2	68
Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия	47,9 (1)	620,9	4,7	70,9
Травматология и ортопедия	24,9 (0,8)	244,9	3,6	61,4

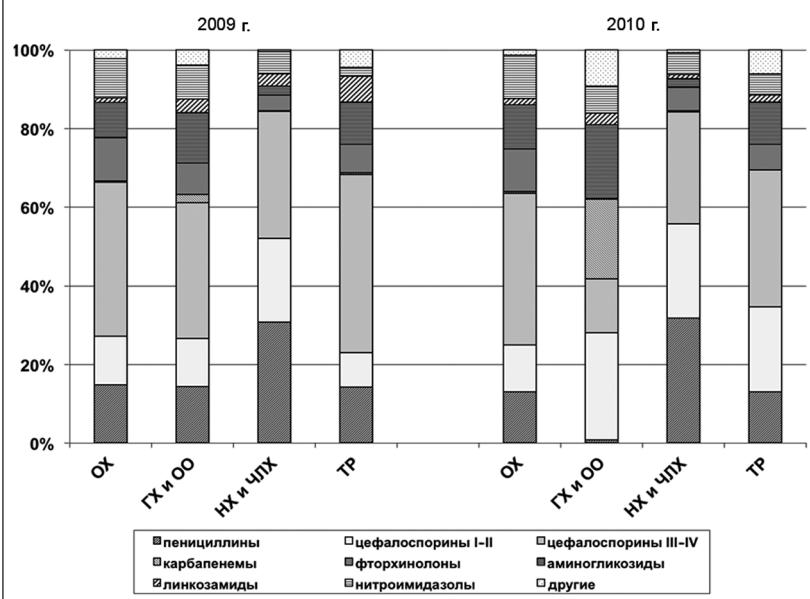
сти АМТ в 2009 г. преимущественно связан с высоким значением данного показателя в отделении ЛПУ г. Владивостока (1350,6 рублей), что, в свою очередь, было обусловлено существенной долей оригинальных карбапенемов в структуре закупки (Меронем® — 56,8% затрат, Тиенам® — 9,3% затрат). Средняя стоимость 1 DDD в других отделениях данной группы в 2009 г. не превышала 120 рублей. В целом уровень потребления АМП в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях превышал средние показатели по стационару в 1,3 раза, доля затрат на АМТ составляла в среднем 8,6% (вариации 3,3–13,6%) в 2009 г. и 5,2% (вариации 2,8–7,1%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии* многопрофильных стационаров РФ и РБ составил 61,7 DBD в 2009 г. и 47,9 DBD в 2010 г. (вариации 26,7–126,3 DBD), что соответствует ситуации, когда 50–60% пациентов в отделении ежедневно получает антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средняя стоимость 1 DDD составила 67 и 70,9 рублей соответственно (вариации 41,1–117,4 рублей). В целом уровень потребления АМП в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии соответствовал среднему по стационару, тогда как доля затрат на АМТ составляла 6% (вариации 2,6–10,4%) в 2009 г. и 3,6% (вариации 1,3–7,7%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Средний уровень потребления АМП в *отделениях травматологии и ортопедии* составил 39,4 DBD в 2009 г. и 24,9 DBD в 2010 г. (вариации 11,8–73,6 DBD), что соответствует ситуации, когда 25–40% пациентов в отделении ежедневно получают антимикробную терапию в средней суточной дозировке. Средний уровень ежегодных затрат на антимикробную терапию в отделениях составил 604,8 тыс. рублей в 2009 г. и 244,9 тыс. рублей в 2010 г. (вариации 58,6–927,9 тыс. рублей). Средняя стоимость 1 DDD составила 95,3 и 61,4 рублей соответственно (вариации 44,2–128,2 рублей). В целом уровень потребления АМП в отделениях травматологии и ортопедии был незначительно ниже среднего по стационару, тогда как доля затрат на АМТ составляла 6% (вариации 2,6–10,4%) в 2009 г. и 3,6% (вариации 1,3–7,7%) в 2010 г. от общих затрат ЛПУ на АМТ.

Нельзя не отметить наличие выраженных вариаций значений показателей потребления и затрат на АМП в отделениях одного профиля разных ЛПУ, что, вероятно, обусловлено различиями в контингенте пациентов в отделениях, позиционировании данных отделений в стационаре, а также региональными особенностями лекарственного обеспечения. Отсутствие однозначной корреляции между затратами и потреблением АМП в отделениях связано в первую очередь с различиями в структуре

**Рис. 1.** Потребление антимикробных препаратов для системного применения в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.: ОХ — общая хирургия, ГХ и ОО — гнойная хирургия и ожоговые отделения, НХ и ЧЛХ — нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия, ТР — травматология и ортопедия



использовавшихся средств, а также в стоимости разных торговых наименований одного препарата.

Как и на уровне всего стационара, большинство АМП для системного применения в отделениях хирургического профиля относились к антибактериальным. Доля системных антимикотиков в структуре потребления варьировала от ≤ 0,1 DBD в отделениях общей хирургии, нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии до 0,2 DBD в отделениях травматологии и ортопедии, гнойной хирургии и ожоговых отделениях.

#### Структура потребления АМП для системного применения

В отделениях общей хирургии наиболее высоким уровнем потребления как в 2009 г., так и в 2010 г. характеризовались бета-лактамы, преимущественно цефалоспорины III-IV поколения — 39,1% (20,2 DBD) и 38,6% (17,8 DBD), пенициллины — 15,6% (7,7 DBD) и 13,5% (6 DBD) и цефалоспорины I-II поколения — 12,3% (3,6 DBD) и 11,9% (5,5 DBD); в меньшей степени фторхинолоны — 11,7% (5,8 DBD) и 11,5% (5,1 DBD), нитроимидазолы — 9,9% (5,1 DBD) и 11,1% (5,1 DBD) и аминогликозиды — 9,3% (4,6 DBD) и 11,6% (5,1 DBD) соответственно (рис. 1).

Затраты ЛПУ на антибактериальные препараты в отделениях общей хирургии за указанные временные периоды в целом соответствовали потреблению. Так, наиболее высокими были затраты на закупку бета-лактамных антибиотиков: цефалоспоринов III-IV поколе-

ния — 45,1% (в среднем 397 тыс. рублей на центр) в 2009 г. и 36,5% (в среднем 186 тыс. рублей) в 2010 г., пенициллинов — 17,8% (в среднем 156 тыс. рублей) и 13,9% (в среднем 71 тыс. рублей), карбапенемов — 11,6% (в среднем 103 тыс. рублей) и 15,5% (в среднем 79 тыс. рублей), цефалоспоринов I-II поколения — 5,6% (в среднем 50 тыс. рублей) и 11% (в среднем 56 тыс. рублей); фторхинолоны — 6,9% (в среднем 60 тыс. рублей) и 5,1% (в среднем 26 тыс. рублей), нитроимидазолы — 5,2% (в среднем 46 тыс. рублей) и 7,3% (в среднем 37 тыс. рублей) и аминогликозиды — 2,6% (в среднем 23 тыс. рублей) и 7,4% (в среднем 38 тыс. рублей) (рис. 2).

В отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях наиболее высоким уровнем потребления в 2009 и 2010 гг. характеризовались цефалоспорины III-IV поколения — 34,6% (20,8 DBD) и 20,2% (11,3 DBD), пенициллины — 15,2% (8,6 DBD) и 28,6% (15,2 DBD), аминогликозиды — 13,7% (7,7 DBD) и 19,6% (10 DBD) и цефалоспорины I-II поколения — 12,2% (7,3 DBD) и 13,7% (7,6 DBD), в меньшей степени фторхинолоны — 8,5% (4,8 DBD) и 8,4% (4,5 DBD) и нитроимидазолы — 8,6% (5,1 DBD) и 6,9% (3,9 DBD) соответственно.

При этом в 2009 г. затраты ЛПУ на закупку для отделений данного профиля были наиболее высокими для карбапенемов — 37,5% (в среднем 581 тыс. рублей на центр), цефалоспоринов III-IV поколения — 25% (в среднем 387 тыс. рублей), гликопептидов — 11,9% (в сред-

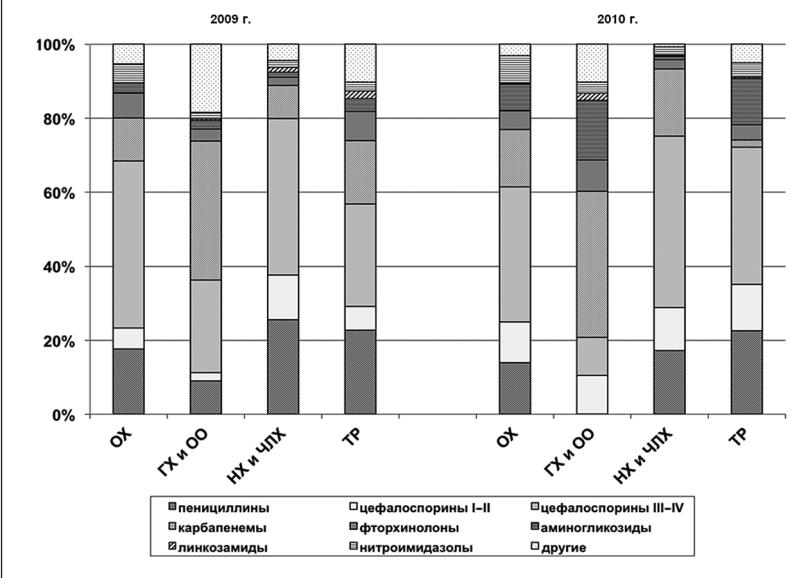
нем 185 тыс. рублей), пенициллинов — 9,1% (в среднем 138 тыс. рублей) и оксазолидинонов — 5,3% (в среднем 82 тыс. рублей), тогда как в 2010 г. — для цефалоспоринов III-IV поколения — 39,4% (в среднем 147 тыс. рублей), аминогликозидов — 16,2% (в среднем 60 тыс. рублей), пенициллинов — 10,7% (в среднем 40 тыс. рублей), цефалоспоринов I-II поколения — 10,2% (в среднем 38 тыс. рублей), для карбапенемов — 8,6% (в среднем 32 тыс. рублей) и фторхинолоны — 6,9% (в среднем 25 тыс. рублей). Выраженные различия в уровнях и структуре затрат на закупку АМП для отделений данного профиля в 2009 и 2010 гг. связаны с отсутствием в подборке за 2010 г. данных ЛПУ Владивостока, Уфы, Якутска, что внесло определенный сдвиг в значения показателей.

В отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии основное потребление антибактериальных препаратов как в 2009 г., так и в 2010 г. приходилось на цефалоспорины III-IV поколения — 42,3% (20 DBD) и 28,4% (13,6 DBD), пенициллины — 32,3% (19 DBD) и 33% (15,2 DBD) и цефалоспорины I-II поколения — 21,2% (13,1 DBD) и 24% (11,5 DBD). В значительно меньшей степени использовались нитроимидазолы — 5,6% (3,4 DBD) и 5,4% (2,6 DBD) и фторхинолоны — 4,2% (2,5 DBD) и 6,2% (2,9 DBD) соответственно.

Основные затраты отделений также приходились на закупку бета-лактамных антибиотиков, а именно: цефалоспоринов III-IV поколения — 42,3% (в среднем 226 тыс. рублей на центр) в 2009 г. и 46,2% (в среднем 287 тыс. рублей) в 2010 г., пенициллинов — 25,9% (в среднем 136 тыс. рублей) и 17,3% (в среднем 107 тыс. рублей), карбапенемов — 9% (в среднем 48 тыс. рублей) и 18,2% (в среднем 113 тыс. рублей) и цефалоспорины I-II поколения — 12,1% (в среднем 65 тыс. рублей) и 11,7% (в среднем 73 тыс. рублей).

В отделениях травматологии и ортопедии наиболее высоким уровнем потребления в 2009 г. характеризовались цефалоспорины III-IV поколения — 45,2% (17,8 DBD), пенициллины — 14,4% (5,6 DBD), аминогликозиды — 10,8% (4,2 DBD), цефалоспорины I-II поколения — 8,9% (3,5 DBD), фторхинолоны — 7,2% (2,8 DBD) и линкозамиды — 6,6% (2,6 DBD), в 2010 г. — цефалоспорины III-IV поколения — 34,8% (8,7 DBD), цефалоспорины I-II поколения — 21,7% (5,4 DBD), пенициллины — 13,2% (3,2 DBD), аминогликозиды — 10,8% (2,7 DBD) и фторхинолоны — 6,6% (1,6 DBD).

**Рис. 2.** Затраты на антимикробные препараты для системного применения в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг.: ОХ — общая хирургия, ГХ и ОО — гнойная хирургия и ожоговые отделения, НХ и ЧЛХ — нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия, ТР — травматология и ортопедия



Основные затраты ЛПУ в отделениях травматологии и ортопедии в 2009 г. приходились на закупку цефалоспоринов III–IV поколения — 27,6% (в среднем 167 тыс. рублей на центр), пенициллинов — 22,9% (в среднем 137 тыс. рублей), карбапенемов — 17,2% (в среднем 104 тыс. рублей), гликопептидов — 8,4% (в среднем 51 тыс. рублей), фторхинолонов — 7,9% (в среднем 48 тыс. рублей) и цефалоспоринов I–II поколения — 6,5% (в среднем 40 тыс. рублей); в 2010 г. — цефалоспоринов III–IV поколения — 37,1% (в среднем 91 тыс. рублей), пенициллинов — 23,1% (в среднем 55 тыс. рублей), цефалоспоринов I–II поколения — 12,5% (в среднем 31 тыс. рублей) и аминогликозидов — 12,4% (в среднем 30 тыс. рублей).

Представляет интерес тот факт, что в отделениях общей хирургии около 90% потребления было представлено АМП 4 классов: цефалоспорины (53,9% в 2009 г. и 52,7% в 2010 г.), пенициллины (15,6 и 13,5%), фторхинолоны (11,7 и 11,5%) и аминогликозиды (9,3 и 11,6%) соответственно. Совокупная доля бета-лактамов достигала 65–70%. В отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях в указанные временные периоды 90% потребления было представлено АМП тех же 4 классов, однако доля цефалоспоринов была несколько ниже, а аминогликозидов — значительно выше: цефалоспорины (49,8 и 35,5%), пенициллины (15,2 и 28,6%), аминогликозиды (13,7 и 19,6%) и хино-

лоны (8,5 и 8,4%) соответственно. На долю бета-лактамов приходилось около 65% потребления. В отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии доля бета-лактамов в структуре потребления достигала 90% (из них цефалоспорины — 56,1 и 54,3%, пенициллины — 32,3 и 33%). В отделениях травматологии и ортопедии 90% потребления в 2009 г. приходилось на цефалоспорины (54,6%), пенициллины (14,4%), аминогликозиды (10,4%) и линкозамиды (6,6%), в 2010 г. — на цефалоспорины (57,3%), пенициллины (13,2%), аминогликозиды (10,8%) и хинолоны (6,6%); доля бета-лактамов приближалась к 70% (см. рис. 1, 2).

В рамках работы нами было проанализировано количество международных непатентованных наименований АМП, потребление которых в сумме составляет 75 и 90% от общего потребления, являющееся индикатором разнообразия препаратов в арсенале отделения [14, 15]. Согласно результатам анализа, 75% потребления в 2009 и 2010 гг. в отделениях общей хирургии приходилось на 7 и 6 АМП, в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях — на 8 и 6 АМП, в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии — на 5 и 6 АМП, в отделениях травматологии и ортопедии — на 6 и 5 АМП соответственно. При этом 90% потребления в указанные годы в отделениях общей хирургии приходилось на 13 и 9 АМП, в отделениях гнойной хирургии и ожоговых

отделениях — на 14 и 10 АМП, в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии — на 9 и 9 АМП, в отделениях травматологии и ортопедии — на 9 и 10 АМП соответственно (табл. 2).

#### Категоризация потребления АМП по степени рациональности

Анализ рациональности использования АМП в отделениях общей хирургии продемонстрировал преобладание в структуре потребления препаратов выбора (67,5% в 2009 г. и 62,9% в 2010 г.), тогда как доля альтернативных средств (14,2 и 18,8%) и нерациональных препаратов (18,3 и 18,3% соответственно) была сопоставимой и в совокупности приближалась к 35%. В то же время основные затраты на АМП приходились на препараты выбора (63,4 и 55,7% от общих затрат) и альтернативы (26,9 и 33,5%), тогда как доля нерациональных АМП в структуре затрат была менее значимой (9,7 и 10,8% соответственно).

В отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях доли препаратов выбора (54% в 2009 г. и 40,9% в 2010 г.) и альтернативных препаратов (29,8 и 45,8%) в структуре потребления были сопоставимыми, тогда как в структуре затрат преобладали альтернативные АМП (63,3% в 2009 г. и 46,6% в 2010 г.), а доля препаратов выбора была несколько менее значимой (32,2 и 43,7% соответственно). На долю нерациональных препаратов приходилось 16,2% потребления и 4,5% затрат в 2009 г. и 13,4% потребления и 9,7% затрат в 2010 г.

В отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии в структуре потребления и затрат преобладали препараты выбора (62,9% потребления и 58,7% затрат в 2009 г. и 60,1% потребления и 58,1% затрат в 2010 г.). Доля альтернативных АМП ставила 26,6% потребления и 29,2% затрат в 2009 г. и 21,3% потребления и 25,1% затрат в 2010 г.; нерациональных — 10,5% потребления и 12,2% затрат в 2009 г. и 18,6% потребления и 16,8% затрат в 2010 г.

В отделениях травматологии и ортопедии в структуре потребления и затрат также преобладали препараты выбора (62,5% потребления и 63,3% затрат в 2009 г. и 64,8% потребления и 66,1% затрат в 2010 г.). Доля альтернативных АМП — 27,5% потребления и 32,9% затрат в 2009 г. и 23,2% потребления и 27,5% затрат в 2010 г.; нерациональных — 9,9% потребления и 3,8% затрат в 2009 г. и 12% потребления и 6,4% затрат в 2010 г.

Необходимо отметить, что, несмотря на общую тенденцию к преобладанию в структуре потребления

**Таблица 2.** АМП, лидировавшие в структуре потребления в отделениях хирургического профиля ЛПУ различных регионов РФ и РБ в 2009–2010 гг. (доля от общего потребления АМП в %)

АМП	Общая хирургия		Гнойная хирургия и ожоговые отделения		Нейрохирургия и челюстно-лицевая хирургия		Травматология и ортопедия	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Цефтриаксон	25,1	27,2	21,4	15,2	17,5	11,4	37,9	31,9
Цефазолин	12,0	11,7	12,2	13,4	21,1	23,9	8,9	21,7
Ампициллин	5,8	7,4	6,3	18,8	17,3	15,9	0,3	0
Амикацин	7,7	10,1	11	13,7	1,4	1,1	10,4	9,7
Цефотаксим	10,8	10,4	9,4	2,7	12,4	9,1	5,5	0
Метронидазол	10,0	11,1	8,6	7	5,6	5,4	2,3	5,8
Ципрофлоксацин	6,9	9	6,1	7,2	3	5,8	3,5	2
Амоксициллин	2,6	3,5	1,4	6,1	4,3	6,7	5,4	7,1
Амоксициллин/клавуланат	3,7	0,5	5,4	1	6	0,8	8,3	5
Линкомицин	1,2	1,6	3,3	3	3,1	1,1	6,5	1,8
Цефтазидим	1,7	0,5	2	1,8	2	7,5	0,4	0,8
Норфлоксацин	2,3	1,3	0,5	0,6	1	0,1	2,8	4,1
Гентамицин	1,2	1,1	1,9	4,9	0,9	1,2	0,2	0,7
Ампициллин/сульбактам	1,9	0,7	0,5	0,4	0,4	5,6	0	0,5
Пефлоксацин	1,8	0,4	0,9	0	0,1	0	0,3	0
Другие	5,3	3,5	9,1	4,2	3,9	4,4	7,3	8,9

и затрат препаратов выбора, вариации указанных показателей между ЛПУ были выражеными, а суммарная доля альтернативных и нерациональных средств в ряде случаев оказывалась доминирующей.

## Обсуждение

Проблема инфекций в хирургической практике продолжает оставаться актуальной вплоть до настоящего времени, несмотря на совершенствование мер инфекционного контроля, многообразие средств АМТ, внедрение новых медицинских технологий и подходов к оказанию хирургического пособия [1–3]. В среднем до 35–40% пациентов в отделениях хирургического профиля составляют пациенты с различными проявлениями хирургической или нехирургической (например, пневмония) инфекции [16, 17]. Сложившуюся ситуацию отчасти можно объяснить увеличением доли пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией и количества оперативных вмешательств с использованием имплантатов, а также ростом устойчивости возбудителей к АМП [18].

К числу частых инфекций в хирургической практике относят инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), на долю которых приходится до 40% в общей структуре, при этом они остаются вторыми по частоте и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций [19]. Возникновение инфекции в послеоперационном периоде сопровождается известными негативными медицинскими и экономическими последствиями, что обуславливает

важную роль АМП в профилактике указанных заболеваний и комплексном лечении пациентов [20, 21].

Все вышесказанное определяет значимую потребность в системной АМТ и использовании препаратов широкого спектра действия для эрадикации потенциальных возбудителей (в т.ч. из числа полирезистентных к АМП). В то же время в связи с доказанным негативным влиянием на микроэкологию назначение АМП широкого спектра действия в интересах пациента должно уравновешиваться мерами по сдерживанию их избыточного и бесконтрольного использования.

Одним из этапов на пути реализации грамотной политики применения АМП (antimicrobial stewardship) является мониторинг их потребления. Доступная информация о практике использования, объемах и структуре потребления системных АМП в ХО в России и за рубежом является ограниченной, что не позволяет в должной мере опираться на нее при формировании подходов к оптимизации данного процесса. Так, потребление АМП в ХО двух государственных госпиталей в Палестине в 2010 г. достигало 133,6 и 162,2 DBD (подобные цифры соответствуют ситуации, когда пациенты получают одновременно более 1 препарата),

в то время как средний уровень потребления во Франции в 2007 г. составлял 55,3 DBD [22, 23]. По данным исследования, выполненного Е.В. Паргиной и соавт. и охватывающего период с 2002 по 2008 г., указанный показатель варьировал от 56,2 DBD в отделении общей хирургии до 94,4 DBD в отделениях торакальной и гнойной хирургии,

что являлось одним из наиболее высоких уровней для стационара [24]. В другом отечественном исследовании доля пациентов отделения хирургической инфекции, получавших АМП, достигала 64%, что являлось вторым по величине значением после ОРИТ [25]. Информация об относительно высоких уровнях потребления АМП в ХО согласуется с данными из Португалии, где установлено назначение препаратов 76,9% пациентов хирургических и ортопедических отделений, в большинстве случаев с профилактическими целями [26].

В то же время известно, что использование АМП в отделениях хирургического профиля не всегда является рациональным. Так, в ходе исследования, выполненного в Палестине, 11,2 и 18% препаратов, по оценке авторов, были назначены при отсутствии показаний [22]. В работе Е.В. Бацейкиной и соавт. показана высокая частота нерационального применения АМП в отделениях общей хирургии и хирургической инфекции: доля необоснованных назначений составила 44–59%, доля нерационального выбора препаратов при обоснованной АМТ — еще 12–20% [9].

Как в зарубежных, так и в отечественных работах многократно были продемонстрированы ошибки при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики [9, 27–30]. В частности, в 2003–2005 гг. частота проведения антибиотикопрофилактики при «условно чистых» и «контаминированных» вмешательствах в России составляла лишь 26–66%, при этом внедрение на региональном уровне комплексной программы контроля

качества процедуры сопровождалось возрастанием своевременности ее проведения только до 46% и адекватности выбора АМП до 60% [17, 29]. Несмотря на предпринимающиеся меры, проблема нерационального профилактического использования АМП остается актуальной вплоть до настоящего времени. Так, по данным А.С. Колбина и соавт., периоперационная антибиотикопрофилактика в стационарах Санкт-Петербурга в 2014 г. не соответствовала стандартам по критерию длительности и/или целесообразности в 86% случаев [10].

Все вышеуказанное свидетельствует о необходимости внесения изменений в сложившуюся практику использования АМП в хирургии, которые, в свою очередь, должны базироваться на объективных показателях, в том числе систематической оценке потребления. Представленная работа является частью первого многоцентрового проекта мониторинга практики потребления АМП в РФ и РБ [8].

Согласно полученным результатам, в 2009–2010 гг. потребление АМП в ХО стационаров РФ и РБ варьировало в широких пределах от 24,9 до 61,7 DBD, что эквивалентно ситуации, в которой от 25 до 60% пациентов ежедневно получают один АМП в средней терапевтической дозе. При этом более высокие уровни потребления (50–60 DBD) были характерны для отделений гнойной, челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии и ожоговых отделений, тогда как в отделениях общей хирургии, а также травматологии и ортопедии потребление АМП было более низким (45–50 и 25–40 DBD соответственно), что в первую очередь обусловлено различной специализацией отделений.

В то же время необходимо отметить расхождения между заявленным контингентом пациентов и уровнями потребления АМП в отделениях общей хирургии, где при преобладании плановых вмешательств и невысокой доле «контаминированных» и «грязных» ран (не более 10%, по данным локальных координаторов) уровень потребления оказался близок к таковому в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях (45–50 vs. 50–60 DBD соответственно). Потребление АМП в отделениях травматологии и ортопедии, где преобладают «чистые» вмешательства, также представляется избыточным, даже принимая во внимание необходимость проведения периоперационной профилактики у пациентов, подвергающихся эндопротезирова-

нию [1]. С другой стороны, потребление системных АМП в отделениях гнойной хирургии (55,8–60 DBD) представляется недостаточным с учетом высокой доли пациентов с хирургическими инфекциями и преобладанием «контаминированных» и «грязных» оперативных вмешательств (90–100%).

Отсутствие данных о практике использования препаратов, являющееся ограничением данного проекта, не позволяет сделать однозначных выводов о причинах необъяснимо высокого или низкого потребления АМП в ряде отделений. К возникновению подобной ситуации могут привести несоответствие реальной специализации отделения заявленной, пребывание в отделении пациентов с непрофильными нозологиями, а также нерациональное использование АМП, в том числе несоблюдение стандартов проведения периоперационной антибиотикопрофилактики. Выявленные расхождения между реальным потреблением АМП и предположительными потребностями отделений, исходя из их специализации, требуют более тщательного изучения причин их возникновения и предоставляют возможность для оптимизации сложившейся практики использования препаратов.

Несмотря на наличие вариаций в зависимости от специализации отделения, в структуре потребления АМП доминировали четыре класса препаратов: цефалоспорины, пенициллины, аминогликозиды и фторхинолоны. При этом до 50% общего потребления АМП было представлено цефалоспоринами, в перечне которых лидировали цефтриаксон и цефазолин (11,4–37,9 и 8,9–23,9% от общего потребления АМП соответственно). Представляет интерес тот факт, что наиболее высокие уровни потребления цефтриаксона отмечались в отделениях травматологии и ортопедии (31,9–37,9% от общего потребления АМП), где основной контингент пациентов составляли лица с «чистыми» оперативными вмешательствами, не нуждавшиеся в антибактериальной терапии, наиболее низкие — в отделении нейрохирургии челюстно-лицевой хирургии (11,4–17,5%), где доминировал цефазолин (21,1–23,9%). В то же время использование цефтриаксона для периоперационной антибиотикопрофилактики не рекомендуется в связи с высоким риском развития и распространения устойчивости и отсутствием преимуществ перед цефалоспоринами I–II поколения по эффективности и стоимости [1].

Помимо цефтриаксона и цефазолина в структуре потребления АМП лидировали ампициллин (0–18,8%), амикацин (1,1–13,7%), цефотаксим (0–12,4%) и метронидазол (2,3–11,1%). При этом аминопенициллины практически не применялись в отделениях травматологии и ортопедии, тогда как роль аминогликозидов (до 10,4% для амикацина) и линкозамидов (до 6,5% от общей структуры потребления для линкомицина) в указанных отделениях была относительно высока. В то же время в отделениях нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии потребление амикацина было значимо более низким (1,1–1,4%). При этом, несмотря на широкий спектр АМП на рынке, в рутинной практике ХО среднее количество препаратов, покрывавших 90% потребности в данной группе лекарственных средств, не превышало десяти.

Высокие уровни потребления цефалоспоринов типичны для российских многопрофильных стационаров [7, 8, 24, 25]. В то же время в ходе исследования, включавшего данные 530 французских ЛПУ, в структуре потребления препаратов в ХО было показано преобладание пенициллинов (в первую очередь ингибиторозащищенных) — амоксициллина/claveуланата (20,4 DBD) и амоксициллина (4,9 DBD), фторхинолов (7,8 DBD) и цефалоспоринов I–II поколений (5,5 DBD), тогда как доля цефалоспоринов III поколения была крайне низкой (1,8 DBD) [23].

Структура потребления АМП, с одной стороны, определяется эпидемиологией инфекций и спектром антибиотикорезистентности потенциальных возбудителей, а с другой стороны, закономерно оказывает влияние на упомянутые явления. В последние годы в РФ отмечается устойчивый рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, что во многом обусловлено сложившейся практикой использования АМП. Так, доля производителей бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий выросла с 69,3% в 2006–2007 гг. до 79,9% в 2011–2012 гг., доля метициллино-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) — с 54,4% в 2006–2007 гг. до 66,9% в 2011–2012 гг., что существенно ограничивает использование пенициллинов и цефалоспоринов для эмпирической терапии внутрибольничных инфекций [31–33].

Допуская, что назначение цефалоспоринов было оправданным, необходимо отметить, что столь

широкое их применение несет высокие риски селекции устойчивости как у патогенных бактерий, так и у колонизирующей микрофлоры [6]. Достоверно показано влияние применения цефалоспоринов на вероятность развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий (отношение шансов 6 для *Escherichia coli* и 3,9 для *Klebsiella pneumoniae*) и *MRSA* (относительный риск 2,2), а также на распространение в стационаре ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков [34–37]. На этом фоне нельзя не отметить крайне низкое потребление препаратов, способных эрадицировать множественнонорезистентные нозокомиальные штаммы микроорганизмов (*MRSA*, БЛРС-продуцирующие штаммы энтеробактерий и др.) в отделениях гнойной хирургии и ожоговых отделениях: в среднем 0,1–1,2 DBD для карбапенемов, 0,1–1 DBD для ванкомицина и не более 0,1 DBD для линезолида.

О неоптимальном подходе к использованию АМП в ХО свидетельствуют результаты анализа rationalности, выполненного на основании категоризации, проведенной представителями исследовательских центров, исходя из профиля отделений, спектра преобладающих нозологий и эпидемической ситуации в стационаре. Использование такого подхода позволило максимально адаптировать анализ полученных данных к локальным условиям и выявить группу лекарственных средств, использование которых оценивалось представителями ЛПУ как нерациональное. Согласно полученным результатам, в зависимости от специализации отделения средняя доля АМП, относящихся к категории rationalных, варьировала от 55 до 68% в структуре потребления и от 45 до 66% в структуре затрат, в то время как доля нерациональных препаратов являлась недопустимо высокой (10–18 и 10–17% соответственно). При этом в ряде отделений результаты оценки носили еще более неблагоприятный характер. Это свидетельствует о необходимости коррекции сложившейся практики использования АМП в ХО стационаров РФ и РБ с перераспределением средств на закупку препаратов выбора, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи, снизит неоправданные затраты и риски развития устойчивости.

Нельзя не отметить большой разброс показателей потребления и затрат на закупку АМП в различ-

ных ЛПУ, в значительной степени обусловленный разнообразием специализаций отделений. С целью систематизации полученных данных нами была выполнена стратификация схожих по характеристикам отделений на подгруппы с раздельным анализом их данных. Тем не менее даже в пределах одной подгруппы сохранялись вариации значений показателей, вероятно, связанные с локальными особенностями лекарственного обеспечения стационаров и практикой назначения АМП, что не позволяет безоговорочно экстраполировать обобщенные результаты на все стационары РФ и РБ и лишь подчеркивает необходимость получения локальных данных как при планировании мер по оптимизации использования АМП, так и для контроля их эффективности.

Другим ограничением проекта является общий характер полученных данных, не позволяющий напрямую связать их с практикой оказания медицинской помощи конкретным пациентам и однозначно оценить rationalность каждого назначения, а также отсутствие данных об устойчивости микроорганизмов в ХО, что ограничивает возможности анализа влияния показателей потребления на антибиотикорезистентность. В этом свете проведение дополнительных исследований, направленных на получение таких данных, позволит в большей степени объективизировать трактовку результатов, а также определить клинические и эпидемиологические последствия существующей практики потребления АМП в каждом ЛПУ.

## Заключение

Представленное исследование является первым многоцентровым проектом мониторинга потребления АМП в ХО стационаров различных регионов РФ и РБ. Согласно полученным результатам, в 2009–2010 гг. потребление АМП в указанных отделениях варьировало в пределах от 24,9 до 61,7 DBD, при этом от 70 до 90% потребления приходилось на долю бета-лактамных антибиотиков (цефалоспорины и пенициллины), значимой была также доля фторхинолонов и аминогликозидов. Лишь 55–70% АМП были отнесены к категории препаратов выбора, тогда как доля нерациональных в структуре как потребления, так и затрат достигала 10–18%.

Выявленные в ходе исследования недостатки свидетельствуют о необходимости коррекции сложившейся практики использования АМП в ХО. Внедрение rational-

ной политики применения АМП и повышение доли закупки препаратов выбора позволит повысить качество оказания медицинской помощи, снизит неоправданные затраты и риски развития и распространения устойчивости возбудителей. Поскольку количество, структура потребления, затраты на закупку, а также rationalность выбора препаратов варьировали в различных отделениях даже в пределах одного стационара, выработка стратегии оптимизации потребления АМП в каждом ЛПУ должна в большей мере опираться на локальные данные мониторинга.

## Литература

1. Периоперационная антибиотико-профилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей / ред. В.Д. Федоров, В.Г. Плещков, Л.С. Страчунский. Смоленск, 2004. 18 с.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М: БОРГЕС, 2009. С. 52–59.
3. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. М: БОРГЕС, 2011. С. 73–86.
4. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al. The epidemiology of hospitalised cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, 2008. P821.
5. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. et al. Etiology of Nosocomial Bacterial Infections in Russia. Rosnet Study Group. Proceedings of the 48<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, USA, 2008. K-4108.
6. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования antimикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. 13(4). С. 322–334.
7. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной antimикробной терапии в многопрофильном стационаре // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. 12(1). С. 1865–1870.
8. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные antimикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012. 14(4). С. 322–341.

9. Бацейкина Е.В., Кожухова Л.Л., Корнева Е.В., Фокин А.А., Мищенко В.В., Рачина С.А. Анализ практики применения системных антимикробных препаратов в хирургических отделениях Смоленской областной клинической больницы. XIII Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. Москва, 2011.
10. Колбин А.С. Применение антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга. Результаты фармакоэпидемиологического анализа. XVII Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. Москва, 2015.
11. Голуб А.В. Показатели качества и пути улучшения антибактериальной профилактики в абдоминальной хирургии: Автореф. дисс. Смоленск, 2007.
12. Available from URL: [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/).
13. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. 2003. Available from URL: [www.whocc.no/filearchive/publications/drug\\_utilization\\_research.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf).
14. Zarb P, Ansari F, Muller A, Vankerkhoven V, Davey P.G., Goossens H. Drug utilization 75% (DU75%) in 17 European hospitals (2000–2005): results from the ESAC-2 Hospital Care Sub Project // Curr. Clin. Pharmacol. 2011. 6(1). P. 62–70.
15. Bergman U, Popa C, Tomson Y. et al. Drug utilization 90%-a simple method for assessing the quality of drug prescribing // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. 54(2). P. 113–118.
16. Абаев Ю.К. Проблема инфекции в хирургии // Мед. новости. 2010. 5–6. С. 6–11.
17. Страчунский Л.С., Беденков А.В., Базаров А.С. и др. Рутинная практика periоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2003. 5 (Suppl. 1). 12.
18. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999 // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999. 20. P. 247–280.
19. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999 // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999. 20(4). P. 247–278.
20. Guidelines on Prevention and Control of Hospital Associated Infections. World Health Organization, 2002.
21. Kirkland K.B., Briggs J.P., Trivette S.L. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999. 20(11). P. 725–730.
22. Sweileh W.M., Adas S.O., Sawalha A.F., Taha A.S. Utilization and cost of antibacterial drugs in 2 general surgery units in Palestine measured using anatomical therapeutic chemical classification and defined daily dose methodology // East Mediterr. Health J. 2012. 18(6). P. 641–647.
23. Dumartin C, L'Heriteau F, Pefau M. et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007 // J. Antimicrob. Chemother. 2010. 65. P. 2028–2036.
24. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре // Казанский мед. журн. 2011. 92 (4). С. 581–584.
25. Захаренков И.А., Антошикина П.В., Мельникова М.М., Виноградова А.Г., Анфилова И.А., Рачина С.А. Практика применения антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. 17(2). Приложение 1.28.
26. Caldeira L, Teixeira I, Vieira I. et al. Monitoring antibiotic consumption in the surgery and orthopaedics // Acta Med. Port. 2006. 19(1). P. 55–66.
27. Gorecki P, Schein M, Rucinski J.C., Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues // World J. Surg. 1999. 23. P. 429–432.
28. Burke J.P. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City // Clin. Infect. Dis. 2001. 33(Suppl. 2). S78–83.
29. Плешиков В.Г., Голуб А.В., Москолов А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии // Инфекции в хирургии. 2007. 2. P. 20–27.
30. Беденков А.В., Базаров А.С., Страчунский Л.С. и др. Рутинная практикаperioperационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2003. 5. С. 12.
31. Sukhorukova M., Kozyreva V., Ivanchik N., Edelstein M., Kozlov R. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in Russia // Clinical Microbiology and Infection. 2010. 16(Suppl. 2). S179.
32. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склепенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2014. 16(4). С. 254–265.
33. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склепенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2014. 16(4). С. 280–286.
34. Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M. et al. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns // J. Antimicrob. Chemother. 2000. 45. P. 895–898.
35. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B. et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // Clin. Infect. Dis. 2001. 32. P. 1162–1171.
36. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A. et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis // J. Antimicrob. Chemother. 2008. 61. P. 26–38.
37. Fridkin S.K., Edwards J.R., Courval J.M. et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit // Ann. Intern. Med. 2001. 135. P. 175–183.

***Сведения об авторах***

**Белькова Юлия Андреевна** — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

**Рачина Светлана Александровна** — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Козлов Роман Сергеевич** — д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

**Мищенко Владимир Михайлович** — врач — клинический фармаколог, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Смоленск

**Голуб Алексей Викторович** — к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

E-mail: golub@antibiotic.ru

**Абубакирова Альфия Ириковна** — заведующая отделением клинической фармакологии, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

**Бережанский Борис Витальевич** — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗ г. Москвы», Москва

**Елисеева Екатерина Валерьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

**Зубарева Надежда Анатольевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

**Карпов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

**Копылова Ирина Алексеевна** — к.м.н., врач — клинический фармаколог ГАУЗ «Брянская городская больница №1», Брянск

**Палиутин Шамиль Хусяинович** — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

**Портнягина Ульяна Семеновна** — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск

**Прибыткова Ольга Владимировна** — к.м.н., врач — клинический фармаколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск

**Самуило Евгений Казимирович** — заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва

———— \* —————

# Комбинированное лечение абсцесса мягких тканей в эксперименте

А.И. Урусова, В.В. Алипов, Д.В. Садчиков, Д.А. Андреев, М.В. Желаев

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ,  
Саратов, Россия

**Цель.** Экспериментально обосновать эффективность применения низкоинтенсивного лазера и супензии наночастиц меди при комбинированном хирургическом лечении моделированного абсцесса мягких тканей.

**Материал и методы.** Моделирование абсцесса мягких тканей после обезболивания проведено с использованием культуры золотистого стафилококка в эксперименте на 20 белых лабораторных крысах. В экспериментах первой серии выделены 3 группы аналогичных животных (по 20 в каждой): животным первой группы проводили специальное лечение низкоинтенсивным лазером «Матрикс», животным второй группы проводили лечение супензии наночастиц меди, животным третьей группы применяли комбинацию лазерного излучения и супензии наночастиц меди. После хирургического вскрытия, опорожнения и санации полости гнойника животным первой серии проводили специальное лечение. При лечении 20 животных второй серии использовали стандартные способы хирургического лечения абсцесса. В экспериментах обеих серий на 1-е, 7-е и 10-е сутки лечения проведены клинические, планиметрические и микробиологические исследования.

**Результаты.** Применение низкоинтенсивного лазера позволило к 10-м суткам лечения сократить площадь гнойной раны на 70%, а при использовании наночастиц меди — на 80%. При комбинированном применении лазеротерапии и наночастиц меди к этим срокам раневая поверхность замещена грануляционной и соединительной тканью. При микробиологических исследованиях отмечена низкая антибактериальная активность применения лазерного излучения и более выраженная — при использовании супензии наночастиц меди. Установлено достоверное потенцирование antimикробного действия при комбинированном использовании супензии наночастиц меди и низкоинтенсивного лазера, что к 7-м суткам лечения обеспечивало прекращение высеваемости патогенной микрофлоры, а к 10-м суткам — появление признаков эпителизации раны.

**Заключение.** При хирургическом лечении моделированного абсцесса мягких тканей в комбинации с местным применением лазеротерапии и супензии наночастиц меди к 7-м суткам получен устойчивый антибактериальный эффект, превосходящий эффективность изолированного лазерного воздействия и применения супензии наночастиц меди. Экспериментально обосновано комбинированное хирургическое лечение абсцесса мягких тканей, позволяющее ускорить регенерацию раны и в 1,5 раза сократить сроки лечения.

**Ключевые слова:** эксперимент, моделирование, наночастицы меди, лазерное излучение, antimикробная активность, комбинированное хирургическое лечение

## Combined treatment of soft tissues' abscess in experiment

A.I. Urusova, V.V. Alipov, D.V. Sadchikov, D.A. Andreev, M.V. Zhelaev

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

**Objectives.** To prove the efficiency of combined application of low-intensive laser radiation (LILR) and nanoparticles of copper during surgical treatment of simulated abscess of soft tissues.

**Materials and methods.** Simulation of soft tissues' abscess was carried out with use of *Staphylococcus aureus* on 20 white rats in experiment after theirs anaesthesia. In the first series of experiment three groups of similar animals were marked out (20 animals in every group): low-intensive laser (LIL) «Matrix» was used for treatment of the 1<sup>st</sup> group of animals; the 2<sup>nd</sup> group was treated by suspension of copper nanoparticles; joint application of LIL and nanoparticles of copper was used for treatment of the 3<sup>rd</sup> group. After surgical dissection, evacuation and sanitation of empyema's cavity the animals of series 1 were carried out special treatment. Standart methods of surgical treatment of abscess were used during the treatment of 2<sup>nd</sup> series animals. Clinical, planimetric and microbiological analyses were held on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days of research.

**Results.** Use of LIL allowed to reduce the square of wound by 70%, and use of copper nanoparticles — by 80%. During combined use of laser therapy and copper nanoparticles wound surface was replaced by granulation and connective tissue by the same date. In microbiological analysis low antibacterial effect was pointed during use of LIL and more expressed — in case of copper nanoparticles use. Experiment allowed to discover the potentiation of antimicrobial effect during the joint application of copper nanoparticles and the laser. Combined use of laser radiation and copper nanoparticles to infected wounds of experimental animals provided stopping of pathogenic microflora seeding by the 7<sup>th</sup> day and wound epithelization by the 10<sup>th</sup> day.

**Conclusion.** During surgical treatment of simulated soft tissues'abscess in combination with local laser therapy and copper nanoparticles sustained antibacterial effect was reached by 7<sup>th</sup> day. It excelled solitary laser effect and use of copper nanoparticles.

Combined surgical treatment of soft tissues' abscess which allowed to accelerate wound regeneration and to reduce term of treatment in 1,5 times was validated in experiment.

**Keywords:** experiment, simulating, copper nanoparticles, low-intensive laser radiation, antimicrobial activity, combined surgical treatment

### Введение

В настоящее время в литературе известно множество способов моделирования абсцессов мягких тканей [1, 2]. Сегодня необходима классическая модель абсцесса, отвечающая всем требованиям отграниченного гнойного воспа-

ления мягких тканей для поиска новых эффективных способов лечения. Перспективным направлением в разработке новых методов комбинированного хирургического лечения является применение лазеров и наночастиц металлов [3, 6]. Экспериментально установлено,

что наночастицы металлов проявляют ярко выраженное бактериостатическое и бактерицидное действие, доказана эффективность воздействия их на полиантибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов [7]. Однако в литературе имеются лишь единичные сооб-

щения о применении комбинации лазерного излучения и наночастиц металлов в экспериментальной хирургии ран [4, 5, 8, 9].

### Цель

Обосновать в эксперименте эффективность комбинированного применения лазерного излучения и супензии наночастиц меди при комбинированном хирургическом лечении абсцесса мягких тканей.

### Материал и методы

Исследования выполнялись на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии СГМУ им. В.И. Разумовского. В ходе работы использована Европейская конвенция о защите позвоночных животных при экспериментах или

в иных научных целях [ETS N 123, г. Страсбург, 18.03.1986].

Наночастицы меди с дисперсностью 60–80 нм получены плазменной технологией из крупнодисперсного порошка марки ПМС 1 ГОСТ 490-75. Порошок предоставлен ФГУП РФ ГНЦ ГНИИ химической технологии элементоорганического синтеза (г. Москва). Для получения супензии наночастиц меди смешивали эфирное подсолнечное масло (стерилизованное) с 1 мг наночастиц меди в концентрации от 1000 мкг/мл до 1 мкг/мл. Масляная супензия наносилась на поверхность гнойной раны в указанных дозах ежедневно каждому животному. В ходе эксперимента использовали лазерный аппарат «Матрикс», тип МЛО1КР: частота — 80 Гц, мощность излучения — 15–30 мВт, длина волны — 630–650 нм.

В эксперименте на 20 белых лабораторных крысах массой 190–200 г для апробации разработанного нами способа формирования абсцесса мягких тканей [Приоритетная справка №2015120118 от 27.05.2015] нами использован модифицированный катетер Фогарти. Суть модификации заключалась в том, что была изменена длина катетера путем его укорочения до 4 см. Модифицированный катетер включал в себя следующие части: клапан, проводник, раздувающий баллон (рис. 1).

Определен участок кожи в межлопаточной области как наиболее безопасная зона моделируемого абсцесса. После депилиации и обработки антисептиком (70% этиловый спирт) участка кожи и проведения обезболивания (Zoletil 100 в дозе 50 мг/кг) была произведена пункция подкожного пространства иглой Дюфо, затем в проделанное иглой отверстие в коже диаметром 2 мм был введен модифицированный катетер Фогарти и раздут баллон в объеме 2 мл раствором 0,9% NaCl, конец катетера укрыт с помощью кожной дупликатуры. На 3-и сутки в полученную полость введена супензия лабораторного штамма золотистого стафилококка из суточных агаровых культур (по оптическому стандарту мутности МакФарланда) в физиологическом растворе хлорида натрия с конечной концентрацией  $3 \times 10^7$  КОЕ/мл в объеме 0,1 мл взвеси; катетер удален. На 5-е сутки был сформирован абсцесс объемом 2,0 см<sup>3</sup> в мягких тканях, имеющий стенку и полость, содержащую гнойное содержимое (рис. 2).

Моделированный абсцесс соответствовал всем признакам типичного ограниченного гнойника мягких тканей, что подтверждено

как клиническими, так и микробиологическими данными (рис. 3).

Антимикробное действие в отношении золотистого стафилококка и эффективность комбинированного лечения абсцесса мягких тканей при его хирургическом лечении в комбинации с применением супензии наночастиц меди и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) изучено на 60 белых крысах трех групп первой серии и 20 аналогичных животных второй серии.

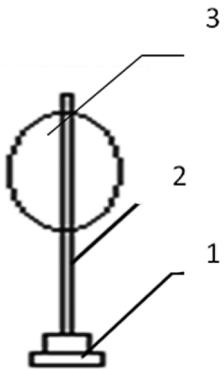
Животным первой серии после вскрытия и санации полости абсцесса в течение 10 суток проводили лечение: НИЛИ на рану (первая группа), введение супензии наночастиц меди (вторая группа), комбинированное применение лазера и наночастиц меди (третья группа). Животным второй серии проводили только стандартную санацию и промывание раны антисептиком. Результаты лечения оценивали на 7-е и 10-е сутки лечения, после чего животных выводили из эксперимента.

Статистическую обработку результатов проводили вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA) в среде Windows XP. Использовали критерий Шапиро—Уилка, критерий Фишера—Сnedекора, критерии Манна—Уитни и Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Во всех сериях эксперимента проведены планиметрические исследования. При изолированном применении НИЛИ площадь раны (400 мм<sup>2</sup>) сократилась к 10-м суткам до  $67 \pm 7,0$  мм<sup>2</sup>; при назначении супензии наночастиц меди соответственно до  $80 \pm 4,0$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). При комбинированном применении НИЛИ и супензии наночастиц меди площадь раны сократилась до  $10 \pm 1,2$  мм<sup>2</sup>. У животных второй серии к 10-м суткам констатировано уменьшение площади ран лишь до  $135 \pm 10$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Таким образом, проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что изолированное применение НИЛИ не обладает достаточно эффективным антибактериальным действием: к 10-м суткам применения НИЛИ площадь гнойной раны сократилась на 70%, а при использовании наночастиц меди — на 80%. Комбинация применения НИЛИ и наночастиц меди позволила практически полностью заместить раневую поверхность грануляционной и соединительной тканью.

**Рис. 1.** Схема модифицированного катетера: 1 — клапан, 2 — проводник, 3 — раздуваемый баллон



**Рис. 2.** Гистологическая картина сформированной стенки абсцесса



**Рис. 3.** Сформированный абсцесс мягких тканей



**Морфологические исследования.** На 7-е сутки, при лазерном облучении животных первой группы в ране развивались участки фибробластов, отмечено скопление фибринна. У животных второй группы появилась грануляционная ткань, которая располагалась по краям раны. У животных третьей группы при комбинированном лечении раны на фоне незначительного отека ткани к 7-м суткам лечения появились признаки сформированной грануляционной ткани и полноценная сосудистая сеть, а к 10-м суткам — признаки эпителизации раны. У животных второй серии в ране выявляли признаки сохраняющегося воспаления: инфильтрацию тканей, большое количество макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Таким образом, признаки заживления ран констатированы в следующие сроки: использование лазерного облучения раны — 10-е сутки, изолированное применение суспензии наночастиц меди — 9-е сутки. Наиболее выраженный процесс регенерации раны отмечен при комбинированном использовании НИЛИ и суспензии наночастиц меди — он отмечен с 7-х суток лечения.

**Микробиологические исследования.** До начала лечения гнойной раны обсемененность золотистым стафилококком составляла  $4300 \pm 512 \times 10^7$  КОЕ/мл. У животных первой и второй групп количество КОЕ опытного штамма постепенно уменьшалось на всем протяжении лечения и только к 7-м суткам эксперимента было ниже критического уровня —  $10^7$  КОЕ/мл. Полную элиминацию штамма *St. aureus* в этих группах регистрировали на 10-е сутки лечения.

У животных третьей группы к 3-м суткам лечения количество колоний снизилось до  $8,62 \times 10^7$  ( $p < 0,05$ ), а к 7-м суткам лечения посевы аспирата из полости абсцесса роста не давали. Таким образом, бактериологическое исследование отделяемого из ран животных показало, что при комбинированном лечении бактериальная обсемененность раны полностью ликвидирована к 7-м суткам, т.е. на  $3,0 \pm 0,7$  сут раньше в сравнении с 1-й и 2-й группами первой серии эксперимента. Процессы регенерации раны мы связываем с синергизмом антимикробного действия НИЛИ и наночастиц меди за счет отсутствия микробной обсемененности тканей. Очищение полости абсцесса от возбудителя у животных второй серии не отмечено и к 10-м суткам стандартного лечения.

### Заключение

Местное применение суспензии наночастиц меди превосходит эффективность изолированного применения лазеротерапии, а при сочетании с НИЛИ уже 7-м суткам лечения ликвидирует бактериальную обсемененность раны, к 10-м суткам обеспечивает появление признаков гранулирования и эпителизации раны. Экспериментально обоснована целесообразность комбинированного применения НИЛИ и суспензии наночастиц меди при хирургическом лечении абсцесса мягких тканей, что позволяет в 1,5 раза сократить сроки лечения.

### Литература

- Шалимов С.А., Радзинский А.П., Кейсевич А.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989. 272 с.
- Шахрай С.В. Моделирование экспрессфингерного свища прямой кишки в эксперименте // Мед. журн. 2012. №3. С. 131–135.
- Николенко В.Н., Алипов В.В. Перспективные нанотехнологии в области экспериментальной медицины // Нанотехника. 2009. № 19. С. 66–68.
- Алипов В.В., Добрейкин Е.А., Урусова А.И. Экспериментальные лазерные нанохирургические технологии. Первые результаты и перспективы // Вест. экспериментальной и клин. хирургии. 2011. Т. 4. №2. С. 330–333.
- Алипов В.В., Добрейкин Е.А., Урусова А.И., Беляев П.А. Экспериментальное обоснование сочетанного применения наночастиц меди и низкоинтенсивного лазерного облучения при хирургическом лечении моделированных инфицированных ожоговых ран кожи // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2013. №4. С. 411–417.
- Tuchin V.V., Terentyuk, G.S., Maslyakova, G.N., Suleymanova, L.V., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N. Laser-induced tissue hyperthermia mediated by gold nanoparticles: toward cancer phototherapy // J. Biomed. Optics. 2009. №14(2). P. 21016 (1–9).
- Бабушкина И.В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. №3. С. 530–533.
- Доронин С.Ю., Алипов В.В. Синтез и бактерицидные свойства ультрадисперсного порошка меди // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология, 2011. Т. 11. № 1. С. 18–22.
- Alipov V.V. Lazer nanotechnology in experimental surgery / International Kongress «EuroMedica 2012». Hannover, 2012. P. 22–23.

### Сведения об авторах

**Урусова Алина Ивановна** — аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов  
**Алипов Владимир Владимирович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов  
E-mail: vladimiralipov@yandex.ru

**Садчиков Дмитрий Владимирович** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой скорой неотложной и анестезиолог-реанимационной помощи ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

**Андреев Дмитрий Александрович** — студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

**Желаев Михаил Владимирович** — студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

————— \* —————

# Микробный состав отделяемого ожоговой раны и эффективность его изучения при лабораторной диагностике

Г.В. Тетц<sup>1</sup>, В.В. Тетц<sup>1</sup>, Т.М. Ворошилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Выявление патогенных бактерий в патологическом материале и оценка их чувствительности являются важнейшими факторами, определяющими стратегию лечения и выбора antimикробной терапии. В результате проведенного исследования установлено, что стандартные лабораторные методы диагностики позволяют выявить только часть бактерий, находящихся в раневом отделяемом. Метагеномный анализ показал, что в патологическом материале содержатся различные бактерии, описанные как возбудители гнойно-воспалительных заболеваний, но плохо поддающиеся культивированию стандартными методами. Полученные данные свидетельствуют, что при гнойно-воспалительных заболеваниях смешанные инфекции могут быть распространены значительно шире, чем принято считать. При этом в патологический процесс могут вовлекаться бактерии, для которых роль факторов патогенности и чувствительность к антибиотикам остаются практически не изученными.

**Ключевые слова:** метагеном, гнойно-воспалительные заболевания, пока не культивируемые бактерии

## The microbial composition of burn wound discharge and efficiency of its study for lab diagnostics

G.V. Tetz<sup>1</sup>, V.V. Tetz<sup>1</sup>, T.M. Voroshilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia

Detection of pathogenic bacteria in the pathological material and evaluation of their sensitivity are the major factors determining treatment strategy and the choice of antimicrobial therapy. This work has showed that the routine laboratory techniques could detect only a fraction of bacteria in the wound discharge. Metagenomic analysis has shown that the material contained various pathological bacteria known as causative agents of purulent-inflammatory diseases, which are poorly amenable to cultivation by standard methods. The data obtained suggest that the chronic inflammatory diseases of mixed infections can be spread much wider than commonly believed. At the same time in the pathological process may be involved the bacteria, which pathogenicity factors and sensitivity to antibiotics have remained virtually unexplored.

**Keywords:** metagenome, purulent-inflammatory diseases, currently uncultivable bacteria

### Введение

Бактерии, связанные с организмом человека, вновь стали объектом пристального внимания после получения результатов генетического изучения микрофлоры (микробиоты). Анализ микробиоты показал, что большая ее часть неизвестна и существующие методы выделения чистых культур бактерий в сумме позволяют получить лишь небольшую часть от общего состава микробиоты [1]. Такие бактерии, гены которых можно выявить, а методы выделения чистых культур еще не найдены, получили название пока не культивируемых. Пока не культивируемые бактерии обнаружены и среди патогенных бактерий [2, 3]. Поскольку именно человек является экологической нишей для большинства патогенных и условно-патогенных бактерий, вызывающих его болезни, очевидно, что список возбудителей является неполным даже при тех заболеваниях, где микробная природа давно известна. Целью настоящей

работы было изучение микробного состава отделяемого из раны больного с ожогом стандартными методами лабораторного исследования и с использованием метагеномной технологии.

### Материал и методы

Материал для исследования — раневое отделяемое (больной 36 лет, диагноз — ожог 2-й степени, площадь ожога — 7%). Время между взятием материала и включением его в исследование не превышало 24 ч с хранением при +4 °C.

**Питательные среды:** агари Шедлера, Колумбийский и Эндо (Oxoid, Великобритания), элевтический соловьев агар (Биомедика, СПб).

**Определение биохимической активности микроорганизмов** проводили с помощью системы Vitek 2 (bioMerieux, Франция).

**Выделение ДНК** из патологического материала и выросших на среде бактерий проводили при помощи стандартного набора «ДНК сорб-В» (Россия) согласно имеющемуся протоколу.

Амплификация была проведена с использованием бактериальных праймеров 27F ('5-AGAGTTGATYMTGGCTCAG-3')-534R и ('5-ATTACCGCGGCTGCTGG-3'), flankирующих гипервариабельный участок гена, кодирующего 16S рРНК.

Используемая в работе пара олигонуклеотидных праймеров специфична консервативным участкам гена 16S рРНК и применяется в метагеномных исследованиях для выявления бактериального разнообразия различных сообществ [4]. Метагеномное секвенирование фрагмента гена 16S рРНК произведено на пиросеквенаторе Roche/454 Genome Sequencer FLX Titanium. Максимальная длина полученных последовательностей составила 507 нуклеотидов, химерные последовательности и последовательности короче 300 нуклеотидов не были включены в анализ.

**Анализ разнообразия и таксономического состава.** Каждая полученная в ходе пиросеквенирования последовательность была иденти-

фицирована путем сравнения с последовательностями баз данных GenBank и EzTaxon, используя алгоритмы поиска BLASTN и попарное сравнение [5]. Для определения видового разнообразия, таксономического состава и сравнения сообществ применяли программу Pyrosequencing pipeline (<http://pyro.cme.msu.edu>). Полученные последовательности выравнивали и проводили кластерный анализ с помощью программы Complete Linkage Clustering, входящей в состав Pyrosequencing pipeline. Кластеризацию осуществляли на разных уровнях, характеризующихся различными расстояниями между кластерами (от 0 до 0,25 с шагом 0,01). Выделение филотипов (OTU) проводили при кластерном расстоянии 0,03; оценку таксономической сложности сообществ при уровнях различий, соответствующих следующим таксонам: вид — 0,03, род — 0,05, семейство — 0,1, — используя программу Rarefaction (Pyrosequencing pipeline). Для характеристики таксономического состава сообществ был проведен кластерный анализ с параметром расстояния 0,25. Далее для каждого кластера с помощью программы DereplicateRequest — нуклеотидную последовательность, соответствующую центру кластера, имеющую минимальную сумму квадратов расстояний до других входящих в кластер последовательностей. Репрезентативные последовательности кластеров таксономически классифицировали. Классификация видов на всех этапах работы произведена на основе генотипического подхода в соответствии с международным кодом номенклатуры бактерий (ICNB). В случае если репрезентативная последовательность имела гомологию более 97% с последовательностью валидированного микроорганизма, кластер относили к соответствующему виду.

## Результаты

Стандартное лабораторное бактериологическое исследование выявило в патологическом материале грамотрицательную палочку *Klebsiella oxytoca*, чувствительную к основным антибиотикам (цефалоспоринам, меропинему, аминогликозидам и фторхинолонам). Штамм был устойчив к ампициллину, но чувствителен к ампициллину/клавулановой кислоте, что указывает на продукцию им бета-лактамаз(-ы).

В результате метагеномного анализа установлено значительное видовое разнообразие бактерий в раневом отделяемом. В его составе выявлены бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*.

**Таблица 1.** Метагеномный анализ раневого отделяемого

Таксономическая единица	Наименование
Семейство	<i>Enterobacteriaceae</i>
Род	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pantoea</i>
Вид	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter asburiae</i> <i>Enterobacter cancerogenus</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter hormaechei</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pantoea agglomerans</i>

*bacteriaceae* — 3 родам и 8 видам. В патологическом материале были представлены грамотрицательные бактерии (табл. 1).

Большинство бактерий, обнаруженных при метагеномном анализе, описаны как возбудители болезней растений и людей. Возбудителями оппортунистических инфекций считаются *E. aerogenes*, *P. agglomerans*, *E. cloacae*, *E. hormaechei*, *E. cloacae*, *E. cancerogenus*, *E. asburiae* [6–12]. Все эти штаммы не были получены в виде чистых культур в ходе выделения и идентификации возбудителя, проведенных стандартными лабораторными методами. Исходя из имеющихся данных, такая ситуация имеет место в большинстве исследований патологического материала. Отсутствие роста бактерий на питательной среде и наличие в материале указывает на невозможность культивировать большую часть бактерий, в том числе возбудителей болезни на питательных средах. Такие пока не культивируемые бактерии тем не менее принимают участие в развитии патологического процесса, и их присутствие необходимо учитывать при выборе антибиотикной терапии. Отсутствие чистых культур большинства пока не культивируемых бактерий не позволяет провести оценку их чувствительности к антибиотикам. Вместе с тем известно, что *E. aerogenes* обладают мультирезистентностью к бета-лактамам и фторхинолонам [12], а *E. hormaechei* почти всегда устойчивы к ампициллину и цефалоспоринам [8, 11]. Много данных об устойчивости *K. pneumoniae* к различным антибиотикам. Очень распространена устойчивость у бактерий данного вида, когда они являются возбудителями внутрибольничных инфекций [13].

Существующие лабораторные микробиологические технологии пока не позволяют изолировать и изучить все бактерии, находящиеся в патологическом материале и, скорее всего, в очаге инфекции.

Основной причиной ограниченных возможностей стандартных лабораторных методов следует считать широкое распространение пока не культивируемых бактерий. Чаще всего такие бактерии дают рост при совместном выращивании в составе смешанных сообществ, где бактерии предоставляют друг другу определенные факторы, без которых каждая по отдельности расти неспособна. Результаты такого анализа значительно снижают реальную ценность существующего лабораторного исследования, основанного на представлениях, сложившихся в микробиологии в 30–40-х годах прошлого века. Можно предполагать, что патологический процесс вызван не тем микробом или микробами, которые удалось выделить и идентифицировать. Полученные результаты указывают также на условность результатов выбора антибиотиков для терапии.

Таким образом, полученные данные указывают на более широкое распространение смешанных инфекций при гнойно-воспалительных процессах и на необходимость пересмотра существующих методов лабораторной диагностики и выбора антибиотиков.

## Литература

- Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome // Annu Rev. Genomics Hum. Genet. 2012. 13. P. 151–170.
- Lipkin W.I. The changing face of pathogen discovery and surveillance // Nat. Rev. Microbiol. 2013. 11. P. 133–141.
- Oliver J.D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria // FEMS Microbiol. Rev. 2010. 34. P. 415–425.
- Petrosino J.F., Highlander S., Luna R.A. et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification // Clin. Chem. 2009. 55(5). P. 856–866.
- Schloss P.D., Westcott S.L., Ryabin T. et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for de-

- scribing and comparing microbial communities // *Appl. Environ. Microbiol.* 2009. 75(23). P. 7537–7541.
6. Фельдблом И.В., Захарова Ю.А., Деменко С.Г. Сравнительная оценка различных подходов к изучению заболеваемости гнойно-септическими инфекциями среди родильниц в акушерских стационарах // Мед. альманах. 2011. 5. С. 209–212.
  7. Cruz A.T., Cazacu A.C., Allen C.H. *Pantoea agglomerans*, a plant pathogen causing human disease // *J. Clin. Microbiol.* 2007. 45(6). P. 1989–1992.
  8. Garazzino S., Aprato A., Maiello A. et al. Osteomyelitis caused by *Enterobacter cancerogenus* infection follow-
  - ing a traumatic injury: case report and review of the literature // *J. Clin. Microbiol.* 2005. 43(3). P. 1459–1461.
  9. Koth K., Boniface J., Chance E.A., Hanes M.C. *Enterobacter asburiae* and *Aeromonas hydrophila*: soft tissue infection requiring debridement // *Orthopedics.* 2012. 35(6). e996–999. doi: 10.3928/01477447-20120525-52.
  10. Mezzatesta M.L., Gona F., Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance // *Future Microbiol.* 2012. 7(7). P. 887–902. doi: 10.2217/fmb.12.61.
  11. O'Hara S.M., Steigerwalt A.G., Hill B.C. et al. *Enterobacter hormaechei*, a new species of the family *Enterobacteriaceae* formerly known as enteric group 75 // *J. Clin. Microbiol.* 1989. 27(9). P. 2046–2049.
  12. Thiolas A., Bollet C., La Scola B. et al. Successive emergence of *Enterobacter aerogenes* strains resistant to imipenem and colistin in a patient // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. 49(4). P. 1354–1358.
  13. Sanchez G.V., Master R.N., Clark R.B. et al. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998–2010 // *Emerg. Infect. Dis.* 2013. 19(1). P. 133–136. doi: 10.3201/eid1901.120310.

#### *Сведения об авторах*

**Тец Виктор Вениаминович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург  
E-mail: vtetzv@yahoo.com

**Тец Георгий Викторович** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИЦа ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург  
E-mail: georgetets@gmail.com

**Ворошилова Татьяна Михайловна** — заведующая лабораторией бактериологических исследований отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

————— \*

# Система хирургического лечения обширных дермальных ожогов

Б.В. Солошенко

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,

Санкт-Петербург, Россия,

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк

**Цель исследования** — оценить эффективность разработанной системы хирургического лечения обширных дермальных ожогов у пострадавших при взрывах метано-угольной смеси. Объектом изучения были 33 пострадавших при шахтных пожарах, у которых лечение ожоговых ран проводилось в соответствии с разработанной в клинике системой лечения обширных ожогов (основная группа). Всем обожженным основной группы в период ожогового шока выполнялась диагностика глубины поражения с помощью лазерной допплеровской флюметрии, первичная хирургическая обработка ран с одновременным закрытием временными биологическим покрытием, в последующие периоды ожоговой болезни в оперативном лечении ран проводилась трансплантация культуры аллофибробластов. Группу сравнения составили 26 шахтеров, находившихся в клинике до 2004 г., которым разработанная система не применялась. Изучена частота развития осложнения ожоговой болезни и данных оперативного лечения.

**Результаты:** у пациентов основной группы статистически значимо удалось снизить частоту ожогового сепсиса в 2,86 раза, а токсической энцефалопатии — в 2 раза. Длительность стационарного лечения в основной группе составила  $42,18 \pm 2,86$  сут, в то время как в группе сравнения была  $57,89 \pm 5,3$  сут.

**Ключевые слова:** ожоги, хирургическое лечение, ожоговый сепсис

## System of surgical treatment of extensive dermal burns

V.V. Soloshenko

Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

Institute Urgent and Recovery Surgery after Gusak, Donetsk

*The aim of research* — to evaluate the effectiveness of the developed system of surgical treatment of extensive dermal burns in victims of the explosion of methane-coal mixture. The object of the study were 33 injured in mine fires, in which the treatment of burn wounds was carried out in accordance with the developed system in the clinic treatment of extensive burns (study group). All burned the main group in the period of burn shock defeat depth diagnostics performed using laser Doppler imaging, primary surgical treatment of wounds with the simultaneous closure of the temporary biological coating in subsequent periods of burn disease in the surgical treatment of wounds was carried allogenic fibroblasts culture transplantation. The comparison group consisted of 26 miners were in hospital until 2004, where the system has not been applied. Studied the incidence of complications of burn disease and surgical treatment of the data.

*Results.* In the treatment group was significantly has been reduced to 2.86 times the rate of burn sepsis, toxic encephalopathy in 2 times. The duration of hospital treatment in the study group was  $42,18 \pm 2,86$  days, while in the comparison group was  $57,89 \pm 5,3$  days.

**Keywords:** burns, surgery, burn sepsis

### Введение

До настоящего времени отсутствует единая концепция в отношении тактики и выбора оптимальных методов лечения в остром периоде ожоговой болезни у пострадавших с обширными дермальными ожогами, обеспечивающая сокращение сроков лечения и снижение инвалидности. По мнению многих авторов, далеко не всех пострадавших можно оперировать в периоде ожогового шока. В каждом конкретном случае должны учитываться многие параметры: состояние гемодинамики, гематологические и биохимические показатели [1–3]. Выполнение оперативных вмешательств в шоке подразумевает наличие достаточного количества препаратов крови и временных биологических покрытий. Большинство авторов сходятся во мнении, что при тяжелом ожоговом шоке оперативное лечение должно выполняться после стабилизации основных параметров гемостаза [4–7]. Кроме того, лече-

ние тяжелообожженных требует использования современных раневых покрытий в сочетании с клеточными технологиями [8–11].

В нашей клинике на основании клинического опыта разрабатывалась система хирургического лечения пострадавших с обширными дермальными ожогами, которая учитывала все вышеперечисленные особенности. С 2004 г. в отделе термических поражений Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака внедрена система хирургического лечения пострадавших с обширными дермальными ожогами. Данная система включает в себя первичную хирургическую обработку ран в периоде ожогового шока с последующим закрытием участков поверхностного ожога временным биологическим покрытием, а также использование культуры аллофибробластов в комплексе с оперативным восстановлением целостности кожного покрова.

Цель работы — оценить эффективность разработанной системы хирургического лечения обширных дермальных ожогов у пострадавших при взрывах метано-угольной смеси.

### Материалы и методы

Для изучения результатов хирургического лечения из двух групп пострадавших, отличающихся по тактике оперативного лечения, были отобраны больные, получившие глубокие ожоги и перенесшие все периоды ожоговой болезни. Пациентов с летальными исходами мы не включали в исследование, так как не было возможности проследить результаты хирургического лечения обожженных на всех этапах, что было важным для учета особенностей раневого процесса. Необходимым условием включения в группы было наличие обширного дермального ожога с первичным формированием дермального струпа.

Объектом изучения были результаты хирургического лечения 33 пострадавших при взрывах метано-угольной смеси, которым хирургическое лечение ожоговых ран проводилось в соответствии с разработанной в клинике хирургической тактикой, основанной на учете особенностей раневого процесса в зависимости от глубины поражения. Эти больные находились на лечении в ожоговом отделении ИНВХ с 2004 по 2012 г. и составили основную группу. Группу сравнения составили 26 обожженных шахтеров, находившихся на лечении в Донецком ожоговом центре с 1994 по 2003 г. до внедрения в практику разработанной системы хирургического лечения ожоговых ран.

Общая площадь ожоговых ран в основной группе составила  $52,15 \pm 2,01\%$  поверхности тела (п. т.), в том числе глубоких —  $11,33 \pm 1,65\%$  п.т. В группе сравнения общая площадь ожоговых ран была  $46,16 \pm 2,45\%$  п.т., глубокие ожоги наблюдали на площади  $10,31 \pm 1,61\%$  п.т. По этим признакам группы сопоставимы, так как при статистической обработке методом Mann—Whitney U Test получено значение  $p > 0,05$  как для общей площади поражения, так и для площади глубокого ожога. Возраст пострадавших в обеих группах составлял  $35,3 \pm 1,46$  и  $36,89 \pm 1,85$  года ( $p = 0,81$ , Mann—Whitney U Test). По непараметрическим признакам, определяющим тяжесть состояния обожженного, степень термоингаляционного поражения, черепно-мозговая травма, отравление продуктами горения группы также были сопоставимы при  $p > 0,05$  (использован критерий  $\chi^2$  Пирсона).

## Результаты и их обсуждение

Наличие глубокого дермального ожога у пациентов основной группы было подтверждено клинически и с помощью лазерной доплеровской флюметрии, что позволило дифференцировать участки поверхностного ожога от глубокого, а также выявлять участки с мозаичным поражением для проведения оперативного лечения после появления демаркации в ранах, в том числе с использованием клеточных технологий. Техника выполнения некрэктомии в обеих группах была одинаковой. Пластика ожоговых ран выполнялась аутодермотрансплантатами с коэффициентом 1:2 на кистях и в области суставов; на туловище и функционально не значимых областях использовали растяжение трансплантатов 1:4. Отличия в тактике хирургического лечения среди обожженных обе-

их групп были следующими: всем обожженным основной группы в период ожогового шока выполнялась первичная хирургическая обработка ожоговых ран, соответствующих поверхностному ожогу, с последующим закрытием послеоперационной раневой поверхности временным биологическим покрытием. Такое оперативное лечение выполнялось через  $31,03 \pm 2,05$  ч после травмы. У всех больных наблюдали участки ожоговых ран, соответствующие пограничным ожогам, которые мы закрывали ксенокожей во время проведения первичной хирургической обработки ожоговых ран. Пациентам группы сравнения подобные оперативные вмешательства не выполнялись.

Для оптимизации течения раневого процесса у всех пациентов основной группы была использована культура фетальных эмбриональных человеческих фибробластов (ФЭЧ). Среднее количество трансплантаций культуры аллофибробластов составило  $1,93 \pm 0,33$  на одного больного. Трансплантация клеточной культуры проводилась у пациентов основной группы согласно с выработанными в клинике показаниями к использованию клеточных культур в соответствии со стадиями раневого процесса. Главным показанием к трансплантации клеточной культуры были ожоговые раны после некрэктомии для подготовки раневой поверхности к аутодермотрансплантации.

Согласно данным историй болезни, в группе сравнения первая некрэктомия выполнялась на  $12,68 \pm 1,63$  сут, в основной группе — на  $11,15 \pm 1,34$  сут после травмы. Несмотря на тенденцию более раннего выполнения некрэктомии в основной группе, статистических различий между группами по срокам оперативного лечения не получено при  $p > 0,05$  (Mann—Whitney U Test). Так как были пациенты групп с обширным мозаичным дермальным ожогом, некрэктомию на этих участках выполняли после появления демаркации. Безусловно, наличие ожога III степени и стабилизация состояния больного были прямым показанием к ранней некрэктомии. У данной категории больных считаем нецелесообразным оценивать эффективность хирургического лечения, ориентируясь на количество ранних некрэктомий.

Некротический струп был удален за  $2,19 \pm 0,26$  операций в группе наблюдения, в то время как в группе сравнения потребовалось  $2,12 \pm 0,31$  операций для хирургической санации раны; различий между группами не выявлено при

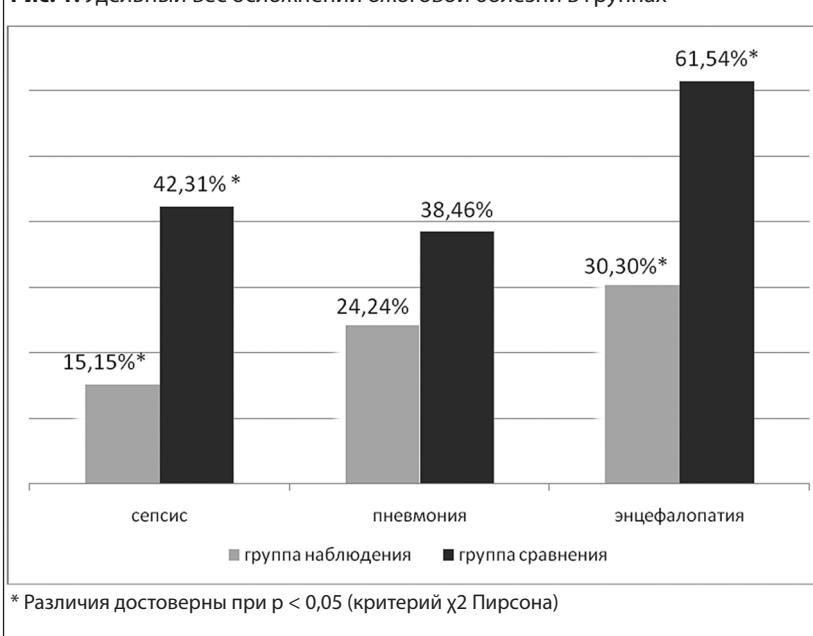
$p > 0,05$  (Mann—Whitney U Test). В данном случае также можно сказать, что большее значение имеет атравматичность выполнения некрэктомии, нежели скорость ее выполнения и площадь удаляемого струпа за одну операцию.

При дальнейшем сопоставлении результатов хирургического лечения в группах получены данные, что у пациентов основной группы первая аутодермотрансплантация выполнялась на  $18,18 \pm 1,13$  сут после травмы, в то время как в группе сравнения — на  $21,04 \pm 1,84$  сут после травмы, что так же не было статистически значимо для различий между группами при  $p > 0,05$  (Mann—Whitney U Test). Эти цифры были обусловлены течением раневого процесса, что потребовало определенного времени для подготовки раны к аутодермотрансплантации.

Наиболее важным явилось статистически значимое различие между группами ( $p = 0,015$ , Mann—Whitney U Test) по количеству аутодермотрансплантаций. Получены следующие цифры:  $2,85 \pm 0,25$  операций на одного больного в группе сравнения, в то время как в основной группе этот показатель составил  $1,73 \pm 0,17$  операций на одного больного. Считаем, что статистически значимое снижение количества аутодермотрансплантаций у пациентов основной группы в 1,36 раза обусловлено эффективной тактикой хирургического лечения.

Также были изучены наиболее опасные осложнения ожоговой болезни, зафиксированные у пострадавших обеих групп в течение всего периода лечения. По количеству осложнений ожоговой болезни получена существенная разница в пользу разработанной тактики хирургического лечения обширных дермальных ожогов. Данные представлены на рис. 1.

Как видно из рисунка, нам удалось статистически значимо (при  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона) у пациентов основной группы снизить в 2,86 раза количество наиболее опасного осложнения ожоговой болезни — ожогового сепсиса — за счет более быстрой ликвидации ожоговых ран. Снижение количества пневмоний у обожженных основной группы не было статистически значимым. По нашему мнению, развитие пневмонии во многом определялось наличием ожоговых ран с первичным формированием дермального струпа в области верхней половины туловища, что способствовало развитию пневмоний в равной мере в обеих группах обожженных. Количество случаев токсической энцефалопа-

**Рис. 1.** Удельный вес осложнений ожоговой болезни в группах

тии у пациентов основной группы достоверно уменьшилось в 2 раза по сравнению с группой сравнения, что было обусловлено снижением уровня эндогенной интоксикации.

Эти показатели хирургического лечения в итоге позволили добиться снижения длительности стационарного лечения. В группе сравнения длительность стационарного лечения пострадавших составляла  $57,89 \pm 5,3$  сут, в то время как среди пострадавших основной группы она была равна  $42,18 \pm 2,86$  сут. Различия между группами статистически значимы:  $p = 0,023$  (Mann—Whitney U Test).

### Выводы

Таким образом, разработанная тактика хирургического лечения обширных дермальных ожогов позволяет быстрее ликвидировать обширные ожоговые раны, соответ-

ствующие глубокому ожогу, при одновременном снижении количества аутодермопротрансплантаций. Комплексный патогенетический подход в лечении обширных дермальных ожогов позволяет снизить количество наиболее опасных осложнений ожоговой болезни и сократить длительность стационарного лечения на 27%.

### Литература

- Алексеев А.А., Салахиддинов К.З., Гаврилюк Б.К., Торников Ю.И. Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктомии и современных биотехнологических методов и современных биотехнологических методов // Анналы хирургии. 2012. № 2. С. 41—45.
- Ахмедов М.Г., Ахмедов Д.М. Проблемы лечения больных с глубокими ожогами // Вопросы травма-
- тологии и ортопедии. 2012. № 2(3). С. 44.
- Мовчан К.Н., Зиновьев Е.В., Чичков О.В., Кисленко А.М., Романенко Н.С., Якимов Д.К., Высоцкий С.А. Пути улучшения оказания медицинской помощи при обширных глубоких ожогах жителям малых городов и сельской местности // Хирургия. 2011. № 8. С. 67—72.
- Фисталь Э.Я. Комплексное лечение и реабилитация шахтеров, пострадавших при взрывах метано-угольной смеси // Энергия инноваций. 2008. № 5. С. 50—54.
- Sheng Z. A brief history of treatment of burn injury in China // Burn Trauma. 2013. № 1. P. 51—55.
- Wu J., Tan J. The therapeutic strategy for burn wounds // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2011. V. 27. № 4. P. 247—249.
- Swanson J.W., Otto A.M., Gibran N.S. Trajectories to death in patients with burn injury // J. Trauma Acute Care Surg. 2013. V. 74. № 1. P. 282—288.
- Zou Y. Experiences in rescue and treatment of mass burn casualties in fifty years // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2008. V. 24. № 5. P. 325—327.
- Nedelec B., De Oliveira A., Saint-Cyr M., Garrel D. Differential effect of burn injury on fibroblasts from wounds and normal skin // Plast. Reconstr. Surg. 2007. V. 119. № 7. P. 2101—2109.
- Paeura M., Kaartinen I., Suomela S. Improved skin wound epithelialization by topical delivery of soluble factors from fibroblast aggregates // Burns. 2012. V. 38. № 4. P. 541—550.
- Hermans M.H., Notermans D.W., Wever P.C. Porcine xenografts vs. (cryopreserved) allografts in the management of partial thickness burns: Is there a clinical difference? // Burns. 2014. V. 40. № 3. P. 408—415.

### Сведения об авторах

**Солошенко Виталий Викторович** — к.м.н., хирург-комбустиолог отдела термических поражений НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург,  
E-mail: burncenter.vs@gmail.com

————— \* —————

# К вопросу о профилактике и лечении рецидива эхинококкоза

*М.А. Нартайлаков, М.И. Лукманов*

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

**Цель:** разработать способ генетического исследования для определения эффективности альбендазола в профилактике рецидива эхинококкоза.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные методом фенольно-хлороформной экстракции из лимфоцитов периферической венозной крови у больных эхинококкозом печени. Исследовали полиморфизм гена *CYP1A2\*1F(163A/C)* методом ПЦР-ПДРФ анализа. Метод основан на том, что пациент с генотипом *CYP1A2F1\*A/A* является «быстрым» метаболайзером альбендазол-сульфоксида (альбендазол будет оказывать непродолжительное терапевтическое действие), *CYP1A2F1\*A/C* — «промежуточным», а *CYP1A2F1\*C/C* — «медленным».

**Результаты.** 8 пациентам провели генетическое исследование полиморфизма *\*1F(163A/C)* гена *CYP1A2*. Среди пациентов обнаружен генотип *CYP1A2F1\*C/C* — у одного, *CYP1A2F1\*A/C* — у четырех и *CYP1A2F1\*A/A* — у троих. Всем им проведена химиотерапия альбендазолом для профилактики рецидива эхинококкоза. Через 1,5 года у одного пациента, являющегося носителем генотипа *CYP1A2F1\*A/A*, при диспансерном наблюдении выявлена рецидивная киста печени.

**Заключение.** Генетическое тестирование полиморфизма *\*1F(163A/C)* гена *CYP1A2* у больных эхинококкозом и обнаружение генотипа *CYP1A2F1\*A/A* позволит выявить слабую эффективность химиотерапии альбендазолом и, соответственно, развитие рецидива заболевания после лечения.

**Ключевые слова:** цистный эхинококкоз, полиморфизм *\*1F(163A/C)* гена *CYP1A2*

## On the question of the prevention and treatment of relapse echinococcosis

*M.A. Nartajlakov, M.I. Lukmanov*

Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

**Aim:** genetic research to develop an algorithm to determine the effectiveness of albendazole in the prevention and treatment of cystic echinococcosis.

**Material and Methods.** The material for the study of DNA samples were isolated by phenol-chloroform extraction of lymphocytes in peripheral venous blood of patients with liver echinococcosis. Polymorphism of the gene *CYP1A2\*1F(163A/C)* by PCR-RFLP analysis. The method is based on the fact that patients with genotype *CYP1A2F1\*A/A* — is a «fast» metabolizer of albendazole sulfoxide (albendazole will have short therapeutic effect), *CYP1A2F1\*A/C* — «intermediate» and *CYP1A2F1\*C/C* — «slow».

**Results.** 8 patients after surgical removal of hydatid cyst had a molecular genetic study of polymorphism *\*1F(163A/C)* of the gene *CYP1A2*. Among patients detected genotype *CYP1A2F1\*C/C* — one, *CYP1A2F1\*A/C* — in four and *CYP1A2F1\*A/A* — in three. All of them carried out chemotherapy with albendazole for the prevention of recurrence of echinococcosis. After 1,5 years of the patients who are carriers of the genotype *CYP1A2F1\*A/A* at the dispensary observation revealed recurrent cyst of the liver.

**Conclusions.** Genetic testing polymorphism *\*1F(163A/C)* of the gene *CYP1A2*, patients, and the discovery of genotype *CYP1A2F1\*A/A* reveals the weak effectiveness of chemotherapy with albendazole and development of disease relapse after treatment.

**Keywords:** cystic hydatid disease, polymorphism *\*1F(163A/C)* of *CYP1A2* gene

### Введение

Несмотря на современную высокотехнологичную хирургическую помощь, соблюдение норм аблостиности при выполнении операции, внедрение химических и физических методов воздействия на паразита, частота рецидивов цистного эхинококкоза (ЦЭ) остается высокой и достигает 12–33% [1]. В настоящее время широко применяют препарат альбендазол для профилактики и лечения рецидивов эхинококкоза [2, 3]. Однако химиотерапия ЦЭ альбендазолом не всегда успешна. По мнению ряда авторов, эффективность альбендазола зависит от возраста и консти-

туции больного ЦЭ, локализации и морфологии эхинококковых пузырей (кист).

Цель настоящей работы — выявить способ генетического исследования, позволяющий оценить эффективность альбендазола в профилактике рецидива цистного эхинококкоза.

### Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные методом фенольно-хлороформной экстракции [4] из лимфоцитов периферической венозной крови у больных ЦЭ печени, обратившихся на лечение в гастрохирургическое отделение Республи-

канской клинической больницы имени Г.Г. Куватова (РКБ) г. Уфы.

Исследовали полиморфизм гена *CYP1A2\*1F(163A/C)* методом ПЦР-ПДРФ анализа (полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции синтеза ДНК) в стандартных условиях по ранее описанной методике [5].

Метод основан на том, что при обнаружении на электрофорограмме фрагментов ДНК (продуктов ПЦР) размером 265 пн диагностировали у пациента генотип *CYP1A2F1\*A/A*. При выявлении фрагментов ДНК длиной 265, 211 и 54 пн — генотип *CYP1A2F1\*A/C*, а при обнаружении фрагментов ДНК

размерами 211 и 54 пн — генотип *CYP1A2F1\*C/C*.

### Результаты и обсуждение

Проведенный анализ литературы показал, что лекарственные препараты, попав в организм человека, часто не оказывают прямого действия, а подвергаются биотрансформации под действием различных ферментов. Вначале вступают в биотрансформацию лекарственных препаратов ферменты суперсемейства цитохромов P450 (реже эпоксид-гидролазы и другие), локализованные в основном на мембранных клеток печени и легких. Гены, кодирующие синтез цитохромов P450, имеют несколько полиморфных аллелей. Аллели генов в зависимости от влияния на метаболизм лекарств подразделяются на «быстрых», «промежуточные» и «медленные» метаболайзеры. Наличие «быстрого» аллеля в генотипе человека приводит к повышению активности цитохрома и, соответственно, ускорению биотрансформации, а вследствие этого слабому терапевтическому эффекту общепринятой дозы препарата.

На основании исследования литературных данных было выявлено, что в организме человека препарат под действием ферментов превращается в альбендазол-сульфоксид (обладающий противогельминтным действием), а затем в альбендазол-сульфон (не имеющий биологической активности) [6]. В биотрансформации альбендазол-сульфоксида в альбендазол-сульфон участвует изоформа цитохрома P450 — *CYP1A2* [7]. Ген, кодирующий цитохром *CYP1A2* имеет несколько полиморфизмов, один из наиболее функционально значимых — \*1F(163A/C) [7]. У человека полиморфизм \*1F(163A/C) гена *CYP1A2* формирует следующие генотипы: *CYP1A2F1\*A/A* — «бы-

строго» метаболайзера альбендазол-сульфоксида (альбендазол будет оказывать непродолжительное терапевтическое действие), *CYP1A2F1\*A/C* — «промежуточного», а *CYP1A2F1\*C/C* — «медленного» метаболайзера альбендазол-сульфоксида.

Восьми пациентам после оперативного удаления эхинококковой кисты провели молекулярно-генетическое исследование полиморфизма \*1F(163A/C) гена *CYP1A2* методом ПЦР-ПДРФ анализа. Среди пациентов обнаружен генотип *CYP1A2F1\*C/C* — у одного, *CYP1A2F1\*A/C* — у четырех, *CYP1A2F1\*A/A* — у троих. Всем им проведена химиотерапия альбендазолом (по общепринятой схеме [3]) для профилактики рецидива ЦЭ.

Через 1,5 г. у одного пациента, являющегося носителем генотипа *CYP1A2F1\*A/A* — «быстрого» метаболайзера альбендазол-сульфоксида, при диспансерном наблюдении выявлена рецидивная киста печени. Профилактика альбендазолом рецидива эхинококкоза оказалась неэффективной.

### Выводы

Таким образом, генетическое тестирование полиморфизма \*1F(163A/C) гена *CYP1A2* у больных ЦЭ и обнаружение генотипа *CYP1A2F1\*A/A* позволит выявить слабую эффективность химиотерапии альбендазолом и, соответственно, развитие рецидива ЦЭ после лечения. Лицам с таким генотипом необходимо рекомендовать индивидуальный подбор дозы препарата и диспансерное наблюдение 4 раза в год в течение 3 лет с проведением ультразвукового, а также серологического контроля. Ультразвуковое и серологическое исследование эффективно для диагностики ЦЭ и широко применяется в практической медицине [8].

### Литература

1. Мусаев А.И., Максут уулу Э., Акешов А.Ж. Частота осложнений и рецидивов эхинококкоза печени в зависимости от способа обеззараживания // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2012. №1. С. 120–122.
2. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Акбаров М.М., Махмудов У.М., Бабаджанов А.Х. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени // Анналы хирургической гепатологии. 2011. 16(4). С. 19–24.
3. Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени / Н.В. Мерзликин, Б.И. Альперович, Н.А. Бражникова и др.; под ред. Н.В. Мерзликина. Томск: Издво «Печатная мануфактура», 2013. 468 с.
4. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. Methods in Molecular Biology / Ed. J.M. Walker. New York; London, 1984. 2. P. 31–34.
5. Sachsa C., Bhambra U., Smith G. et al. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism // British J. Clin. Pharmacology. 2003. 55(1). P. 68–76.
6. Sotelo J., Jung H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis // Clin. Pharmacokinetics. 1998. 34(6). P. 503–515.
7. Lima R.M., Ferreira M.A.D., de Jesus Ponte Carvalho T.M. et al. Alben-dazole-praziquantel interaction in healthy volunteers: kinetic disposition, metabolism and enantioselectivity // British J. Clin. Pharmacology. 2011. 71(4). P. 528–535.
8. Нартайлаков М.А., Гараев М.Р., Грищенко А.И., Дорофеев В.Д. Обследование и лечение пациентов с инфицированными полостными образованиями печени // Мед. вестник Башкортостана. 2014. 9(6). С. 96–102.

### Сведения об авторах

**Нартайлаков Мажит Ахметович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа  
**Лукманов Мурад Ильгизович** — очный аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа  
E-mail: mur-ufa@yandex.ru

————— \*

# Интенсивная терапия сепсиса и персонализированная медицина: современное состояние проблемы в педиатрии

П.И. Миронов<sup>1</sup>, А.У. Лекманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Мы представляем обзор на одну из актуальных проблем современной интенсивной терапии — персонализированную медицину сепсиса у детей. В статье освещается современное определение данного понятия и проанализированы преимущества и недостатки такого подхода в педиатрической интенсивной терапии. Особое внимание удалено возможностям биомаркеров инфекции и современных методов идентификации патогенов.

**Ключевые слова:** персонализированная медицина, сепсис, клиническая практика

## Intensive therapy of sepsis from a position of personalized medicine: pediatrics current state of the problem

P.I. Mironov<sup>1</sup>, A.U. Lekmanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov the First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

We present a review on one of the topical problems of modern intensive care — personalized medicine sepsis in children. The article describes the modern definition of the concept and analyzed the advantages and disadvantages of this approach in pediatric intensive care. Special attention is paid to the possibilities of biomarkers of infection and modern methods of identification of pathogens.

**Keywords:** personalized medicine, sepsis, clinical practice

Существующая «традиционная» логика взаимодействия между практикующими врачами и исследователями отражена в концепции доказательной медицины, когда качественная клиническая практика основывается на оценке эффективности и безопасности методик диагностики, профилактики и лечения, полученных в результате рандомизированных клинических испытаний (РКИ) или их метаанализа [1, 2]. В рамках доказательной медицины качественность доказательности оценивают по достоверности исследования.

Сила такого подхода очевидна — доказательная медицина выявляет наиболее эффективные способы лечения различных заболеваний и предостерегает от использования методов терапии с недоказанным действием. В частности, в течение последних двадцати лет методы доказательной медицины принесли ощутимые плоды, заметно подняв общий процент успеха в лечении сепсиса как в России [3], так и за рубежом [4].

Однако в основной особенности доказательной медицины — работе с однородными группами больных — кроется ее ключевое ограничение. Особенности кон-

кретного больного, подвергающегося лечению, должны иметь меньшее значение, чем общие сходства клинической картины с течением заболевания у пациентов, принимавших участие в том или ином РКИ. Врач, строго следя методологии доказательной медицины, занимается лечением среднестатистической популяции определенной категории больных и надеется, что его пациент окажется типичным. Только принимая эти допущения, можно надеяться, что эффект от назначенного лечения будет сведен с эффектом, отмеченным в ходе клинического испытания.

В отличие от медицины доказательной, основанной на математически обоснованных данных в крупных выборках больных, существуют подходы, основанные на доказательствах, полученных в значительно более узких выборках людей — выборках со сходными генотипами или другими четко определенными критериями включения и исключения. В клинической медицине эта концептуальная парадигма идентифицирована как «персонализированная медицина». Эта формирующаяся парадигма ориентирована на диагностическое тестирование, способствующее

выбору тактики медикаментозной терапии и вмешательств на основе знаний об уникальной молекулярно-биологической характеристике конкретного пациента [5].

Персонализированная медицина не подменяет собой доказательную медицину путем отказа от объединения пациентов в однородные группы. Она предполагает дальнейшее дробление (стратификацию) этих групп, а соответственно, и нозологических координат в зависимости от особенностей генома индивидуума, биохимических анализов (биомаркеров) или образа жизни. При этом из большого числа возможных особенностей выбирают только те, что имеют непосредственное отношение к течению патологии или механизму действия основного лекарственного препарата. Как и в доказательной медицине, в персонализированной решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются на основе имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, но относительный вес этих доказательств рассчитывается лишь для конкретного пациента с учетом совокупности его индивидуальных особенностей [6].

Согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США (2008), персонализированная медицина подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение» [7].

В основе персонализированной медицины лежит несколько подходов, развитых и используемых в различной степени. В принципе, это обычные терапевтические подходы, но примененные с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного. Основные подходы персонализированной медицины включают в себя следующие направления:

- предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания либо егосложнений с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы [8];
- переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента, в том числе биомаркеров различной молекулярной природы [9] с последующим сохранением биоматериала в течение всей его жизни;
- выбор тактики лечения с учетом индивидуальных показателей пациентов, в том числе мониторинг лечения посредством биомаркеров, так называемая терагностика [10];
- индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний, терапевтического лекарственного мониторинга и цифровых информационных технологий [11].

Решающим шагом в создании персонализированной медицины стала расшифровка генома человека. С ее реализацией появилась возможность получать информацию об индивидуальных биологических особенностях конкретного пациента, что позволяет прогнозировать характер возникновения и течения заболевания, а также реакцию индивидуума на определенные виды лечения [12–14]. Анализ полного генома человека еще в 2001 г. являлся очень дорогостоящим (примерно 300 тыс. долларов США), и поэтому прикладные медицинские перспективы такой информации казались делом отдаленного будущего. Однако развитие биотехнологий

происходит скачкообразно, и сейчас стоимость расшифровки генома приближается к 1 тыс. долларов США [15, 16]. Вместе с тем выраженная комплексность генома человека и невозможность функционально охарактеризовать ряд редких мутаций создают тенденцию к некоторому скепсису в научном сообществе касательно применимости в реальной клинической практике генетических данных [17].

### **Геномный подход в лечении сепсиса и шока у детей**

В условиях российской действительности педиатры являются пионерами внедрения данного похода в клиническую практику. В частности, уже не одно десятилетие в неонatalных центрах осуществляется обязательный скрининг на некоторые наследственные и врожденные заболевания, а также специфические внутриутробные инфекции.

В практике интенсивной терапии для многих критических состояний идеальны подходы персонализированной медицины. В анестезиологии и реаниматологии врачи преимущественно лечат не отдельные нозологии, а гетерогенные синдромы в гетерогенной популяции больных, в том числе и существенно различающихся по возрасту. Сепсис хорошо воплощает эту концепцию. Это понятие включает в себя очень гетерогенную популяцию больных, отраженную почти 15 лет назад в концепции PIRO [18], которая может служить ориентиром в индивидуальной стратификации больных сепсисом. Данная концепция предполагает это исходя из особенностей возбудителя инфекции, анатомического сайта инфекции, предрасполагающих к заболеваемости и повышенной летальности генетических факторов, особенностей течения системного воспалительного ответа, полиморфизма проявлений полиорганной недостаточности, тяжести состояния пациента и возрастных различий. Все вышеописанные переменные крайне важны как для принятия клинических решений, так и проведения клинических испытаний [19].

Очень важная проблема интенсивной терапии сепсиса — выявление лиц, являющихся респондерами для определенного типа лечебного вмешательства. Это, в свою очередь, также и один из основных принципов персонализированной медицины. В историческом плане такой подход был впервые реализован в 2002 г. D. Annane с коллегами, которые опубликовали интересное исследование, посвященное пациентам с септи-

ческим шоком, где сообщили, что индивидуумы, не отвечающие на тест стимуляции кортикотропином при лечении гидрокортизоном, имеют большие шансы для выживаемости, в то время как пациенты, которые реагируют на тест стимуляции кортикотропином, не имеют преимуществ от заместительной глюкокортикоидной терапии [20]. Однако эти результаты не были воспроизведены в последующем исследовании [21], и интерес к пользе тестирования кортикотропин-стимуляции снизился [4]. Тем не менее исследование D. Annane и соавт. было первым и важным начинанием для внедрения принципов персонализированной медицины в практику интенсивной терапии.

Уже длительное время у пациентов с сепсисом активно идентифицируются варианты генов, которые влияют на воспалительный ответ хозяина и позволяют выявить соответствующих пациентов для иммуномодулирующей терапии. Например, 17 лет назад J.P. Mira и коллеги сообщили о простом нуклеотидном полиморфизме промоутерного региона фактора некроза опухолей-α, который был независимо связан с повышенным риском смертности у пациентов с сепсисом [22]. Совсем недавно N.J. Meyer и соавт. сообщили о вариантах кодирования гена антогониста рецепторов интерлейкин-1 (IL1RA), связанного с повышением в плазме крови уровня IL1RA и снижением летальности у больных с острым респираторным дистрес-синдромом и септическим шоком [23, 24]. Эти выводы особенно уместны, учитывая наличие рекомбинантного IL1RA для клинического применения [25].

В 2015 г. D.B. Knox и соавт. сообщают об очередном подходе к персонализированной медицине у пациентов с сепсисом [26]. Используя открытие компьютер-ориентированного вычислительного метода, сосредоточенного на самоорганизации картирования данных и сведений о характере имеющихся у пациента проявлений органной недостаточности, ими были выделены четыре группы пациентов с сепсисом с различными комбинациями и тяжестью полиорганной недостаточности. После того, как кластеры были выявлены, они установили, что распределение кластеров независимо ассоциировано с исходами сепсиса. Хотя можно сказать, что они идентифицировали суррогатные точки оценки тяжести болезни, авторы приводят убедительные аргументы, что в их случае это совершенно не так. В сущности, авторы элегант-



# Пентаглобин®

спасающий жизни



Пентаглобин достоверно повышает выживаемость больных с тяжелыми бактериальными инфекциями, тяжелым сепсисом и септическим шоком <sup>[1-3]</sup>



Пентаглобин вызывает гибель антибиотико-резистентных штаммов бактерий <sup>[4]</sup>



Раннее назначение Пентаглобина позволяет максимально повысить выживаемость пациентов <sup>[3,5]</sup>



На территории России продвижением иммуноглобулинов компании «Биотест» занимается компания «Мерц Фарма»

ООО «Мерц Фарма»

123317, Москва, Пресненская наб., 10 блок С «Башня на набережной»

Тел.: +7 (495) 653 8 555, факс +7 (495) 653 8 554

[www.merz.ru](http://www.merz.ru)

## Литература:

1. Kreymann K.G. et al. Crit.Care Med. 2007, 35(12): 2677-2685
2. Rodriguez A., Rello J. et al. Shock, 2005, 23, 298-304
3. Cavazzuti I., Serafini G. et al. Intensive Care med 2014, 40, pp 1888-1896
4. Rossman F., et al. Infection 2015;43:169-75
5. Berlot G., et al. Journal Critical Care, 2012 Apr;27(2):167-71

но представили, что не все структуры сепсиса или полиорганной недостаточности одинаковы и что, возможно, требуются более передовые вычислительные методы для того, чтобы выделить эти важные нюансы.

Еще один вариант анализа работы D.B. Knox и соавт. заключается в том, что они определили «эндотипы» сепсиса. «Эндотип» — это подкласс заболевания или синдрома, определенный на основании функции или биологических свойств. В данном случае они определили «эндотипы» сепсиса, основанные на органной недостаточности.

В настоящее время наиболее значимым и общепризнанным достижением персонализированной медицины в лечении сепсиса является сообщение H. Wong и соавт. о генетически детерминированном полиморфизме исходов септического шока у детей [27]. На основе анализа и картирования экспрессии 100 генов были получены два больших «эндотипа» септического шока у детей. Один из них был независимо связан с повышенным риском летальности (в 4 раза) и увеличением риска развития органной недостаточности. Таким образом, педиатрический септический шок, как правило, характеризуется генетически обусловленной ранней регрессией адаптивной функции иммунной системы. При этом использование кортикостероидов было связано с еще большей степенью регрессии адаптивных иммунных генов в сравнении с детьми, которые кортикостероиды не получали. Авторы делают заключение, что, используя транскриптомный подход, им удалось показать, что применение кортикостероидов у детей с септическим шоком связано с дополнительной регрессией соответствующих генов. Эти данные должны быть приняты во внимание при применении глюкокортикоидов у детей с септическим шоком. Пока эти исследования еще требуют дополнительного подтверждения, тем не менее это иллюстрирует необходимость внедрения концепции персонализированной медицины в интенсивную терапию сепсиса.

Важным прикладным аспектом данной работы является тот факт, что это позволяет преодолеть абсолютную неопределенность значения глюкокортикоидов в лечении шока у детей в рамках рекомендаций SSC-2012 [4].

Несмотря на то что в настоящее время основные усилия персонализированной медицины ориентированы на обладающее максимальным потенциалом для

будущих исследований тестирование вариантов одного и того же гена (генетический полиморфизм) или комплекса генов, а также на их ассоциированность с модуляцией течения заболеваний и характером ответа на лечение, есть много других подходов к совершенствованию этой развивающейся парадигмы [28].

Основными задачами для прогресса в этом направлении является не только обнаружение новых «эндотипов» сепсиса, но и разработка диагностических тестов, удовлетворяющих потребности в экстренном решении рационализации таргетной терапии септических больных [29].

### **Биомаркеры в диагностике и лечении сепсиса у детей**

Персонализированная медицина не отказывается от основного метода доказательной медицины — работы с множеством измерений и наблюдений и достижением информированного вывода путем применения статистических процедур, а развивает этот метод, используя сравнение множества единичных измерений биологических параметров, в том числе биомаркеров, собранных в течение жизни пациента. Заключения о важности измеренного значения уровня того или иного биомаркера принимаются с учетом общей (долгосрочной) динамики молекулярного профиля индивида и статистической значимости выявленных трендов, отражающих постепенное изменение состояния его организма. Конечно, до повсеместного внедрения многоразового профилирования множества биомаркеров у одного и того же пациента пока далеко.

В 2011 г. Национальный институт здравоохранения США определил границы дефиниции термина «биомаркер», описывая их как характерные индикаторы объективного измерения и оценки нормального биологического процесса и патологического состояния с возможностью выявления ответа на терапевтическую агрессию [30].

Специфические биомаркеры, позволяющие дифференцировать инфекцию от колонизации, широко изучены на популяции взрослых, хотя результаты этих исследований плохо воспроизводимы в педиатрической практике, возможно, вследствие несопоставимости дизайнов большинства работ [31]. Таким образом, работы, посвященные оценке биомаркеров сепсиса, должны использовать валидную технику получения и транспортировки биоматериала, применять сходные по чувствительности и специфич-

ности пороговые критические значения и должны выполняться в гомогенных группах пациентов [32].

Прокальцитонин (ПКТ) — прогормон, секретируемый во внутреннюю среду организма при развитии системного воспалительного ответа (СВО) на эндотоксин или медиаторы, выделяющиеся при бактериальной инфекции: интерлейкин(ИЛ)-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ). Интересно, что регуляция подъема значений ПКТ ингибируется интерфероном (INF- $\gamma$ ), цитокином высвобождающимся при вирусной инфекции, вследствие чего мониторинг ПКТ более приемлем для идентификации бактериальной инфекции. Кинетика профиля ПКТ чрезвычайно удобна для его использования в качестве клинического маркера. Через 6–12 ч после стимуляции увеличивается его содержание в крови, и только инфекция контролирует его уровень [33].

Период полуыведения прокальцитонина (24 ч) не зависит от функции почек. Быстрая и специфическая индукция прокальцитонина после соответствующего стимула и высокая и достоверная продукция ПКТ у пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией или сепсисом подтверждают его патофизиологическую роль в остром иммунном ответе.

**Цитокины.** Внедрение бактериальных патогенов в организм воздействует на специфические цитоплазматические рецепторы, запускающие воспалительный ответ, такие как рецепторы Toll-like и Nod-like. У взрослых содержание в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО) увеличивается при сепсисе, но полученные результаты плохо воспроизводимы. Цитокины также могут быть полезными для мониторирования ответа на антибактериальное лечение. J. Swanson и соавт. [34] сообщают, что пульмональная концентрация ИЛ-8 и фактора некроза опухоли уменьшается у микробиологических респондеров относительно вентилятор-ассоциированной пневмонии, однако малый размер выборки требует дальнейшего подтверждения этих данных.

**Пресепсин.** Этот биомаркер представляет собой гуморальный белок, специфический для фагоцитоза, который образуется в результате каскада реакций из mCD14-мембранных рецептора макрофагов при связывании бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных) рецептором TLR4. Он был открыт в 2005 г.

в Японии и запатентован как биохимический маркер уровня фагоцитоза в 2011 г. [35]. Показано, что его уровень в крови повышается уже через 1,5–2 ч после индукции фагоцитоза [35]. Пороговое значение для диагностики сепсиса — 415 мкг/л с чувствительностью 80,1% и специфичностью 81% [36]. Известно, что уровень пресепсина повышается в течение 2–3 ч с момента развития сепсиса. Практическое значение этого маркера в настоящее время находится на стадии клинического изучения и накопления данных. Пока недостаточно данных по пресепсину: сведений об индукции, кинетике и клинической эффективности. Имеющиеся данные указывают на хорошую прогностическую и диагностическую эффективность. В литературе описаны единичные случаи мониторинга, но отсутствуют данные о терапевтических вмешательствах с учетом уровня пресепсина.

Известно, что наиболее часто используемый биомаркер у больных с инфекциями — это ПКТ; применяется он в основном для исключения диагноза предполагаемого сепсиса и регулирования длительности антибактериальной терапии [4].

### **Адъювантные технологии персонализированной медицины**

Еще одним направлением развития персонализированной медицины в интенсивной терапии сепсиса является ультрабыстрое выявление возбудителя инфекции [37]. Традиционная (фенотипическая) идентификация бактерий и грибов включает морфологию, окраску и биохимические тесты (ручные или автоматизированные панели). Применение в клинической микробиологии масс-спектрометрии и информационных технологий вводит новую методологию идентификации бактерий и грибов: MALDI — Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization (матрично-ассоциированная лазерная десорбция/ионизация) [38]. Внедрение MALDI-TOF-масс-спектрометрии в работу клинических микробиологических лабораторий заметно изменило производственный процесс, позволяя точно, быстро и недорого идентифицировать бактерии и грибы [38–42].

Идентификацию, контроль контаминации реагентами и исследования калибровочных стандартов производят в отдельных позициях пластины. Пластина помещается в камеру MALDI-TOF-масс-спектрометра. Процесс автоматизирован (после калибровки инструмента), масс-спектры изо-

ляются генерируются и сравниваются с базой данных референтного спектра. Программа сопоставляет спектр исследуемого изолята с известными спектрами из библиотеки данных, фиксируя перечень возможных микроорганизмов (ранжированных по шкале или в процентах) и оценивая уровень доверительности идентификации. Не требуется формальной интерпретации масс-спектра технологом, поскольку задача решена программой в аналоговом режиме по системе поиска Google. Одновременно могут быть исследованы несколько изолятов. Аналитическое время оборота теста составляет ≤ 3 мин на образец. MALDI-TOF-масс-спектрометрия является качественным скачком вперед в идентификации бактерий и грибов в клинической микробиологической лаборатории.

Приведет ли внедрение MALDI-TOF-масс-спектрометрии в клинические микробиологические лаборатории к существенному улучшению исходов для пациентов, должны установить дальнейшие исследования. Одним из ограничений этой технологии является отсутствие способности оценивать резистентность микроорганизмов к антибиотикам

Конкурирующей методикой ультрабыстрого выявления причинных патогенов при инфекции, практически сопоставимой по эффективности с MALDI-TOF-масс-спектрометрией, но способной идентифицировать антибиотикорезистентность, является применение методики полимеразной цепной реакции с последующей электроспрей-ионизацией масс-спектрометрией (Polymerase chain reaction followed by electro spray ionization mass-spectrometry — PCR/ESI-MS) [43]. PCR/ESI-MS позволяет обнаружить более 800 возбудителей инфекции в одном образце примерно за 6 ч. Кроме того, она способна определить три класса маркеров устойчивости к антибиотикам, связанные с резистентностью к метициллину, ванкомицину и карбапенемам [44, 45].

На основе этой методики недавно осуществлено крупное РКИ RADICAL [37]. Были исследованы 616 случаев инфекций кровотока, 185 случаев пневмонии и 110 стерильных жидкых и гистологических препаратов от 529 пациентов. В 616 образцах крови от пациентов с инфекцией кровотока при использовании PCR/ESI-MS удалось идентифицировать инфекционный агент в 228 случаях (37%), а при использовании культуральных методов — только в 68 (11%).

Положительная гемокультура при отрицательных результатах PCR/ESI-MS выявлена в 13 случаях, и оба метода дали отрицательные результаты в 384 случаях. Чувствительность данного метода составляла 81%, специфичность — 69%, отрицательная прогностическая ценность — 97%. Независимый клинический анализ результатов показал, что использование PCR/ESI-MS закончилось изменением лечения у 57% пациентов.

Ключом к внедрению персонализированной медицины в клиническую практику являются и информационные технологии, в частности специально разработанные системы поддержки принятия решений о назначении лекарств. Подобные системы предупреждают врачей о возможных неблагоприятных побочных реакциях у пациентов с определенными особенностями генотипа, указывая на необходимость или, по крайней мере, желательность проведения фармакогеномного теста, а после получения результатов теста способствуют их адекватной клинической интерпретации. В мире уже проводят масштабные проекты и по «упреждающей» фармакогеномике. Опыт проекта «1200 пациентов» Чикагского университета показал, что внедрение «упреждающих» тестов такого рода вовремя напоминает врачу о необходимости учитывать генные варианты при применении лекарственных средств, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения [46].

Даже применение современных гаджетов существенно упрощает формализованную оценку тяжести состояния пациента сепсисом и, соответственно, выбор приоритетов интенсивной терапии заболевания, особенно при существовании единого информационного поля в клинике [47].

### **Заключение**

В настоящее время клиническая медицина стоит на пороге значительного расширения возможностей. В начале XXI в. многие клиницисты полагали, что будущее медицины за новыми лекарственными препаратами. Но уже спустя десять лет стало очевидным, что эффективное назначение конкретной лечебной технологии конкретному больному возможно только на принципах персонализированной медицины.

Геномные и постгеномные технологии способны войти в повседневную практику здравоохранения в ближайшее время за счет действия специально ориентированных на это программ, таких

как новый геномный проект Национального института здоровья США [44]. Основным препятствием в развитии персонализированной медицины наряду с пока еще высокой стоимостью необходимых исследований является недостаточная подготовленность специалистов, большой разрыв между предоставляемыми ею новыми ценными диагностическими и терапевтическими возможностями и способностью практикующих врачей оценить их и применить на практике [48]. Перечисленные факторы указывают на необходимость развития этой перспективной области в виде междисциплинарных научных исследований по социальному значимым заболеваниям, в том числе и по сепсису. В современных условиях интенсивного развития биомедицинских технологий клиницистам важно понимать, в чем состоят принципиальные особенности персонализированной медицины по сравнению с подходами недавнего прошлого. В действительности медицина с самого начала стремилась к персонализации, но до расшифровки генома человека и развития цифровых информационных технологий это было в большей степени мечтой, чем реальностью [49].

### Литература

1. Флемчер Р., Флемчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера. 1998. 352 с.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // JAMA. 1992. 268. P. 2420–2425.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практ. рук. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд. М.: Медицинское информационное агентство. 2010. 352 с.
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // Crit. Care Med. 2013. 41. P. 580–637.
5. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine // Exp. Rev. Mol. Diagn. 2002. 2. P. 299–301.
6. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестн. РАМН. 2012. №12. С. 4–12
7. [http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast\\_report\\_v2.pdf](http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf).
8. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine // Nat. Med. 2012. 18. 326.
9. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years // Mol. Diagn. Ther. 2011. 15. P. 53–55.
10. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology // N. Biotechnol. 2012. 29. P. 656–664.
11. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring // The Pharm. J. 2004. 273. P. 153–155.
12. Baltimore D. Our genome unveiled // Nature. 2001. 409. P. 814–816.
13. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome // Nature. 2001. 409. P. 860–921.
14. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting human disease in the postgenomic era // Science. 2001. 291. P. 1224–1229.
15. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. 2011. 12. P. 217–244.
16. Kaiser J. The Genome Project: What Will It Do as a Teenager? // Science. 2011. 331. 660.
17. Nebert D.W., Zhang G. Personalize medicine: temper expectations // Science. 2012. 337. 910.
18. Marshall J.C. Sepsis: rethinking the approach to clinical research // J. Leukoc. Biol. 2008. 83. P. 471–482.
19. Wong H.R., Lindsell C.J., Pettila V. et al. A multibiomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock // Crit. Care Med. 2014. 42. P. 781–789.
20. Annane D., Sebille V., Charpentier C. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock // JAMA. 2002. 288. P. 862–871.
21. Sprung C.L., Annane D., Keh D. et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock // New Engl. J. Med. 2008. 358. P. 111–124.
22. Mira J.P., Cariou A., Grall F. et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study // JAMA. 1999. 282. P. 561–568.
23. Meyer N.J., Feng R., Li M. et al. IL-1RN coding variant is associated with lower risk of acute respiratory distress syndrome and increased plasma IL-1 receptor antagonist // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. 187. P. 950–959.
24. Meyer N.J., Ferguson J.F., Feng R. et al. A functional synonymous coding variant in the IL1RN gene is associated with survival in septic shock // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2014. 190. P. 656–664.
25. Dinarello C.A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans // Semin. Immunol. 2013. 25. P. 469–484.
26. Knox D.B., Lanspa M.J., Kuttler K.G. et al. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome // Intensive Care Med. 2015. 41. P. 814–822.
27. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. 191. P. 309–315.
28. Holst L. The Precision Medicine Initiative: data-driven treatments as unique as your own body. <https://www.whitehouse.gov/blog/2015/01/30/precision-medicine-initiative-data-driven-treatments-unique-yourown-body>. Accessed 1 Apr 2015.
29. Maslove D.M., Wong H.R. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations // Trends Mol. Med. 2014. 20. P. 204–213.
30. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. 2011. 69. P. 89–95.
31. el-Ebiary M., Soler N., Monton C., Torres A. Markers of ventilator-associated pneumonia // Clin. Intensive Care. 1995. 6. P. 121–126.
32. Palazzo S.J., Simpson T., Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature // Heart Lung. 2011. 40. P. 293–298.
33. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future // BMC Med. 2011. 9. P. 107.
34. Swanson J.M., Mueller E.W., Croce M.A. et al. Changes in pulmonary cytokines during antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia // Surg. Infect. (Larchmt). 2010. 11. P. 161–167.
35. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // J. Infect. Chemother. 2011. 17. P. 764–769.
36. Mussap M. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2012. 25(Suppl. 5). P. 51–53.
37. Vincent J.L., Brealey D., Libert N. et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections // Crit. Care Med. 2015. 43. P. 2283–2291.
38. Bizzini A., Durussel C., Bille I., Greub G., Prod'hom G. Performance of matrix-assisted laser de-

- sorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory // *J. Clin. Microbiol.* 2010. 48. P. 1549–1554.
39. Alatoon A.A., Cunningham S.A., Ihde S.M. et al. Comparison of direct colony method versus extraction method for identification of gram-positive cocci by use of BrukerBiotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry // *J. Clin. Microbiol.* 2011. 49. P. 2868–2873.
40. Bessede E., Angla-Gre M., Delagarde Y. et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization biotyper: experience in the routine of a University // *Hospital. Clin. Microbiol. Infect.* 2011. 17. P. 533–538.
41. Neville S.A., Lecordier A., Ziochos H. et al. Utility of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry following introduction for routine laboratory bacte-
- rial identification // *J. Clin. Microbiol.* 2011. 49. P. 2980–2984.
42. Sogawa K., Watanabe M., Sato K. et al. Use of the MALDI Biotyper system with MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of microorganisms // *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. 40. P. 1905–1911.
43. Kaleta E.J., Clark A.E., Johnson D.R. et al. Use of PCR coupled with electrospray ionization mass spectrometry for rapid identification of bacterial and yeast bloodstream pathogens from blood culture bottles // *J. Clin. Microbiol.* 2011. 49. P. 345–353.
44. Kaleta E.J., Clark A.E., Cherkaooui A. et al. Comparative analysis of PCR-electrospray ionization/mass spectrometry (MS) and MALDI-TOF/MS for the identification of bacteria and yeast from positive blood culture bottles // *Clin. Chem.* 2011. 57. P. 1057–1067.
45. Bacconi A., Richmond G.S., Baroldi M.A. et al. Improved sensitivity for molecular detection of bacterial and Candida infections in blood // *J. Clin. Microbiol.* 2014. 52. P. 3164–3174.
46. O'Donnell P.H., Danahey K., Jacobs M. et al. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care — initial results of the University of Chicago «1,200 Patients Project» // *Amer. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2014. 166. P. 68–75.
47. Savel R.H., Munro C.L. Scalpel, stethoscope, iPad: The future is now in the intensive care unit // *Amer. J. Critical Care.* 2011. 20. P. 275–277.
48. Reddy P.J., Jain R., Paik Y.K. et al. Personalized Medicine in the Age of pharmacoproteomics: A Close up on India and Need for Social Science Engagement for Responsible Innovation in Post-Proteomic Biology // *Curr. Pharmacogenomics Person. Med.* 2011. 9. P. 67–75.
49. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine // *New Engl. J. Med.* 2012. 366. P. 489–491.

#### *Сведения об авторах*

**Миронов Петр Иванович** — д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа  
E-mail: mironovpi@mail.ru

**Лекманов Андершан Умарович** — д.м.н., профессор, заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва  
E-mail: aulek@rambler.ru

———— \* —————

---

для заметок