

## ПИТАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Питание при инфекционных заболеваниях является одной из основных составляющих частей комплексной терапии. При этом только полноценное и сбалансированное питание способствует скорейшему восстановлению утраченных функций организма. Назначая диету пациенту, следует учитывать, что большинство острых инфекционных заболеваний характеризуется интоксикацией организма, лихорадкой, изменением функций ряда органов и систем. Кроме того, наблюдаются различной степени выраженности изменения обмена веществ, прежде всего, водно-электролитного, белкового, витаминного, а также сдвиги кислотно-щелочного состояния.

Следует помнить, что питание является важнейшей физиологической потребностью организма. Оно необходимо для построения и непрерывного обновления клеток и тканей, восстановления энергетических затрат, образования ферментов, гормонов и других веществ, регулирующих все обменные процессы в организме. Согласно принятым физиологическим нормам питания для взрослого человека наиболее благоприятным соотношением белков, жиров и углеводов является 1:1:4, то есть на 1 г белков должны приходиться 1 г жиров и 4 г углеводов. При болезнях это соотношение меняется, так как изменяются потребности в определенных веществах. Часто нарушается баланс минеральных солей, возникает повышенная потребность в витаминах, особенно витаминов А, С, РР, группы В. Своевременное восполнение питательных веществ и достаточное энергетическое обеспечение страждущего организма благоприятно сказываются и на лечении инфекционного больного специфическими методами. Так, например, действие антибиотиков может быть либо недостаточным, либо извращенным в условиях дефицита белка и витаминов. В этой связи, необходимо назначение **лечебного питания (диетотерапии)** - *применение с лечебной или профилактической целью специально составленных пищевых рационов и режимов питания для больных с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями.* Если раньше диетотерапия строилась по принципу щажения пораженного органа или системы, то современная диетотерапия базируется, прежде всего, на патогенетических принципах и направлена на коррекцию нарушенных функций организма (Самсонов М.А., 1992).

Диета инфекционного больного должна включать 80 г белков (65% - животных), а при удовлетворительном аппетите – до 100 г. Жиры (около 70 г) должны состоять из легко усвояемых молочных жиров, при переносимости следует включать до 10 г рафинированного растительного масла. Избыток жиров может способствовать развитию метаболического ацидоза. Потребление углеводов ограничивают до 300-350 г (Смолянский Б.П., Абрамова Ж.И., 1985).

Основную часть пищи дают в часы снижения температуры. Пища должна быть горячей или холодной, но не тепловатой. Не следует перекармливать больного или стремиться к очень быстрому восстановлению массы тела.

При тяжелом течении острых инфекций используют нулевые, а при бессознательном состоянии больных – зондовые диеты. Поскольку большинство тяжело протекающих инфекционных заболеваний сопровождается, как правило, резким повышением основного обмена (до 30%), энергоценность диет должна составлять 2200-2500 ккал с последующим увеличением до 3000 ккал.

Используемая в нашей стране единая номерная система диет обеспечивает индивидуализацию лечебного питания при обслуживании большого количества инфекционных больных с теми или иными заболеваниями и их различным течением. Это достигается назначением одной из наиболее подходящих диет, а также некоторым

изменением существующих диет путем добавления или исключения отдельных продуктов и блюд. Диеты имеют соответствующие номера с целью унифицированного подхода к подбору пищевых продуктов при различных заболеваниях (не только при инфекционных) в разных лечебных учреждениях России. Конечно, в домашних условиях трудно соблюдать точно определенную диету. Однако примерный состав продуктов, технологию приготовления той или иной диеты, противопоказания к приему отдельных продуктов при некоторых инфекционных болезнях можно освоить и дома.

При инфекционных болезнях особое внимание необходимо уделять восполнению недостатка витаминов, которое вполне возможно приемом продуктов, их содержащих.

Таблица 1

**Основные витамины и некоторые продукты с высоким их содержанием**

<b>Название витамина</b>	<b>Основной источник витамина в продуктах</b>
Витамин С (аскорбиновая кислота)	Плоды шиповника, черная смородина, зелень петрушки, красный болгарский перец, хвойный экстракт, свежая и квашенная капуста
Витамин В <sub>1</sub> (тиамин)	Зерновые продукты, хлеб из муки грубого помола, неполированный рис, бобовые, дрожжи пивные
Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин)	Творог, сыр, печень, почки, дрожжи
Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин)	Печень, почки, говядина, яичный желток
Фолиевая кислота	Шпинат, спаржа, бобовые, печень
Витамин Р	Чай, красный болгарский перец, цитрусовые
Витамин А	Молоко, сливки, сметана, сливочное масло, печень, почки
Провитамин А	Морковь, помидоры, тыква, абрикосы, салат, шпинат, бобовые
Витамин К (антигеморрагический)	Горох, помидоры, шпинат, капуста, печень
Витамин Е (токоферол)	Растительные жиры, кукурузное, соевое, облепиховое и другие масла

Поскольку течение острой инфекции всегда сопровождается значительными потерями жидкости, необходимо уделять особое внимание своевременному адекватному восполнению водного баланса, прежде всего за счет питья. Потребление жидкости является составным компонентом комплексной дезинтоксикационной терапии инфекционного больного.

Суточная потребность в воде организма здорового взрослого человека составляет 2300-2700 мл. Расчет производится таким образом: вода питьевая (чай, кофе и т.д.) – 800-1000 мл; супы – 500-600 мл; вода, содержащаяся в твердых продуктах – 700 мл; вода, образующаяся в организме – 300-400 мл. В условиях нормальной температуры воздуха и умеренных физических нагрузок человек должен выпивать за сутки не более 1 л воды.

Следует помнить, что между количеством потребляемой и выделяемой жидкости в норме существует строгое равновесие, которое может значительно колебаться при различных инфекционных заболеваниях. В связи с этим, крайне важно проводить суточный баланс жидкости больного (соотношение жидкости вводимой – энтерально, парентерально и выводимой – диурез, потоотделение, рвота, дыхание) для своевременной коррекции.

Для утоления жажды больного имеет значение не только количество жидкости, но и её вкусовые свойства. Хлебный квас, компот из сухих фруктов, ягодные морсы лучше утоляют жажду, усиливая слюноотделение. Могут применяться столовые минеральные

воды без газа, натуральные соки – по показаниям. Не следует употреблять сильно газированные напитки, содержащие красители, а также нектары из концентратов сока.

Для питания инфекционных больных в остром периоде заболевания, когда наблюдается повышение температуры тела (грипп, ОРЗ, ангина, пневмония и др.), рекомендуется диета N 2. При острых кишечных заболеваниях, сопровождающихся сильными поносами, целесообразно назначение диеты N 4. Во время вирусного гепатита, лептоспироза, инфекционного мононуклеоза и других инфекций с поражением печени показана диета N 5.

### ***Диета №2***

Физиологически полноценная диета содержит достаточное количество белков, жиров, углеводов с повышенным содержанием витаминов (особенно аскорбиновой кислоты) с ограничением молока, грубой клетчатки. Режим питания 4-5 раз в день.

Эта диета содействует нормализации секреции желудка, уменьшает моторную функцию кишечника, подавляет бродильные процессы в желудочно-кишечном тракте.

При этой диете разрешаются блюда с различной степенью измельчения и разнообразной тепловой обработкой. При жарении не допускается образования грубой корки (жарят без панировки). Температура горячих блюд - 55-60<sup>0</sup>С; холодных - не ниже 15<sup>0</sup>С.

По химическому составу и калорийности диета N 2 определяется следующим образом: белков -90-100 г, жиров -90-100 г, углеводов -400-450 г. Калорийность - 3000-3200 ккал. Поваренная соль до15 г.

#### **Рекомендуемые продукты и блюда:**

Хлеб и хлебобулочные изделия - пшеничный белый и серый вчерашней выпечки, несдобные сорта печенья.

Супы - на обезжиренном мясном и рыбном бульонах, на овощных отварах с протертыми овощами и крупами.

Мясные и рыбные блюда - мясо, рыба, нежирные, рубленые, запеченные и жареные (не обваленные в сухарях), курица в отварном виде.

Молоко и молочные продукты - молоко с чаем, творог, кефир, ряженка.

Овощи и зелень - пюре из различных овощей, овощные котлеты (без корочки), капуста цветная с маслом, кабачки, тыква, салат из помидор. Раннюю зелень добавлять к блюдам.

Фрукты, ягоды - протертые компоты, пюре, сладкие сорта яблок, ягод. Сахар, мед.

Крупяные и макаронные изделия - каши, пудинги, котлеты из круп (без корочки); макароны, вермишель отварные.

Жиры - масло сливочное, масло подсолнечное.

Яйцо -всмятку, омлет.

Напитки - чай с молоком, какао и кофе на воде, соки фруктовые (пополам с водой).

Запрещается свежий хлеб, жирные сорта мяса, закуски в консервах, сырые овощи, сало, копчения, гусь, очень холодные и очень горячие блюда, газированные напитки.

### ***Диета №4***

Целевое назначение диеты - обеспечить максимальное механическое и химическое щажение слизистой оболочки кишечника, препятствовать бродильным и гнилостным процессам, уменьшить воспалительное состояние слизистой оболочки кишечника.

В диете ограничивается содержание жиров и углеводов. Содержание белка - нормальное. Количество поваренной соли снижено. Исключаются продукты, которые усиливают брожение и обладают раздражающим действием на слизистую оболочку кишечника (молоко, грубая клетчатка, пряности и т.п.). Режим питания дробный- 5-6 раз в день. Все блюда протертые, в вареном виде. Температура горячих блюд 55-60<sup>0</sup>С,

холодных - не ниже 15<sup>0</sup>С. Содержание белков 80-100 г, жиров - 80 г, углеводов 300 г. Калорийность - 2400 ккал. Поваренная соль - до 10 г.

**Рекомендуемые продукты и блюда:**

Хлеб и хлебобулочные изделия - сухари высшего сорта из белого хлеба, неподжаренные.

Супы - на обезжиренных мясном и рыбном бульонах с добавлением отваров от риса, гречи. Сваренные в виде фрикадельки, яичные хлопья, протертое вареное мясо.

Мясные и рыбные блюда - говядина, птица в виде паровых котлет. Нежирная отварная рыба (навага, судак и т.п.).

Яйца - не более одного в день, добавлять в блюда.

Молоко и молочные изделия - свежий творог; молоко свежее исключается.

Жиры - масло сливочное, свежее.

Напитки - сладкий чай, соки в виде жее, кисели из черники, черемухи, сушеной черной смородины.

Запрещается: бобовые, овощи, зелень, фрукты, ягоды, пряности, закуски, натуральные яйца, мед, сласти, кондитерские изделия, все газированные напитки.

***Диета №5***

Целевое назначение этой диеты - содействовать нормализации нарушенной функции печени и желчевыводящих путей, стимулировать желчевыделительную систему и моторные функции кишечника.

Эта диета содержит нормальное количество белков, с ограничением жиров (без бараньего, гусиного, внутреннего жира). Уменьшение количества продуктов, способствующих брожению. Увеличено количество овощных продуктов, фруктов, бахчевых (арбузы).

Питаться необходимо 4-5 раз в день. Пищу подают в отварном и запеченном виде. Не допускается жарение. Температура пищи обычная.

Белков в этой диете 100-200 г, жиров - 120-130 г, углеводов - 350-400 г. Калорийность - 3500 ккал. Свободной жидкости до 1,5 л. Поваренная соль до 12 г.

**Рекомендуемые продукты и блюда:**

Хлеб и хлебобулочные изделия - хлеб серый, грубый. Печенье несдобное.

Супы - на овощном отваре или на молоке (с водой). Крупы - гречневая, овсяная, макаронные изделия.

Фруктовые супы.

Мясные и рыбные блюда - нежирные сорта мяса, курица в отварном виде. Котлеты не делают. Нежирная рыба (треска, навага, щука)

- в отварном виде.

Яйцо - белковый омлет (без желтков) не чаще 2 раз в неделю.

Молоко и молочные продукты - сметана в блюдах. Творог обезжиренный, простокваша однодневная, кефир нежирный.

Овощи и зелень - капуста, картофель, морковь, свекла в сыром и отварном виде, лук добавляют после отваривания.

Фрукты, ягоды, сласти - спелые сорта фруктов и ягод в сыром и вареном виде, лимон с сахаром, арбузы, соевый шоколад, сахар.

Жиры - масло сливочное, подсолнечное в готовых блюдах. Крупяные и макаронные изделия - различные крупы, макароны.

Напитки, соки - отвар из шиповника, различные соки (с водой), чай с молоком, чай с лимоном, компоты из сухофруктов.

Запрещаются: грибы, фасоль, горох, перец, щавель, шпинат, жареные блюда, яичные желтки, консервы, алкоголь(!), пиво, газированные напитки.

Далее приводятся примерные меню различных диет при инфекционных заболеваниях по В.А.Доценко (1999).

*Примерное меню для больных острым энтероколитом в первые три дня болезни*

1-й день

В течение суток больному дают 6-8 стаканов крепкого горячего не очень сладкого чая.

2-й день

8 часов 30 минут. Стакан слегка подслащенного отвара шиповника в теплом виде.

10 часов. Стакан теплого рисового отвара.

11 часов. 30 минут. Стакан теплого отвара из ягод черемухи.

13 часов. Стакан теплого черничного киселя.

16 часов. Стакан крепкого, не очень сладкого чая.

18 часов. Стакан киселя из сухих ягод черной смородины.

19 часов 30 минут. Стакан рисового отвара.

21 час. Стакан отвара шиповника (в теплом виде).

3-й день. Диета N 2.

Таблица №2

**Примерное меню диеты №2**

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
<b>Первый завтрак:</b>				
Мясное пюре	65	17,8	12,9	5,8
Каша рисовая протертая	200	6,4	9,7	48
Чай	200	-	-	-
<b>Второй завтрак:</b>				
Творог кальцинированный	200	23,6	22,8	23,4
Яблоки печеные	120	0,4	-	15,9
<b>Обед:</b>				
Бульон с фрикадельками	250	8,5	5,1	5,6
Котлеты мясные паровые	110	17,5	7,6	10,6
Желе из черничного сока	70	3,0	-	20,0
<b>Полдник:</b>				
Яйца всмятку (1 штука)	60	5,0	5,4	0,2
Шиповник (1 стакан)	180	-	-	10
<b>Ужин:</b>				
Пудинг манный фруктовый с подливкой	200	9,4	10,5	73,0
Рыба отварная (судак)	85	16,0	4,6	-
<b>На ночь:</b>				
Черничный кисель	200	0,1	-	29,1
<b>На весь день:</b>				
Хлеб белый	150	11,8	2,8	79,0
<b>Всего:</b>		121,0	81,0	330,0

Таблица №3

**Примерное меню диеты N 4**

Блюда	Выход, г
-------	----------

<b>Первый завтрак:</b>	
Омлет паровой	110,0
Каша манная на воде	300,0
Чай	
<b>Второй завтрак:</b>	
Творог свежий кальцинированный	100,0
<b>Обед:</b>	
Суп-пюре из мяса	400,0
Фрикадельки мясные паровые без гарнира	110,0
Кисель черничный	200,0
<b>Полдник:</b>	
Отвар шиповника	200,0
<b>Ужин:</b>	
Рыба заливная	85,0/200,0
Вермишель отварная	100,0
Чай	
<b>На ночь:</b>	
Отвар из сушеной черемухи	200,0
<b>На весь день:</b>	
Хлеб (сухари)	100,0
Сахар	40,0
Масло сливочное	10,0

Таблица №4

**Противовоспалительная диета для больных, перенесших острый гастрит  
(рвота, боли в эпигастральной области)**

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
<b>Первый завтрак:</b>				
Каша манная	300,0	9,0	9,6	46,6
Творог свежеприготовленный	100,0	11,8	11,4	11,7
Чай с лимоном	180			
Сахар	5			4,8
<b>Второй завтрак:</b>				
Морковное пюре	200	3,8	5,7	17,2
Чай с молоком (молоко 50 г)	180,0	1,4	1,8	2,3
<b>Обед:</b>				
Суп молочный с вермишелью	500,0	13,3	16,6	46,6
Рулет мясной паровой, фаршированный паровым омлетом	125,0	19,3	9,5	11,3
Кисель из отварной сухой черной смородины (или желе)	280,0	0,6	-	39,7
<b>Полдник:</b>				
Чай с молоком (молоко 25 г)	180,0	0,7	0,9	1,1
Шиповник (1 стакан)	180	-	-	10
<b>Ужин:</b>				
Творог свежеприготовленный	100,0	11,8	11,4	11,7
Каша молочная рисовая протёртая	300,0	7,4	9,7	47,8
Стакан отвара шиповника	180,0	-	-	-
<b>На ночь:</b>				

Стакан свежего кефира или простокваши (комнатной температуры)	180,0	5,0	6,3	8,1
<b>На весь день:</b>				
Хлеб белый бессолевой из муки пшеничной 1 сорта	100,0	7,9	1,9	52,5
<b>Всего:</b>		92,0	85,0	302,0

Таблица №5

**Примерное меню на один день противовоспалительной диеты при обострении хронического гастрита**

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
<b>Первый завтрак:</b>				
Яблоко печёное	120,0	0,4	-	29,3
Творог кальцинированный	150,0	17,7	17,1	17,5
Чай с лимоном	180			
<b>Второй завтрак:</b>				
Омлет паровой	130,0	9,9	12,5	4,0
0,5 стакана отвара шиповника	90,0			
<b>Обед:</b>				
Суп мясной на бульоне из костей	500,0	2,5	0,2	17,9
Котлеты мясные паровые	110,0	17,5	7,6	10,6
Картофельное пюре	250,0	4,8	9,6	42,3
Кисель из сиропа варенья (малинового, вишнёвого, клубничного, смородинового сиропа 50 г)	200,0	0,2	-	46,7
<b>Полдник:</b>				
Стакан отвара шиповника	180,0			
<b>Ужин:</b>				
Котлеты из рыбы паровые	130,0	17,6	5,0	10,5
Пудинг рисовый с фруктовой подливкой	220,0	9,1	11,9	68,5
<b>На весь день:</b>				
Хлеб бессолевой	250,0	19,5	4,7	132,0
<b>Всего:</b>	2460,0	99,0	69,0	379,0

Таблица №6

**Примерное меню N 15 (общий стол)**

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
<b>Первый завтрак:</b>				
Масло сливочное	10,0	0,04	7,8	0,05
Кофе с молоком	200,0	1,4	1,8	2,3
Рыба жареная	85	16,5	12,5	3,6
Картофельное пюре	250,0	4,8	9,6	42,3

Каша рисовая молочная	200,0	7,4	9,7	48,0
<b>Второй завтрак:</b>				
Творог (100 г) с сахаром (10 г)	130,0	12,7	9,4	14,0
<b>Обед:</b>				
Колбаса докторская	50,0	5,0	5,0	1,0
Борщ на мясном бульоне	500,0	3,6	9,6	24,4
Шницель мясной рубленый жареный	110,0	17,6	11,5	10,6
с вермешелью		3,8	8,2	28,4
Фрукты (яблоки)	100,0	0,3	-	11,6
<b>Полдник:</b>				
Отвар шиповника	200,0	-	-	-
<b>Ужин:</b>				
Голубцы с рисом и мясом	260,0	20,7	13,1	27,8
Овощи под белым соусом	250,0	4,8	13,6	25,6
Чай				
<b>На ночь:</b>				
Кефир (1 стакан)	180,0	5,0	6,3	8,1
<b>На весь день:</b>				
Хлеб пшеничный	350,0	27,4	6,6	184,5
Хлеб ржаной	100,0	5,0	1,0	42,5
Сахар	60,0	-	-	57,0
<b>Всего:</b>		136,0	126,0	532,0

Таблица №7

**Содержание витаминов С и Р в некоторых овощах, фруктах и ягодах (в мг на 100 г съедобной части продукта)**

Продукт	Витамин С	Провитамин Р
Шиповник (сухие плоды)	1200	680
Черная смородина	200	1000 – 1500
Апельсины	60	500
Лимоны	40	500
Брусника	15	320 – 600
Клюква	15	240 – 330
Черноплодная рябина	15	4000
Земляника	60	180 – 210
Вишня	15	1300 – 2500
Слива	10	110 – 300
Виноград	6	290 – 430
Яблоки зимние	16	10 – 70
Картофель	20	15 – 35
Капуста белокочанная	45	10 – 69
Свекла	10	37 – 75
Морковь	5	50 – 100
Груша	5	100 – 250
Айва	23	200 – 825
Персики	10	80 – 350
Гранат	4	200 – 700



Черешня темноокрашенная	15	225 – 900
Малина	25	150
Крыжовник	30	225 – 650
Щавель	43	500
Шпинат	55	63
Укроп	100	170
Петрушка (зелень)	150	157
Сельдерей (зелень)	38	139

Таблица №8

**Содержание витаминов В1, В2 и РР в продуктах питания (в мг на 100 г съедобной части продукта)**

Продукт	Витамин В <sub>1</sub>	Витамин В <sub>2</sub>	Витамин РР
Хлеб:			
ржаной простой	0,18	0,11	0,67
пшеничный из обойной муки	0,21	0,12	2,81
пшеничный II сорта	0,23	0,11	3,10
пшеничный I сорта	0,17	0,08	1,19
пшеничный I сорта на витаминизированной муке	0,41	0,34	2,89
Дрожжи прессованные	0,60	0,68	11,40
Круппы:			
манная	0,14	0,04	1,20
рисовая	0,08	0,04	1,60
гречневая (ядрица)	0,43	0,20	4,19
перловая	0,12	0,06	2,00
кукурузная	0,13	0,07	1,10
пшено	0,42	0,04	1,55
овсяные хлопья «Геркулес»	0,45	0,10	1,00
Горох лущеный	0,90	0,18	2,37
Макаронные изделия:			
высшего сорта	0,17	0,04	1,21
высшего сорта из витаминизированной муки	0,58	0,44	3,24
Говядина II категории	0,07	0,18	5,00
Баранина II категории	0,09	0,16	4,10
Мясо кроликов	0,12	0,18	6,20
Оленина I категории	0,50	0,68	5,50
Телятина I категории	0,14	0,23	5,80
Свинина мясная	0,52	0,14	2,60
Куры I категории	0,07	0,15	7,70
Утки II категории	0,18	0,19	6,00
Печень:			
говяжья	0,30	2,19	9,00
свиная	0,30	2,18	12,00
Почки говяжьи	0,39	1,80	5,70
Яйцо куриное цельное	0,07	0,44	0,19

Молок:			
пастеризованное	0,04	0,15	0,10
обезжиренное	0,04	0,15	0,10
стерилизованное	0,09	0,13	0,10
Сливки 20% жирности	0,03	0,11	0,10
Сметана 30% жирности	0,02	0,10	0,07
Творог:			
жирный	0,05	0,30	0,30
нежирный	0,04	0,25	0,45
Сыр голландский	0,03	0,38	0,40
Горошек зеленый	0,34	0,19	2,00
Капуста белокочанная	0,02	0,07	0,34
Картофель	0,12	0,07	1,30
Морковь красная	0,06	0,07	1,00
Перец красный сладкий	0,10	0,08	1,00
Томаты грунтовые	0,06	0,04	0,53
Сладкий картофель (батат)	0,15	0,05	0,60
Щавель	0,19	0,10	0,30
Яблоки	0,10	0,03	0,23
Апельсины	0,04	0,03	0,20
Облепиха (плоды)	0,03	0,05	0,36

Таким образом, рациональное питание инфекционных больных (диетотерапия) определяется следующими принципами:

- соблюдение равновесия между энергией, поступающей с пищей, и энергией, расходуемой больным;
- восполнение потребностей больного организма в определенном количестве, качественном составе и соотношении пищевых веществ;
- поддержание достаточного баланса жидкости;
- обязательное соблюдение правильного режима питания.

Следует помнить, что лишь научно обоснованное лечебное питание способствует нормализации утраченных функций и скорейшему восстановлению организма человека после инфекционного заболевания.

## **ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ**

В практике лечения инфекционных больных используется огромное количество этиотропных средств. Это связано с тем, что появляются высокопатогенные штаммы возбудителей и возникает лекарственная устойчивость их к противобактериальным препаратам, а также с изменением резистентности макроорганизма и вторичным иммунодефицитом. Для правильного применения лекарственных средств и получения желаемых результатов надо владеть знаниями свойств препаратов, придерживаться принципиальных установок отечественной науки лечения инфекционных заболеваний. Без этого практическому врачу трудно ориентироваться во множестве антибактериальных средств и в различных методах их применения. Основные положения лечения больных инфекционными заболеваниями, с точки зрения клинициста, сформулированы еще А.Ф. Билибиным (1958). Наибольшее внимание уделялось не только выбору антибиотика, методу его введения, но и, что особенно важно, инфекционному процессу, подчиненному трем факторам: *“возбудителю, макроорганизму и окружающей среде”*.

В настоящее время успехи микробиологии, достижения фармакокинетики позволяют выбрать антибиотики с выраженным противомикробным действием и “узкой” направленностью, что снижает опасность дизбактериоза.

В данном разделе представлены общие и частные положения по использованию противомикробных средств. В отличие от уже опубликованных сведений [Ю. В. Лобзин и др., 1998] в этой работе дополнительно приведены нежелательные эффекты взаимодействия антибактериальных препаратов и других лекарственных средств, а также клинические аспекты антибактериальной терапии инфекционных больных.

В настоящее время определенное значение, помимо данных об эффективности химиопрепаратов, приобретает их возрастающая стоимость, что нередко может влиять на выбор антибиотика.

Выполнение основных требований к применению антибактериальных средств, изложенных в “Руководстве”, призвано способствовать успешному лечению инфекционных больных.

Антибактериальные средства существенно влияют на течение и исходы большинства инфекционных заболеваний. Поэтому комплексное лечение инфекционных больных должно быть направлено в первую очередь на возбудителя болезни. Назначение препаратов обосновывается этиологией заболевания, его патогенезом с учетом физиологических особенностей организма, тяжестью и периодом болезни.

Для воздействия на возбудителя проводят химиотерапию и антибиотикотерапию. Под *химиотерапией* понимается антимикробное, антипаразитарное лечение при помощи химических веществ. Этот термин введен, чтобы принципиально выделить антимикробную терапию из фармакотерапии вообще. Сущность *антибиотикотерапии* заключается в лечении препаратами природного происхождения, продуцируемыми микроорганизмами; это лечение направлено на подавление роста или уничтожение болезнетворных микробов при инфекционных заболеваниях. Многие современные антибиотики являются полусинтетическими, т.е. созданы путем видоизменения первоначальной молекулы.

Первым из противомикробных препаратов в клинической практике был использован сульфаниламид (1936). Чуть позже, в 1941 г., в Оксфордском университете А. Флемингом был получен и впервые с успехом применен пенициллин. Сегодня число естественных, полусинтетических и синтетических антибактериальных препаратов измеряется тысячами. Однако на практике могут быть использованы лишь десятки антибиотиков, которые мало токсичны и, одновременно, имеют выраженный антибактериальный эффект. Большое количество антибиотиков обусловлено многообразием патогенных и условнопатогенных бактерий.

#### **Классификация возбудителей бактериальных инфекций (по Берджи, 1994)**

<b>Грамположительные кокки</b>	
Staphylococcus	S.aureus
	S.epidermidis
	S.saprophyticus
Streptococcus	S.pyogenes (serogroup A)
	S.agalactiae (serogroup B)
	S.pneumoniae
	S.salivarius
	S.sanguis
	S.mutans
Enterococcus	E.faecalis (serogroup D)
	E.faecium (serogroup D)
Aerococcus	A.viridans
Peptococcus (анаэробы)	P.niger

Peptostreptococcus (анаэробы)	P.anaerobius
	P.asaccharolyticus
<b>Грамотрицательные кокки</b>	
Neisseria	N.meningitidis
	N.gonorrhoeae
Moraxella	M.catarrhalis
	M.lacunata
Acinetobacter	A.calcoaceticus
Kingella	K.kingae
Veillonella (анаэробы)	V.parvula
<b>Грамотрицательные факультативные анаэробы</b>	
Escherichia	E.coli
Citrobacter	C.freundii
	C.diversus
Salmonella	S.typhi
	S.paratyphi A, B, C
	S.enteritidis
	S.typhimurium
Shigella	S.dysenteriae
	S.flexneri
	S.boydii
	S.sonnei
Klebsiella	K.pneumoniae
	K.oxytoca
	K.ozaenae
Enterobacter	E.cloacae
	E.agglomerans
	E.aerogenes
Serratia	S.marcescens
Proteus	P.vulgaris
	P.mirabilis
Morganella	M.morganii
Providencia	P.rettgeri
	P.alkalifaciens
Hafnia	H.alvei
Erwinia	E.herbicola
Edwardsiella	E.tarda
Yersinia	Y.pestis
	Y.pseudotuberculosis
	Y.enterocolitica
Vibrio	V.cholerae
Aeromonas	A.hydrophila
Pasteurella	P.multocida
Haemophilus	H.influenzae
	H.parainfluenzae
	H.ducreyi
Gardnerella	G.vaginalis
Streptobacillus	S.moniliformis
Campylobacter	C.fetus

	C.jejuni
	C.coli
Helicobacter	H.pylori
<b>Грамотрицательные аэробы</b>	
Pseudomonas	P.aeruginosa
	P.fluorescens
	P.pseudomallei
Xanthomonas	X.maltophilia
Legionella	L.pneumophila
	L.micdadei
Brucella	B.melitensis
	B.abortus
Bordetella	B.pertussis
	B.bronchiseptica
Francisella	F.tularensis
<b>Грамотрицательные анаэробы</b>	
Bacteroides	B.fragilis
	B.melaninogenicus
Prevotella	P.oralis
Fusobacterium	F.nucleatum
	F.necrophorum
Leptotrichia	L.buccalis
<b>Грамположительные спорообразующие микроорганизмы</b>	
Bacillus (аэробы)	B.subtilis
	B.anthraxis
	B.cereus
Clostridium (анаэробы)	C.botulinum
	C.tetani
	C.perfringens
	C.histolyticum
	C.difficile
	C.septicum
	C.oedematiens
<b>Грамположительные неспорообразующие бактерии</b>	
Listeria	L.monocytogenes
Erysipelothrix	E.rhusiopathiae
Corynebacterium	C.diphtheriae
	C.pseudotuberculosis
Propionibacterium (анаэробы)	P.acnes
<b>Актиномицеты и близкие к ним микроорганизмы</b>	
Nocardia	N.asteroides
	N.brasiliensis
Actinomyces (анаэробы)	A.israelii
Mycobacterium	M.tuberculosis
	M.bovis
	M.avium-intracellulare
	M.leprae
<b>Спирохеты</b>	

Treponema	T.pallidum
	T.vincentii
Borrelia	B.garinii
	B.burgdorferi
	B.afzelii
Leptospira	L.interrogans
<b>Облигатные внутриклеточные паразиты</b>	
Rickettsia	R.prowazekii
	R.typhi
Coxiella	C.burnetti
Chlamydia	C.trachomatis
Chlamydofila	C.psittaci
	C.pneumoniae
<b>Плеоморфные бесклеточные микроорганизмы</b>	
Mycoplasma	M.pneumoniae
	M.hominis
Ureaplasma	U.urealyticum

#### *Классификация антибиотиков.*

Современная классификация антибиотиков разработана в Государственном центре по антибиотикам [С. М. Навашин, 1994], в соответствии с которой они характеризуются по механизму действия, химической структуре, противомикробному спектру, типу действия на клетку.

С учетом **механизма действия** антибиотики разделяют на три основные группы:

- *ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизма* (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, тейкопланин и др.);
- *антибиотики, нарушающие молекулярную организацию, функции клеточных мембран* (полимиксин, нистатин, леворин, амфотерицин и др.);
- *антибиотики, подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот*, в частности ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом (хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, линкомицин, аминогликозиды) и *ингибиторы РНК-полимеразы* (рифампицин) и др.

По **химическому строению** выделяют следующие группы антибиотиков: беталактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.), аминогликозиды, хлорамфеникол, тетрациклины, фузидин, рифампицины, полимиксины, полиены, макролиды и др.

В зависимости от **типа воздействия на микробную клетку** антибиотики классифицируют на две группы:

- *бактерицидные* (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, рифампицин, полимиксины и др.);
- *бактериостатические* (макролиды, тетрациклины, линкомицин, хлорамфеникол и др.).

Для инфекциониста-клинициста особенно важно знать спектр противомикробного действия антибиотиков, так как с его учетом определяется выбор антибиотика.

По **спектру противомикробного действия** антибиотики разделяют на следующие группы.

1. Препараты, действующие на грамположительные бактерии и кокки: биосинтетические пенициллины, изоксазолпенициллины (оксациллин), линкозамиды, ванкомицин, фузидин.

2. Антибиотики, активные в отношении грамотрицательных бактерий: азтреонам, полимиксины.

3. Антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: аминопенициллины (ампициллин), карбенициллин, уреидопенициллины (пиперациллин), цефалоспорины, аминогликозиды, левомицетин, тетрациклины, макролиды, рифамицины, карбапенемы (имипенем, меропенем), фосфомицин.

4. Противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, рифампицин, флоримицин).

5. Противогрибковые антибиотики (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан и др.).

Вышеперечисленные свойства в основном и диктуют выбор антибиотика для лечения инфекционного больного. При этом обязательно учитываются фармакодинамика и фармакокинетика препарата, индивидуальные особенности больного (возраст, состояние иммунитета, сопутствующие заболевания и др.).

Эффективность лечения антибиотиками при своевременном их назначении во многом определяется следующими факторами:

- этиологической диагностикой заболевания, клинической диагностикой нозологических форм инфекционного заболевания, выделением возбудителя болезни с последующим определением его чувствительности к антибиотикам;
- выбором наиболее активного и в то же время наименее токсичного для конкретного больного препарата;
- определением оптимальной дозы антибиотика, метода его введения для создания концентрации в очаге инфекции, в 2–3 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного микроба;
- знанием и учетом возможных побочных реакций на антибиотик;
- применением по соответствующим показаниям комбинации препаратов с целью расширения спектра их действия и/или усиления противомикробного эффекта.

Основные группы антибиотиков представлены в таблицах № \_\_\_\_.

## Классификация антимикробных препаратов по химической структуре

Бета-лактамы	Других групп		
<b>Пенициллины</b>	<b>Аминогликозиды</b>	<b>Хинолоны/фторхинолоны</b>	<b>Нитрофураны</b>
Природные Полусинтетические <i>изоксазолпенициллины</i> <i>аминопенициллины</i>	I поколения II поколения III поколения	I поколения II поколения III поколения IV поколения	<b>Диоксидин</b>
<i>карбокспенициллины</i> <i>уреидопенициллины</i>	<b>Макролиды</b>	<b>Сульфаниламиды и ко-тримоксазол</b>	<b>Аминоциклитолы</b>
<i>ингибиторозащитные пенициллины</i>	14-членные 15-членные (азалиды) 16-членные	<b>Нитроимидазолы</b>	<b>Фосфомицин</b>
<b>Цефалоспорины</b>	<b>Тетрациклины</b>	<b>Противотуберкулезные</b> препараты гидразида изоникотиновой кислоты рифампицины пиразинамид этамбутол циклосерин этионамид / протионамид ПАСК тиоацетазон каприомицин	<b>Фузидиевая кислота</b>
I поколения II поколения	<b>Линкозамиды</b>	<b>Хлорамфеникол</b>	<b>Мупироцин</b>
III поколения IV поколения	<b>Гликопептиды</b>	<b>Противогрибковые</b>	полиены азолы аллиламидамы препараты разных групп
<b>Карбапенемы</b>	<b>Оксазолидиноны</b>		
<b>Монобактамы</b>	<b>Полимиксины</b>		



**Антимикробные препараты различных групп**  
(Страчунский Л.С. и соавт.0, 2002)

<b>Пенициллины</b>		
<b>Природные:</b>	Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли	
	Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина)	
	Бензатин бензилпенициллин	
	Феноксиметилпенициллин	
<b>Полусинтетические</b>		
<i>изоксазолпенициллины</i>	Оксациллин	
<i>аминопенициллины</i>	Ампициллин	
	Амоксициллин	
<i>карбокспенициллины</i>	Карбенициллин	
	Тикарциллин	
<i>уреидопенициллины</i>	Азлоциллин	
	Пиперациллин	
<i>ингибиторозащищенные пенициллины</i>	Амоксициллин/клавуланат	
	Ампициллин/сульбактам	
	Тикарциллин/клавуланат	
	Пиперациллин/тазобактам	
<b>Цефалоспорины</b>	<i>Парентеральные</i>	<i>Пероральные</i>
<b>I поколение</b>	Цефазолин	Цефалексин
		Цефадроксил
<b>II поколение</b>	Цефуроксим	Цефуроксим аксетил
		Цефаклор
<b>III поколение</b>	Цефотаксим	Цефиксим
	Цефтриаксон	Цефтибутен
	Цефтазидим	
	Цефоперазон	
	Цефоперазон / сульбактам	
<b>IV поколение</b>	Цефепим	
	Цефпиром ?????	
<b>Аминогликозиды</b>		
<b>I поколение</b>	Стрептомицин	
	Неомицин	
	Канамицин	
<b>II поколение</b>	Гентамицин	
	Тобрамицин	
	Нетилмицин	
<b>III поколение</b>	Амикацин	
<b>Хинолоны / фторхинолоны</b>		
<b>I поколение</b>	Налидиксовая кислота	
	Оксолиновая кислота	
	Пипемидовая (пипемидиевая) кислота	
<b>II поколение</b>	Ломефлоксацин	

	Норфлоксацин	
	Офлоксацин	
	Пефлоксацин	
	Ципрофлоксацин	
<b>III поколение</b>	Левифлоксацин	
	Спарфлоксацин	
<b>IV поколение</b>	Моксифлоксацин	
	<b>Макролиды</b>	
	<i>Природные</i>	<i>Полусинтетические</i>
<b>14-членные</b>	Эритромицин	Кларитромицин
		Роскитромицин
<b>15-членные</b>		Азитромицин
<b>16-членные</b>	Спирамицин	Мидекамицина ацетат
	Джозамицин	
	Мидекамицин	

**Фармакокинетика и фармакодинамика антибиотиков.** Фармакокинетика — раздел фармакологии, изучающий пути поступления, распределения и метаболизм лекарственных веществ в организме, а также их выведение.

**Фармакодинамика** — раздел фармакологии, изучающий реакцию органов, тканей или организма в целом и величину этой реакции в ответ на введенный препарат, а также характеристику активности антибиотиков по отношению к возбудителям болезни.

Клиническая эффективность антибиотика во многом определяется его распределением в органах и тканях, способностью проникать через физиологические и патологические барьеры организма. Она может изменяться при печеночно-клеточной недостаточности, при нарушении выделительной функции почек и т.д. Судьба антибиотиков в организме определяется их метаболизмом и степенью связывания белками. Предпосылкой для хорошего терапевтического действия является также достаточная всасываемость. Кроме того, в организме антибиотики подвергаются ферментативному воздействию (метаболизму), в результате чего образуются неактивные, а иногда токсичные продукты.

Процесс взаимодействия введенного в организм антибиотика с “мишенями” подразделяется на три главные хронологические фазы: фармакоцевтическую, фармакокинетическую и фармакодинамическую.

В *фармакоцевтической фазе* происходит дезинтеграция лекарственной формы за счет растворения, высвобождения активного и действующего вещества, которое становится доступным для всасывания. В результате взаимодействия антибиотиков и химиопрепаратов с ингредиентами пищи и пищеварительными соками часть лекарственных средств может подвергнуться различным видоизменениям, в том числе инактивированию. Связывание пищевых компонентов с лекарственными препаратами происходит, в основном, в желудочно-кишечном тракте, где образуются нерастворимые или слабо растворимые, плохо всасывающиеся в кровь соединения. Антибиотики тетрациклинового ряда связываются с кальцием (в том числе с кальцием молока, творога и других молочных продуктов), сульфаниламиды – с белками пищи. Всасывание сульфадиметоксина, сульфаметоксипиридазина и других сульфаниламидов существенно замедляется в первые 3 ч с момента приема пищи. Однако через 6, 8 и 27 ч концентрация сульфаниламидов в крови становится одинаковой у всех, принявших эти препараты как натощак, так и сразу после еды. Под влиянием пищи снижается в количественном отношении всасывание тетрациклинов, пенициллина, эритромицина, рифампицина, хлорамфеникола и других препаратов. Пища, богатая солями железа, так же как и

препараты неорганического железа, принятые вместе с препаратами тетрациклинового ряда, вызывают торможение всасывания этих антибиотиков, что приводит к снижению их концентрации в крови на 50% и более. Из этого следует, что в период лечения тетрациклином необходимо воздержаться от приема препаратов железа и пищи, богатой солями железа. Фурадонин, введенный вместе с жирной пищей, дольше задерживается в желудке, где растворяется и распадается, что приводит к уменьшению его концентрации в кишечнике, а в итоге — к снижению терапевтической активности. В то же время прием пищи не оказывает влияние на всасывание цефалексина, левомицетина и других антибиотиков.

Предлагаемые в различных справочниках рекомендации о времени приема антибиотиков и химиопрепаратов не могут быть однозначными, а должны быть использованы с учетом многих моментов и, в частности, индивидуальных особенностей больного, характера болезни, функционального состояния системы пищеварения, лекарственной формы и физико-химических свойств лекарственного средства.

Таблица

**Проникновение антимикробных препаратов в бронхиальный секрет**  
(Яковлев С.В., Яковлев В.П., 2000)

Препарат	Путь введения	Проникновение в бронхиальный секрет, %
Азитромицин	внутри	100
Азлоциллин	внутривенно	80
Амикацин	внутримышечно	18-50
Амоксициллин	внутри	6-40
Ампициллин	внутри	3
Бакампициллин	внутри	7
Доксициклин	внутри	18
Кларитромицин	внутри	440
Клиндамицин	внутри	61
Клоксациллин	внутри	15
Ломефлоксацин	внутри	190
Мезлоциллин	внутримышечно	10-57
Мезлоциллин	внутривенно	7-8
Миноциклин	внутри	37
Нетилмицин	внутримышечно	22-36
Пиперациллин	внутривенно	17-24
Рокситромицин	внутри	24-102
Руфлоксацин	внутри	160
Спарфлоксацин	внутри	300
Спирамицин	внутри	220
Ко-тримоксазол	внутри	18+140
Тобрамицин	внутримышечно	140-230
Цефокситин	внутривенно	25
Цефотаксим	внутримышечно	24
Цефпиром	внутримышечно	56
Цефуросксим	внутримышечно	18
Ципрофлоксацин	внутри	170
Эритромицин	внутри	5-215
Офлоксацин, пефлоксацин	внутри	50-100

В *фармакокинетической фазе* происходит всасывание, распределение, метаболизм, экскреция препарата. В эту фазу антибиотик оказывает биологическое воздействие на возбудителя. Фаза длится от момента появления лекарства в крови до его исчезновения из нее.

При внутрисосудистом введении антибиотика происходит непосредственный контакт с циркулирующим в крови возбудителем, более быстрое проникновение в очаг инфекции. Если антибиотик вводят подкожно или внутримышечно, то скорость всасывания находится в прямо пропорциональной зависимости от его растворимости в воде и липидах. При парентеральном введении антибиотиков их биодоступность также во многом зависит и от скорости преодоления барьеров, таких как, например, гематоэнцефалического. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для пенициллина, тетрациклина, цефалоспоринов ограничена. Концентрация антибиотиков может снижаться в очагах инфекции (синуситы, абсцессы и пр.) в силу снижения их проникновения через воспалительные биологические барьеры [Ю. П. Финогеев и др., 1976]. В связи с этим более эффективным может оказаться введение химиотерапевтических средств и антибиотиков непосредственно в очаг инфекции, например в виде аэрозолей при заболевании органов дыхания [Ю. П. Финогеев, 1980], в растворах — в полость амебных абсцессов печени [В. М. Волжанин, 1992].

В *фармакодинамической фазе* происходит взаимодействие антибиотика (химиопрепарата) с микроорганизмом при достижении определенной биологической активности. Продолжительность 3-й фазы — от нескольких часов до нескольких суток (отдельные антибиотики и сульфаниламиды пролонгированного действия).

Сила действия лекарств (антибиотиков) определяется следующими факторами:

- дозированной лекарственной формой, обеспечивающей соответствующую фармакоцевтическую доступность лекарственного вещества;
- количеством антибиотика; целостностью его в тканях, органе (в очаге инфекции), что обусловлено скоростью его метаболизма и элиминации.

Временные интервалы между приемами лекарств, длительность лечения зависят также от фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Следует всегда помнить, что любой химиопрепарат и антибиотик являются чужеродными для организма, поэтому иногда их называют ксенобиотиками, а также что химиотерапевтические вещества не всегда индифферентны к макроорганизму.

*Выбор антибиотика при лечении больных бактериальными инфекциями.* Основным показанием к антибактериальной терапии инфекционного больного является присутствие в организме такого бактериального возбудителя, с которым организм сам не в силах справиться, или при котором возможны значительные осложнения. При этом главное и решающее в выборе антибактериального средства — это возбудитель и его чувствительность к избранному препарату [В. Г. Бочоришвили, 1988].

В большинстве случаев начальную антибактериальную терапию проводят эмпирически. Однако до назначения антибактериального препарата обязателен отбор материала (кровь, цереброспинальная жидкость, слизь из миндалин и т.п.) для бактериологического исследования, т.е. выделения возбудителя болезни и определения его чувствительности к антибиотикам. При установлении клинического диагноза заболевания можно выбрать препарат, наиболее эффективный при данной инфекции (брюшной тиф, псевдотуберкулез, рожа, дифтерия, лептоспироз и др.). Менингиты, пневмонии, сепсис, госпитальные инфекции и некоторые другие патологические состояния могут быть вызваны различными возбудителями, поэтому после назначения эмпирической терапии необходимо тщательно контролировать динамику процесса и проводить повторные бактериологические исследования, чтобы точно идентифицировать возбудителя и, тем самым, сделать антибактериальную терапию целенаправленной с учетом чувствительности выделенного микроорганизма с предпочтением препаратов с узким спектром действия.

Больным в тяжелом состоянии антибактериальную терапию назначают неотложно, при неуточненной этиологии используют препараты с широким спектром действия, в некоторых случаях применяют комбинацию препаратов. Больным с иммунодефицитом предпочтительнее назначать препараты бактерицидного действия: беталактамы, аминогликозиды, ванкомицин, фосфомицин, фторхинолоны и др.

Рекомендации по оптимальному выбору антибиотиков в зависимости от этиологии инфекционного заболевания приведены в табл. \_\_, \_\_ и \_\_.

Таблица

**Антибактериальные средства для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых грамположительными и грамотрицательными кокками**

Микроорганизмы	Заболевания	Антибиотики первого ряда	Антибиотики второго ряда (резерва)
<b>Грамположительные кокки</b>			
<i>Streptococcus pyogenes</i> (бета-гемолитический группы А)	Ангина, скарлатина, рожа, сепсис	Бензилпенициллин, оксациллин	Фторхинолоны, макролиды, рифампицин+аминогликозиды
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пневмококк)	Крупозная пневмония, гнойный менингит	Амоксициллин, макролиды	Амоксициллин/клавуланат, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> (устойчивые к пенициллину)	Ангина, сепсис	Амоксициллин, оксациллин, диклоксациллин, фузидин, азитромицин	Меронем, цефалоспорины III, ванкомицин, амикацин, линезолид
<b>Грамотрицательные кокки</b>			
<i>Neisseria meningitidis</i> (менингококк)	Менингококковая инфекция: назофарингит, гнойный менингит, менингококкемия, менингоэнцефалит	Бензилпенициллин, хлорамфеникол	Рифампицин, цефалоспорины III, фторхинолоны, меронем

Таблица

**Антибактериальные средства для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых грамположительными и грамотрицательными палочками**

Микроорганизмы	Заболевания	Антибиотики первого ряда	Антибиотики второго ряда (резерва)
<b>Грамположительные палочки</b>			
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия	Бензилпенициллин, эритромицин	Фторхинолоны III, цефалоспорины I, II, рифампицин, азитромицин
<i>Bacillus anthracis</i>	Сибирская язва	Бензилпенициллин, гентамицин, цефалоспорины, цiproфлоксацин	Эритромицин, доксициклин, ампициллин, азитромицин
<i>Listeria</i>	Листериоз,	Ампициллин,	Хлорамфеникол+ампициллин,

<i>monocytogenes</i>	листериозный менингит	гентамицин, бензилпенициллин	цефтриаксон, амикацин
<b>Грамотрицательные палочки</b>			
<i>Escherichia coli</i>	Острые энтероколиты, инфекции мочевыводящих путей	Офлоксацин, имипенем	Ампициллин, цефотаксим
<i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Острые энтероколиты, инфекции мочевыводящих путей	Ампициллин, карбенициллин,	Цефалоспорины III, гентамицин+ампициллин, рифампицин
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Пневмония, сепсис	Доксициклин, цефалоспорины I, офлоксацин	Гентамицин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, сизомицин
<i>Salmonella typhi</i> , <i>paratyphi A, B</i>	Брюшной тиф, паратифы А и В	Фторхинолоны	Цефтриаксон, амикацин
<i>Salmonella spp.</i>	Сальмонеллез	Фторхинолоны	Цефалоспорины III, аминогликозиды
<i>Shigella spp.</i>	Шигеллез	Фторхинолоны	Цефалоспорины III, аминогликозиды
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сепсис, пневмония	Цефтриаксон, цефепим, фторхинолоны	Карбапенемы
<i>Pseudomonas mallei</i>	Сап	Доксициклин	Рифампицин
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Острые энтероколиты	Хлорамфеникол, ампициллин	Фторхинолоны, стрептомицин
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Псевдотуберкулез	Хлорамфеникол, ампициллин	Фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины III
<i>Yersinia pestis</i>	Чума	Доксициклин, стрептомицин, сизомицин, гентамицин	Рифампицин, сульфатон, ко-тримоксазол,
<i>Haemophilus influenza</i>	ОРЗ, гнойные менингиты	Амикацин, цефалоспорины III	Азитромицин, цефалоспорины IV, фторхинолоны, азтреонам
<i>Legionella pneumoniae</i>	Легионеллез (пневмония)	Эритромицин, рифампицин, цефтриаксон	Ко-тримоксазол, азитромицин, ципрофлоксацин, офлоксацин
<i>Bordetella pertussis</i>	Коклюш	Ампициллин, эритромицин, доксициклин	Кларитромицин, цефалоспорины I
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия	Доксициклин, хлорамфеникол	Рифампицин, фторхинолоны
<i>Brucella spp.</i>	Бруцеллез	Доксициклин, стрептомицин, амикацин	Рифампицин, ко-тримоксазол
<i>Vibrio cholerae</i>	Холера	Доксициклин	Рифампицин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, ципрофлоксацин

Таблица

**Антибактериальные средства для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых различными возбудителями**

Микроорганизмы	Заболевания	Антибиотики первого ряда	Антибиотики второго ряда (резерва)
<i>Borrelia spp.</i>	Клещевой боррелиоз	Бензилпенициллин, доксициклин	цефалоспорины II и III, макролиды
<i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>Rickettsia burnetii</i> , <i>Rickettsia typhi</i>	Риккетсиозы: сыпной тиф, лихорадка Ку и др.	Доксициклин	Хлорамфеникол, рифампицин
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ОРЗ, пневмония и др.	Доксициклин, эритромицин	Азитромицин, рифампицин, фторхинолоны III
<i>Chlamydofila psittaci</i> , <i>C.pneumoniae</i>	Орнитоз, пневмония	Доксициклин, макролиды	Азитромицин, фторхинолоны II-III, рифампицин
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Мочеполовой хламидиоз		

Примечания. 1. Для цефалоспоринов и фторхинолонов указаны поколения. 2. При тяжелом течении инфекции целесообразно сочетанное применение указанных антибиотиков с учетом их совместимости.

Клиницисту всегда необходимо проводить корреляцию данных лабораторного исследования с клиническим течением заболевания в динамике, а также учитывать возможную смену возбудителя и особенно изменение его чувствительности к антибиотику (пневмония, сепсис и др.).

Особую актуальность в последние годы приобрела антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций. Нозокомиальная инфекция (i. nosocomiales; син.: И. больничная, И. внутригоспитальная, И. внутрибольничная) – 1) инфекционные болезни, присоединяющиеся к основному заболеванию или повреждению при нахождении больного (пострадавшего) в стационаре; 2) инфекционные болезни у медицинских работников, возникшие вследствие заражения или лечения или обслуживания инфекционного больного [ ].

Тяжелые бактериальные инфекции являются одной из основных причин смерти реанимационных больных. Нозокомиальные инфекции возникают у 5-17% госпитализированных пациентов. Пациенты ОРИТ относятся к группам повышенного риска подобных инфекций вследствие применения сосудистых и уретральных катетеров, интубации трахеи, вентиляции легких, дренажей, иммуносупрессорной терапии и других факторов [Белобородов В.Б., 1998].

Основными возбудителями инфекций в ОРИТ являются микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (35%), в основном E.coli, K.pneumoniae, Enterobacter spp., S.aureus (30%, из них 60% метициллинрезистентные), P.aeruginosa (29%) и грибы (1%). Одной из проблем нозокомиальной инфекции является устойчивость возбудителей ко многим антибактериальным препаратам.

Таблица

**Активность антибиотиков in vivo в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций (МПК, мг/л)  
(Белобородов В.Б., 1998)**

Возбудитель	Меронем	Имипенем	Цефтазидим	Цефотаксим	Гентамицин	Ципрофлоксацин
<i>E.coli</i>	<0,06	0,5	<1	0,25	8	0,13
<i>K.pneumoniae</i>	0,016	1	1	0,5	4	0,25
<i>E.cloacae</i>	0,25	2	64	64	32	0,25
<i>P.aeruginosa</i>	4	>8	>16	128	>16	2
<i>S.aureus</i>	0,25	0,13	>16	4	8	0,5
<i>S.epidermidis</i>	4	1	16	64	16	16

Современной эмпирический подход к терапии нозокомиальных инфекций подразумевает наличие альтернативы: проведение комбинированной антибактериальной терапии или монотерапия. Компоненты комбинации обычно включают цефалоспорины II-III, аминогликозиды, метронидазол, гликопептиды. Комбинированная терапия связана с увеличением стоимости лечения, нагрузки на медицинский персонал, необходимостью применения автоматических дозаторов и пр. Применение антибиотиков широкого спектра оказывает влияние на нормальную микрофлору большинства биотопов. В последние годы для лечения нозокомиальной инфекции широко применяются фторхинолоны, пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины (цефепим, цефпиром) и карбапенемы.

В структуре возбудителей нозокомиальных инфекцией в последние годы все большую долю составляют ранее редко встречавшиеся микроорганизмы: *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Burkholderia* spp., которые обладают устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам.

Таблица

**Природная устойчивость некоторых грамотрицательных микроорганизмов**  
(Белобородов В.Б., 1998)

Антибиотики	<i>Acinetobacter</i>	<i>Burkholderia</i>	<i>Stenotrophomonas</i>
Пенициллин	+	+	+
Цефалоспорины I-II поколения	+	+	+
Цефалоспорины III поколения	-	-	+
Фторхинолоны	-	-	-
Аминогликозиды	+	+	+
Карбапенемы	-	-	+
Хлорамфеникол	+	-	-
Тетрациклины	+	+	+
Сульфаниламиды	-	-	-

Примечание: (+) устойчивы; (+) устойчивы некоторые штаммы; (-) чувствительны

В таких случаях эмпирическую терапию следует проводить карбапенемами, особенно у пациентов с госпитальными пневмониями.

Следует указать, что чувствительность возбудителей к антибиотикам может варьировать в широких пределах в различных регионах в зависимости от применяемых в течение длительного времени определенных антибиотиков, от состояния макроорганизма и других факторов. Реакция органов и тканей или организма в целом на введенный препарат зависит не только от химических особенностей действующего вещества, но и от его взаимодействия с теми или иными реагирующими органами.

Нередко в клинической практике инфекционисты используют комбинированную антибиотикотерапию. Основные показания к ее проведению следующие:

- смешанные инфекции;



- необходимость предупреждения развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам;
- целесообразность усиления антибактериального эффекта;
- недостаточная чувствительность возбудителей к моноантибиотикам.

Возможны следующие варианты взаимодействия антибиотиков при сочетанном их применении:

- *индифферентное* действие – изменение эффекта каждого из противомикробных средств не отмечается (хлорамфеникол + эритромицин);
- *аддитивное* действие (суммация) – антибактериальный эффект применяемых препаратов равен сумме действия каждого из них в отдельности, независимо один от другого (ампициллин + оксациллин);
- *синергидное* действие – эффект совместного применения двух антибиотиков превышает простую суммацию действия каждого препарата в отдельности (беталактамы + аминогликозиды);
- *антагонистическое* действие – эффект, достигаемый при сочетании нескольких препаратов, ниже, чем эффект каждого в отдельности (беталактамы + тетрациклины).

Антагонистическое взаимодействие антибиотиков объясняется их механизмом действия на микробную клетку. Беталактамы, ванкомицин и фосфомицин действуют на микроорганизмы только во время митоза и поэтому одновременное назначение бактериостатиков, которые нарушают деление микробных клеток, может лишить бактерицидные антибиотики субстрата, на который направлено их действие. Оптимальной является комбинация двух бактерицидных антибактериальных средств.

При сочетании различных антибиотиков бактерицидного типа случаев антагонизма, как правило, не наблюдается. Комбинация бактериостатических и бактерицидных препаратов иногда приводит к их антагонизму.

Известно, что свойства микрофлоры под влиянием антибиотиков изменялись, претерпели трансформацию взгляды на механизмы резистентности, появилась множественная резистентность. Это осложнило принятие решения по применению комбинации различных антибиотиков. Однако на практике врач не должен полностью отказываться от рекомендуемых в справочниках и руководствах их сочетаний. При этом необходим всесторонний учет свойств возбудителей инфекций. Однако все же следует иметь в виду, что приоритетной является моноантибиотикотерапия, при которой предпочтительнее назначение препаратов более узкого спектра действия, особенно в случаях продолжительного лечения. При назначении комбинации антибиотиков целесообразно пользоваться таблицами их совместимости. Они при определенной условности помогут избежать неблагоприятных (снижения эффективности и др.) последствий.

*Взаимодействие антибиотиков с другими лекарственными препаратами.* На выбор антибактериальных средств влияют особенности их фармакокинетики и фармакодинамики: проникновение через гематоэнцефалический барьер, изменение активности в зависимости от pH.

При лечении бактериальных инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителя следует учитывать разную степень проникновения антибактериальных препаратов в клетку. *Аминогликозиды* проникают в клетку в незначительном количестве и проявляют в ней низкую антибактериальную активность. *Макролиды и фторхинолоны* хорошо проникают в цитоплазму и вакуоли клеток и оказывают антибактериальный эффект на внутриклеточные бактерии. *Беталактамы* проникают только в цитоплазму клеток и за малым исключением имеют низкую внутриклеточную активность [Julkens P., 1996].

При инфекциях центральной нервной системы важно, чтобы антибактериальный препарат проникал через гематоэнцефалический барьер, через который хорошо проникают левомецетин, сульфаниламиды, котримоксазол, нитроимидазолы, флуконазол.

Проникают только при воспалении — бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, пиперациллин, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефпиром, меропенем, азтреонам, амикацин, канамицин, ванкомицин, доксициклин, пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин.

Таблица

**Проникновение антимикробных препаратов в биологические среды**  
(Яковлев С.В., Яковлев В.П., 2000)

<b>Проникновение через гематоэнцефалический барьер</b>			
<b>Хорошо</b>	<b>Хорошо только при воспалении</b>	<b>Плохо даже при воспалении</b>	<b>Не проникают</b>
Изониазид Ко-тримоксазол Метронидазол Рифампицин Сульфаниламиды Флуконазол Хлорамфеникол Циклосерин Этамбутол Этионамид	Азтреонам Амикацин Ампициллин Амоксициллин Ванкомицин Доксициклин Имипенем Канамицин Мезлоциллин Метициллин Оксациллин Офлоксацин Пенициллин Пефлоксацин Пиперциллин Тетрациклин Цефалоспорины Ципрофлоксацин	Азлоциллин Гентамицин Карбенициллин Кетоконазол Ломефлоксацин Макролиды Нетилмицин Норфлоксацин Стрептомицин Тобрамицин	Амфотерицин В Клиндамицин Линкомицин Полимиксин В
<b>Проникновение в желчь (при отсутствии обструкции желчевыводящих путей)</b>			
<b>Очень хорошо (&gt;5)*</b>	<b>Хорошо (&gt;1-&lt;5)*</b>	<b>Умеренно (&gt;0,5-&lt;1)*</b>	<b>Плохо (&lt;0,5)*</b>
Азитромицин Азлоциллин Доксициклин Кларитромицин Мезлоциллин Пиперациллин Рифампицин Рокситромицин Тетрациклин Ко-тримоксазол Цефтриаксон Эритромицин	Азтреонам Ампициллин Клиндамицин Ламатоксеф Офлоксацин Пенициллин Стрептомицин Хлорамфеникол Цефазолин Цефамандол Цефоперазон	Амоксициллин Карбенициллин Колистин Метициллин Метронидазол Цефалотин Цефокситин Цефотаксим Цефтазидим Цефутоксим	Амикацин Ванкомицин Гентамицин Диклоксациллин Имипенем Кетоконазол Нетилмицин Оксациллин Тобрамицин Цефалексин Цефтизоксим
* отношение концентрации препарата к его концентрации в сыворотке крови			

При лечении тяжелых больных следует иметь в виду, что активность аминогликозидов при ацидозе и гипоксии снижается.

Путь введения препарата определяется его биоусвояемостью, под которой подразумевается та часть препарата, которая после приема внутрь попадает в системный кровоток в активной форме.

Антибактериальные препараты с биоусвояемостью более 60%: левомецетин, доксицилин, флуклоксациллин, аминопенициллины (кроме ампициллина), энтеральные формы цефалоспоринов, фузидин, фосфомицин, рифамицины, фторхинолоны (кроме норфлоксацина), котримоксазол, нитроимидазолы должны при возможности назначаться энтерально, так как высокая биоусвояемость обеспечивает близость доз энтерального и парентерального введения препарата при минимальной опасности нежелательных явлений, простоте и экономической эффективности.

*Антибактериальные препараты с биоусвояемостью 30–60%* более эффективны при парентеральном введении (оксациллин, клоксациллин, ампициллин, линкозамиды), применяют внутрь при высокой чувствительности к ним возбудителя (тетрациклин, метациклин, макролиды, феноксиметилпенициллин, норфлоксацин, нитрофураны).

*Антибактериальные препараты с биоусвояемостью менее 30%* — аминогликозиды, уреидопенициллины, инъекционные формы цефалоспоринов, карбапенемы, азтреонам, ванкомицин применяют парентерально. При приеме внутрь они дают лишь местный эффект [И. Б. Михайлов, 1998].

Режим дозирования антибиотиков (аминогликозиды), активность которых зависит главным образом от их концентрации (*concentration dependent killing drugs*), заключается в создании возможно больших пиков концентрации препарата в крови, близких к токсическим [С. Н. Nightingall, 1998]. Рекомендуется однократное введение всей суточной дозы аминогликозидов, как правило, внутривенно капельно. При этом высокая пиковая концентрация антибиотика обеспечивает максимальное уничтожение бактерий, меньшую суммарную токсичность, является более удобной для больного, медперсонала и экономичной [Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, 1998].

При использовании антибиотиков групп бета-лактамов, макролидов и линкозамидов, активность которых в основном зависит от длительности сохранения концентрации (*time dependent killing drugs*), необходимо постоянно поддерживать концентрацию этих препаратов в крови выше уровня МПК между их введениями [Odcnholt J., 1998]. Частота введения этих антибиотиков, как правило, зависит от периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ), который в значительной степени определяет время сохранения необходимой концентрации препарата в крови после однократного введения. При введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале введения в среднем через 4–5  $T_{1/2}$  в плазме крови создается его равновесная концентрация. Так  $T_{1/2}$  бензилпенициллина — 1 ч, поэтому он должен вводиться каждые 4 часа, а  $T_{1/2}$  цефтриаксона — 8 ч, что обосновывает возможность его введения 1 раз в сутки.

Лечебный эффект от применения бактерицидных антибактериальных препаратов наступает через 1–2 дня, бактериостатических — через 3–4 дня. Через это время проводят оценку клинического эффекта антибактериального средства.

Продолжительность антибактериальной терапии зависит от клинического течения нозологической формы. При циклических, но рецидивирующих инфекциях (сыпной тиф) антибактериальный препарат можно отменить через 1–2 дня после получения клинического эффекта. При циклических, но рецидивирующих болезнях (брюшной тиф, псевдотуберкулез) антибактериальное лечение продолжают столько времени, сколько болезнь продолжалась бы без этиотропной терапии. При ациклических инфекциях, к числу которых относится сепсис, а также большинство заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой, антибактериальные препараты назначают в эмпирически установленные оптимальные сроки, с учетом клинического выздоровления.

При лечении антибактериальными препаратами необходимо иметь в виду вторичную резистентность микроорганизмов. К бета-лактамам, тетрациклинам, линкозамидам,

левомицетину, ванкомицину, фосфомицину, фторхинолонам, нитрофуранам, нитроимидазолам вторичная устойчивость развивается медленно (“пенициллиновый” вид резистентности). К аминогликозидам, макролидам, рифамицинам, фузидину, производным 8-оксихинолина и хинолонам I–II поколения вторичная резистентность развивается быстро (“стрептомициновый” вид резистентности). Поэтому эти препараты следует назначать курсом не более 5–7 дней или комбинировать с другими антибактериальными препаратами [И. Б. Михайлов, 1998].

Взаимодействие антибиотиков с другими лекарственными препаратами при одновременном применении может в конечном итоге оказывать как положительный, так и отрицательный результат.

Так, препаратом выбора для лечения менингококкового менингита является, как известно, бензилпенициллин. Необходимая терапевтическая концентрация пенициллина в центральной нервной системе обычно обеспечивается применением его в мегадозах (200 000—500 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки). В то же время оптимальная суточная доза антибиотика зависит от его сочетания с различными патогенетическими средствами, которые могут уменьшать концентрацию пенициллина в цереброспинальной жидкости (антагонистический фармакокинетический эффект) или увеличивать ее (синергидный фармакокинетический эффект). Например, сочетание пенициллина с комплексом препаратов-синергистов (кофеин с эуфиллином или баралгин вместе с фуросемидом и изотоническими растворами) позволяет получить оптимальный терапевтический эффект у больных менингококковым менингитом при снижении суточной дозы пенициллина в 2 раза за счет повышения его проницаемости через гематоэнцефалический барьер [К. С. Иванов, 1982]. В то же время антагонистический эффект при лечении менингита пенициллином наблюдается от применения осмотических диуретиков (маннитол, мочевины), гипертонических растворов, глюкокортикостероидов. Это объясняется усилением экскреции пенициллина с мочой, снижением проницаемости гематоэнцефалического барьера при гормональной терапии за счет ее противовоспалительного действия. Однако совместное введение некоторых антибиотиков (канамицина) с глюкокортикостероидами (гидрокортизон) приводит к более продолжительному сохранению высокой концентрации их в крови [К. С. Иванов и др., 1976].

При планировании комплексной этиопатогенетической терапии необходимо учитывать взаимное усиление возможных побочных (нежелательных) эффектов антибиотиков, патогенетических средств и алкоголя. Данные о несовместимости лекарственных веществ с антибиотиками приводятся в табл. 6, 7. Комбинации указанных препаратов не рекомендуют для применения на практике, поскольку они в той или иной степени неблагоприятны для пациентов. К лицам повышенного риска побочного действия комбинаций лекарств с антибиотиками относят пожилых людей, а также страдающих недостаточностью функции почек и печени. Эти пациенты при инфекционных заболеваниях, как правило, получают терапию по поводу сопутствующей патологии, когда особенно необходимо учитывать возможность взаимодействия антибиотиков, химиопрепаратов с другими лекарственными средствами. В группу лекарственных веществ, комбинации которых с антибиотиками необходимо особо внимательно контролировать, включают антикоагулянты, антидиабетические вещества, соли металлов, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства и другие препараты.

**Оценка эффективности антибиотикотерапии.** В практике клинициста нередко возникает ситуация, когда необходимо назначить антибактериальную терапию до определения окончательного диагноза заболевания, уточнения его этиологии (выделения возбудителя болезни и определения чувствительности к антибиотикам и химиопрепаратам). В подобных случаях используют принцип стартовой антимикробной терапии. При этом особенно актуален контроль эффективности используемых

антибактериальных средств. Вместе с тем всегда необходимо стремиться к бактериологическому подтверждению диагноза до начала лечения.

Таблица

**Нежелательные эффекты при взаимодействии антибиотиков с различными лекарственными средствами**

(по В.Е. Ноникову, 1994)

<b>Антибиотики</b>	<b>Взаимодействующий препарат</b>	<b>Побочное действие</b>
Аминогликозиды	Цефалоспорины, амфотерицин, фуросемид, карбенициллин, дигоксин	Увеличение нефротоксичности. Снижение эффекта аминогликозидов. Усиление эффекта миорелаксантов
Бисептол	Антикоагулянты	Усиление эффекта антикоагулянтов
Хлорамфеникол	Бисептол, антикоагулянты, рифадин, барбитураты	Увеличение риска агранулоцитоза. Усиление эффекта антикоагулянтов. Снижение эффекта хлорамфеникола. Усиление эффекта барбитуратов
Линкомицин, клиндамицин	Миорелаксанты, эритромицин	Усиление эффекта миорелаксантов. Антагонистический эффект
Метронидазол	Алкоголь, антикоагулянты	Эффект антабуса. Усиление эффекта антикоагулянтов
Нитрофураны	Алкоголь, прессорные амины	Эффект антабуса. Увеличение артериального давления. Увеличение риска развития альвеолита
Рифампицин	Антикоагулянты, барбитураты, бета-адреноблокаторы, кортикостероиды, диазепам, дигоксин, хинидин, хлорамфеникол	Снижение эффекта всех перечисленных препаратов
Тетрациклины	Антациды, висмут, железо, кальций, барбитураты	Снижение эффекта тетрациклинов
Цефалоспорины	Алкоголь, фуросемид, аспирин, хлорамфеникол	Эффект антабуса. Усиление нефротоксичности. Увеличение риска кровотечения
Фторхинолоны	Антациды	Снижение эффекта фторхинолонов
Эритромицин	Антикоагулянты, дигоксин, теofilлин	Усиление эффекта всех взаимодействующих препаратов
Карбапенемы	Бета-лактамы антибиотики	Антагонистическое взаимодействие

**Нежелательные эффекты взаимодействия антибактериальных препаратов и других лекарственных средств**

(по С.В. Яковлеву, 1996)

<b>Антибактериальное средство (А)</b>	<b>Другие средства (Б)</b>	<b>Эффект</b>
Ампициллин, амоксициллин	Непрямые коагулянты	Усиление эффекта Б
Аминогликозиды	Петлевые диуретики (фуросемид)	Усиление ототоксичности А и Б
	Нестероидные противовоспалительные средства	Усиление ототоксичности А
Доксициклин	Фенобарбитал	Ослабление эффекта А
Доксициклин, тетрациклин	Соли магния, алюминия, висмута и железа	Снижение всасывания А
Тетрациклин	Соли кальция, цинка	Снижение всасывания А
	Дигоксин	Усиление токсичности Б
	Инсулин	Усиление эффекта Б
Ко-тримоксазол	Непрямые коагулянты	Усиление эффекта Б
	Гипогликемические средства	Гипогликемия
Эритромицин, клиндамицин, линкомицин	Теofilлин	Увеличение концентрации Б, судороги
Эритромицин	Карбамазепин	Увеличение концентрации Б, нистагм, атаксия
Нитрофураны	Антациды	Снижение всасывания А
Сульфаниламиды	Ингибиторы МАО	Усиление токсических эффектов А
	Непрямые антикоагулянты	Кровоточивость
	Гипогликемические средства	Гипогликемия
Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин	Антациды, сукральфат	Снижение всасывания А
Ципрофлоксацин, пефлоксацин, эноксацин	Теofilлин	Увеличение концентрации Б
Хлорамфеникол	Соли железа, витамин В <sub>12</sub> ,	Снижение эффективности Б
	Гипогликемические средства	Гипогликемия
Линезолид	Допамин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин	Усиление прессорного эффекта

Эффективность назначенного антибиотика или нескольких антибиотиков необходимо оценивать в течение первых 3–4 дней. При отсутствии эффекта следует подумать, есть ли бактериальная инфекция, правильно ли поставлен диагноз и выбран препарат, не присоединилась ли суперинфекция, не сформировался ли абсцесс, не вызвана ли лихорадка самим антибиотиком?

Биологическое действие антибиотиков двустороннее: непосредственно на возбудителя болезни и опосредованно — на макроорганизм (через положительный

антибактериальный эффект и реже – в связи с возможным токсическим или иным воздействием на органы и ткани). На практике самым главным контролем антибиотикотерапии является клинический, когда на основании клинических методов обследования контролируется динамика течения инфекционного заболевания. Основным критерием эффективности антибактериальной терапии чаще всего являются уменьшение степени интоксикации с понижением температуры тела. Наряду с клиническим контролем динамики инфекционного процесса используют бактериологические приемы — выделение возбудителя, количественное и качественное определение его чувствительности к антибиотикам, сопоставление фармакодинамических и фармакокинетических показателей.

При целенаправленной терапии бактериальных инфекций идеальным является применение методов бактериологической диагностики заболевания и знание антибиотикограммы. Только таким образом можно сделать правильный выбор наиболее эффективного препарата среди многих близких по спектру действия. Это особенно важно в связи с широким распространением антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов.

**Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.** Некоторые возбудители инфекционных заболеваний со времени открытия антибиотиков мало изменили характер первоначальной чувствительности к этим препаратам (стрептококки группы А, пневмококки, менингококки, бруцеллы, некоторые сальмонеллы).

Вместе с тем большинство патогенных микробов со временем приобрело устойчивость к широко, подчас неконтролируемо и необоснованно, применяемым противомикробным средствам. Наибольшее значение проблема устойчивости микроорганизмов имеет в отношении стафилококков, шигелл, эшерихий, протей, среди которых антибиотикоустойчивые штаммы выделяются с наибольшей частотой.

По степени чувствительности к основным антибиотикам микробы подразделяются на чувствительные, умеренно чувствительные и устойчивые. В группу чувствительных входит большинство штаммов микроорганизмов, рост которых на питательных средах прекращается при использовании концентраций, соответствующих средним терапевтическим дозам антибиотиков. Если он угнетается при применении только максимальных доз препаратов, то такие микроорганизмы умеренно чувствительны к антибиотикам. Если подавление роста достигается в опыте в лаборатории лишь при очень высоких концентрациях препарата, которые нельзя создать в организме, то такие возбудители инфекции относятся к устойчивым к антибиотикам.

Для определения чувствительности микробов к антибиотикам существует ряд методов: метод последовательных разведений в жидкой питательной среде или питательном агаре, метод диффузии в агар, метод дисков, насыщенных антибиотиками и ускоренные методы. Метод дисков прост, широко используется, но дает лишь качественный ответ. Более надежным и точным количественным методом является метод последовательных разведений антибиотиков в питательной среде в стандартных условиях опыта. В большинстве случаев корреляция данных лабораторных исследований с клиническими бывает достаточно полной, а терапия — эффективной при изучении в динамике не только клинического течения процесса, но и возможной смены возбудителя или его чувствительности к антибиотикам.

Концентрацию антибиотиков в тканях и жидкостях организма, как и их антимикробную активность, относятся к основным параметрам, определяющим эффективность антибиотикотерапии. При ее изучении наиболее широко применяют микробиологические методы исследования, основанные на способности антибиотика задерживать рост тест-микроба. Среди микробиологических методов определения концентраций антибиотиков в жидкостях и тканях организма наибольшее распространение получили метод диффузии в агар и метод серийных разведений в жидкой питательной среде.

В настоящее время созданы микробиологические системы автоматизированной и полуавтоматизированной идентификации и оценки антибиотикоустойчивости, позволяющие существенно ускорить бактериологический анализ, повысить степень его точности. Имеются ускоренные физико-химические и химические методы (иммуноферментный, иммунофлюоресцентный и др.) изучения фармакокинетики антибиотиков, помогающие быстро оптимизировать схемы лечения, индивидуализировать их и повысить эффективность этиотропной терапии.

При выборе антибиотика должны быть использованы сведения о минимальных подавляющих концентрациях для отдельных возбудителей болезни, которые могут быть разными по отношению как к виду микроба, так и к различным тканям (средам) организма больного. На практике терапевтическая активность достигается при назначении антибактериальных препаратов в дозах, обеспечивающих более высокий их уровень в средах преимущественного обитания и возбудителей болезни.

**Причины отсутствия эффекта антибактериальной терапии.** Неудачи антибиотикотерапии связаны, прежде всего, с тем, что лечение проводится без учета чувствительности возбудителей инфекционного заболевания к назначенному препарату, при этом не соблюдается индивидуальная тактика антибиотикотерапии. Кроме того, неудачи лечения могут быть обусловлены неправильным выбором доз и методов введения препарата, поздним началом лечения, применением антибиотиков в заниженных дозах при комбинированной терапии, недостаточностью продолжительности курса. Не всегда принимается во внимание возможность инактивации препаратов ферментными системами организма, связывания их белками крови и тканей. Даже при должной чувствительности возбудителя к антибиотику возможны неудовлетворительные результаты лечения из-за плохого проникновения препарата в очаг инфекции вследствие недостаточного кровоснабжения, образования биологического барьера (грануляционного вала, наличия фибриновых наложений, некроза тканей и т.п.) вокруг очага инфекции, неблагоприятных условий всасывания при генерализованном капилляротоксикозе.

В настоящее время существует понятие “*химиотерапевтическая резистентность макроорганизма*”, когда отсутствие результатов лечения не связано с антибиотиком, а определяется состоянием организма больного, снижением его реактивности. Поэтому применение этиотропных средств обязательно должно сочетаться с активной патогенетической терапией. Антибиотики часто не оказывают окончательного санлирующего эффекта при инфекционных заболеваниях, протекающих на фоне применения глюкокортикостероидов, цитостатиков, при сопутствующей лучевой болезни и др.

Иногда имеются положительные результаты лечения даже при устойчивости выделенного возбудителя к данному препарату. Это объясняется применением антибиотиков (особенно бензилпенициллина) в высоких (“мега”) дозах, намного превышающих установленную в лаборатории МПК.

Следует остановиться на основных проблемах собственно этиотропной терапии. Среди них: расширение спектра этиопатогенов (условно-патогенная флора, вирусно-бактериальные ассоциации, микст- и ко-инфекция и др.); увеличение числа устойчивых штаммов (нерациональная антибиотикотерапия, самолечение, в том числе с использованием новейших препаратов, внутривидовые мутации микроорганизмов и т.д.); появление новых данных об изменении фармакодинамики в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, осложнений, локализации поражения и др.); возрастание количества осложнений и побочных эффектов; повышение стоимости лечения.

Возможными путями решения указанных проблем могут быть:

1. Стандартизация схем начальной (стартовой) эмпирической терапии
2. Оптимизация путей введения этиотропных средств
3. Комбинированное применение этиотропных средств
4. Сочетание с патогенетическими средствами



## 5. Учет биоусвояемости и режима дозирования.

Стандартизация стартовой антибиотикотерапии имеет важное значение как при установленном, так и при неустановленном, но предполагаемом возбудителе бактериальных инфекций. Она позволяет априори назначать лечение, которое с высокой степенью вероятности может оказаться эффективным.

Оптимизация введения этиотропных средств предполагает поиск рациональных путей их доставки в каждом конкретном случае (внутрь, внутривенно, внутриартериально, интратекально, трансумбиликально, комбинация этих путей). Например, при тяжелых вторичных менингитах и менингоэнцефалитах вполне оправданным может оказаться введение антибиотиков одновременно внутримышечно, интратекально и внутриартериально (в том числе с использованием пролонгированного введения препаратов через катетеризированную височную артерию (Лобзин Ю.В., 1999).

**Побочное действие антибиотиков.** В процессе антибиотико- и химиотерапии нужно не только хорошо знать противомикробную активность применяемых для лечения препаратов, но и представлять возможность побочного их действия, его патогенез, формы проявления, профилактику и лечение. Побочное действие антибиотиков и химиопрепаратов в основном сводится к аллергическим, токсическим реакциям или зависит от побочного химиотерапевтического эффекта — реакция бактериолиза, дисбактериоз, суперинфекции и др. (табл. \_\_\_).

Клинические проявления *аллергических реакций* выражаются в виде анафилактического шока, поражения кожи, слизистых оболочек, отека Квинке, астматического бронхита.

Проявление *токсических реакций* характеризуется четкой симптоматикой и возникает чаще аллергических. При приеме аминогликозидов они характеризуются невритом слухового нерва, поражением зрительного нерва, вестибулярными расстройствами, возможным развитием полиневрита, токсическим поражением почек. Тетрациклины, рифампицин, эритромицин, сульфаниламиды обладают гепатотоксичным действием. Патологическое влияние на кроветворную систему могут оказывать хлорамфеникол, рифампицин, стрептомицин. Токсически действуют на желудочно-кишечный тракт тетрациклин, эритромицин, амфотерицин В и др.

К побочному эффекту антибиотиков, связанному с биологической активностью, следует отнести реакцию Яриша–Герксгеймера, инфекционно-токсический шок, которые обусловлены так называемым “*токсичным ударом*” в результате массивного бактериолиза. Инфекционно-токсический шок чаще развивается при инфекциях с напряженной бактериемией (менингококцемия, брюшной тиф, лептоспироз и др.), особенно в случаях применения антибактериальных препаратов бактерицидного действия. Развитию шока препятствуют одновременное назначение глюкокортикостероидов (пульс-терапия), проведение инфузионно-дезинтоксикационной терапии. По этой же причине лечение больных менингококцемией рекомендуют начинать с применения препарата бактериостатического действия — левомицетина.

В ОРИТ, когда больной получает одновременно различные препараты, достоверно оценить частоту нежелательных эффектов от антибиотиков невозможно. У пациентов ОРИТ, особенно при проведении искусственной вентиляции легких, практически невозможно выявить тошноту, кожный зуд, головную боль. Поносы и запоры могут возникать в результате пареза кишечника, применения миорелаксантов, при зондовом кормлении гиперосмолярными растворами и т.д.

Противомикробные препараты могут вызвать дисбактериоз, снижение напряженности иммунного ответа организма, что в конечном итоге проявляется реинфекцией или суперинфекцией. Вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника может развиваться гиповитаминоз.

В основе профилактики побочных реакций от антибиотиков и химиопрепаратов лежит радикальная терапия со знанием общих свойств препарата, механизмов его действия, фармакокинетики и схем применения.

Таблица

**Побочные действия антибиотиков**

<b>Группы антибиотиков</b>	<b>Нежелательные эффекты</b>
Пенициллины	Аллергические реакции (анафилактический шок)
	Реакция Яриша-Герксгеймера, инфекционно-токсический шок
	Нарушения электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия)
	Транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина)
Цефалоспорины	Аллергическая реакция (анафилактический шок)
	Гематологическая реакция (анемия, лейкопения)
	Нарушение функции печени (гипопротромбинемия, трансфераземия)
	Нефротоксичность
Аминогликозиды	Ототоксичность (нарушение функции вестибулярного и кохлеарного аппарата)
	Нефротоксичность, нервно-мышечная блокада
Хинолоны (фторхинолоны)	Гематологические реакции (цитопения, гемолитическая анемия)
	Гематотоксичность
	Диспептические расстройства
Тетрациклины	Гепатотоксичность
	Нефротоксичность
	Гематологические изменения и вазопатия у детей до 8-летнего возраста
Макролиды	Диспептические расстройства (стимуляция моторики ЖКТ)
	Гепатотоксичность
Карбапенемы	Аллергические реакции, у 50% пациентов возможна перекрестная аллергия с пенициллинами
	Нейротоксичность (тремор, судороги в большей степени при назначении имипенема)
Монобактамы	Аллергические реакции немедленного типа (крапивница, анафилактический шок)
Линкосамиды	Диспептические расстройства
	Псевдомембранозный колит
	Гепатотоксичность
	Нефротоксичность
Нитроимидазолы	Аллергические реакции
	Мутагенный и канцерогенный эффект
	Нейротоксичность
	Гематотоксичность (риск развития лейкопении и нейтропении)
Оксазолидиноны	Обратимая гематотоксичность (анемия и/или тромбоцитопения)

Полимиксины	Выраженная нефротоксичность
	Нейротоксичность
	Нервно-мышечная блокада
	Тромбоцитопения
	Гипокальциемия
	Гипокалиемия
Гликопептиды (ванкомицин)	Аллергические реакции
	Панцитопения
	Ототоксичность
	Нефротоксичность
	Гепатотоксичность
	Флебиты, тромбофлебиты
Хлорамфеникол	Гематотоксичность (агранулоцитоз, апластическая анемия и др.)
	Нейротоксичность (возможное поражение зрительного нерва)
Рифампицин	Гепатотоксичность
	Гематотоксичность (гемолитическая анемия, тромбоцитопения)
Сульфаниламиды	Аллергические реакции (эритема, синдром Стивенса-Джонсона, Лайела и др.)
	Гематотоксичность (гемолитическая анемия, тромбоцитопения)
Нитрофураны	Гепатотоксичность
	Нейротоксичность
	Тошнота, рвота
	Антабусоподобное действие

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Успехи в применении антибиотиков, в том числе таких высокоэффективных как цефалоспорины, макролиды, пока окончательно не решили проблему лечения бактериальных инфекций как тяжелых, так и латентных форм с внутриклеточным паразитированием возбудителей. В этом отношении перспективными являются введенные в практику последнего десятилетия химиопрепараты, в частности группа фторхинолонов и ко-тримоксазола.

В каждом конкретном случае выбор препарата определяется особенностями его фармакокинетики, фармакодинамики и противомикробного спектра.

*Фторхинолоны* — новый класс противомикробных средств, синтезированных на основе хинолонов (налиндиксовой кислоты), характеризующихся широким спектром действия как на аэробные, так и на анаэробные бактерии, а также на хламидии, микоплазмы, боррелии, риккетсии. Некоторые препараты фторхинолонового ряда могут даже применяться в лечении больных малярией, лейшманиозом, бартонеллезом.

Фторхинолоны обоснованно рассматривают как важнейшую самостоятельную группу высокоэффективных препаратов — ингибиторов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Кроме широкого спектра активности они характеризуются:

- высокой степенью воздействия на внутриклеточные формы микробов;
- высокой бактериальной активностью, пролонгированным эффектом (до 11 ч после приема);

- высокой концентрацией в клетках фагоцитарной системы (полинуклеары, макрофаги);
- медленным развитием устойчивости к ним микроорганизмов.

Фармакокинетика фторхинолонов (независимо от формы и метода введения) позволяет применять их при любой локализации инфекционного процесса. Они выгодно отличаются хорошим проникновением в различные органы и ткани, низким свертыванием белками плазмы, медленным выведением из организма при отсутствии кумуляционного эффекта.

В настоящее время в клинике широко используют 8 фторхинолонов: цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин с различными синонимами их фирменных наименований [Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев, 1996; Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., 2002].

Все они близки по активности при инфекциях средней тяжести, но при тяжелых, генерализованных формах заболеваний приоритетны цiproфлоксацин и офлоксацин. В каждом конкретном случае выбор препарата определяется особенностями его фармакокинетики, фармакодинамики и противомикробного спектра.

*Цiproфлоксацин* в настоящее время широко применяют при шигеллезе, брюшном тифе, сепсисе, менингите. Высокоактивен препарат и в отношении синегнойной палочки, при туберкулезе.

*Офлоксацин* обладает несомненным преимуществом при воздействии на стафилококки, пневмококки. Применяется при брюшном тифе, генерализованном сальмонеллезе, тяжелом течении шигеллеза, эффективен при лечении хламидиоза, микоплазмоза, в комплексной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза. Он может быть назначен при лепре. Опыт использования офлоксацина для лечения острых кишечных инфекций [А. Г. Рахманова, В. П. Куликов, 1996; Ю. В. Лобзин, 1996] показал, что во всех случаях его применения был обеспечен выраженный клинический эффект при лечении острой дизентерии Флекснер 2а, в том числе и сопутствующего хламидиоза кишечника. После приема офлоксацина в меньшей степени, по сравнению с другими антибактериальными средствами, развивались дисбиотические изменения в кишечнике.

*Пефлоксацин* лучше других фторхинолонов проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому целесообразно его применение в случаях бактериальных менингитов, особенно вторичных.

*Ломефлоксацин* активен при хламидийной инфекции, в том числе при экстрагенитальной ее локализации. В максимально допустимых дозах его применяют при остеомиелите, гнойной хирургической инфекции. Чаще применяется в составе комплексной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

*Норфлоксацин* - целесообразно назначать при острых кишечных диарейных инфекциях, инфекциях мочевыводящих путей. Наибольшее практическое значение норфлоксацин имеет при тяжелых формах смешанных аэробно-анаэробных инфекций, при сочетании с кандидозом и туберкулезом вследствие хорошей совместимости с антианаэробными средствами (метронидазолом, диоксицином), с противогрибковыми и противотуберкулезными препаратами.

*Левофлоксацин* активен в отношении грамположительных бактерий, хламидий, микоплазм и микобактерий.

*Моксифлоксацин* превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении пневмококков, включая полирезистентные, хламидий, микоплазм и анаэробов.

*Спарфлоксацин* по спектру активности близок к левофлоксацину, высокоактивен в отношении микобактерий, превосходит другие фторхинолоны по длительности действия, чаще чем другие фторхинолоны вызывает фотодерматиты.

В последнее время появились данные о возникновении резистентности к фторхинолонам, чему способствует широкое и бесконтрольное их применение.

При использовании фторхинолонов, в частности офлоксацина, разработана так называемая “ступенчатая” (последовательная) терапия инфекционных больных [С. М. Навашин, П. С. Навашин, 1996]. Она заключается в переходе от короткого курса внутривенного введения препарата к приему его внутрь, Офлоксацин в схемах “ступенчатой” терапии назначают внутрь или внутривенно в дозах 400–600 мг/сут, распределяемых на 1–2 введения, суммарная продолжительность лечения 7–14 дней, далее в зависимости от нозологической формы и тяжести заболевания.

**Перспективные сульфаниламиды.** Роль сульфаниламидов в последнее время значительно снизилась в результате распространения устойчивых к ним штаммов и появления мощных антибиотиков. В то же время сульфаниламидными препаратами, которые продолжают достаточно широко использоваться для лечения некоторых инфекций, являются ко-тримоксазолы (бисептол, септрим и др.), в состав которых, помимо сульфаметоксазола, входит триметоприм. Триметоприм в 20–100 раз активнее сульфаметоксазола, а их совместное действие является синергидным. К основным заболеваниям, при которых назначают ко-тримоксазол, относятся: шигеллез, сальмонеллез, брюшной тиф, пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией. Этот препарат применяют и при менингококковой, стафилококковой инфекциях. Использование препаратов группы ко-тримоксазола ограничено отсутствием форм для парентерального введения.

**Некоторые перспективные антибиотики.** О популярности отдельных препаратов судят не только по опыту их применения, но и по фармацевтическому рынку, включающему розничную продажу, потребность в лекарствах больниц, правительственных учреждений, аптек и т.д.. Такие сведения обычно заключены во “Всемирном фармацевтическом обзоре”. Эти данные представляют интерес для врача, так как отражают современные тенденции в лечении распространенных заболеваний. В последних обзорах (за 1994—1995 гг.) приведены 25 наиболее часто применяемых различного класса лекарственных средств, в том числе два антибактериальных препарата – цефтриаксон и амоксициллин/клавуланат.

**Цефтриаксон** относится к цефалоспорином 3-го поколения. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и даже некоторых анаэробных бактерий. Одно из его преимуществ перед другими антибиотиками заключается также в длительном периоде полувыведения, что позволяет применять его один раз в сутки при сохранении высоких концентраций в тканях (более 24 ч). Концентрация роцефина в тканях в несколько раз превышает подавляющую минимальную концентрацию для большинства патогенных возбудителей, в том числе *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *B. burgdorferi* и др. Вследствие достаточно хорошей проницаемости через гематоэнцефалический барьер он может применяться в качестве средства стартовой эмпирической терапии больных гнойными менингитами, для лечения нейроборрелиоза и других инфекций.

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали высокую эффективность роцефина в лечении инфекций различной локализации и в профилактике послеоперационных осложнений.

Важным является синергизм между роцефином и аминогликозидами. Это следует иметь в виду при угрожающих жизни инфекциях, в том числе вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Среднетерапевтическая доза роцефина для взрослых составляет 1 г (20–80 мг/кг) в сутки при его однократном введении. Она может быть увеличиваться в особых случаях, в зависимости от нозологической формы (менингококковый менингит, сепсис), до 4 г/сут при внутривенном введении.

**Цефепим** – цефалоспорин IV поколения обладает высокой активностью в отношении энтеробактерий, *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов, активнее в отношении некоторых штаммов бактерий, устойчивых к цефалоспорином III поколения, обладает большей устойчивостью к беталактамазам расширенного спектра действия.

*Амоксициллин/клавуланат* — комплексный препарат. В состав его входят амоксициллин (тригидрат) и клавулановая кислота (калиевая соль). Он может применяться для внутривенного введения и внутрь. Это бактерицидный препарат широкого спектра действия. Клавулановая кислота обеспечивает устойчивость амоксициллина к воздействию бета-лактамаз, расширяя его спектр действия. Он активен в отношении большинства грамположительных (стафилококки, стрептококки, коринебактерии, пневмококки, некоторые клостридии) и грамотрицательных (эшерихин, клебсиеллы, вибрионы холеры, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, менингококки, гонококки и др.) микроорганизмов; боррелин показан при инфекциях верхних дыхательных путей, пневмониях, эмпиеме плевры, сепсисе, сифилисе, уретритах, гонорее, послеоперационных инфекционных осложнениях. Может применяться при Лайм-боррелиозе. Средняя суточная доза колеблется в зависимости от тяжести заболевания. Чаще его назначают по 1 таблетке (0,375) 3–4 раза в день или по 1 флакону (1,2 г) внутривенно 3–4 раза в день.

*Амикацин* — аминогликозид III поколения, активент в отношении многих нозокомиальных патогенов, включая *P.aeruginosa*, резистентных к гентамицину. Рекомендован для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. Активен в отношении возбудителя туберкулеза.

*Имипенем* — представитель тиенамицинов — также относится к новым антибактериальным препаратам. Он обладает рядом качеств, выгодно отличающих его от других лактамных антибиотиков, и имеет универсальный спектр активности, который включает в себя подавляющее большинство клинически значимых патогенных микроорганизмов.

Применение имипенема зависит от тяжести инфекции. Стандартная доза составляет 500 мг 4 раза в сутки внутримышечно. Дозу имипенема следует уменьшать у больных с почечной недостаточностью.

К группе тиенамицинов (карбапенемный антибиотик) относится и *меропенем*. В отличие от имипенема этот антибиотик устойчив к инактивирующему действию почечной дегидропептидазы.

*Рокситромицин* — полусинтетический макролидный антибиотик для приема внутрь. Этот препарат устойчивее других макролидов в кислой среде желудка и быстро всасывается после приема внутрь. Концентрация его достигает максимума через 1,5–2 ч. Период полувыведения равен примерно 12 ч. Прием пищи задерживает всасывание препарата. Рулид проникает в клетки организма, что особенно важно для подавления роста внутриклеточно паразитирующих микроорганизмов. Он активен в отношении большинства патогенных микроорганизмов: стрептококков группы А и В, менингококков, легионелл, возбудителей коклюша, листерий, микоплазм, хламидий, кампилобактерий, коринебактерий, клостридий и др. Взрослым рулид назначают по одной таблетке (150 мг) два раза в день, утром и вечером до еды, при болезнях почек — по одной таблетке (150 мг) один раз в день.

*Анкотил* — противогрибковое средство. В состав препарата входит флуцитозин. Показан при кандидозе, криптококкозе, хромобластомикозе, аспергиллезе (в комбинации с амфотерицином В). Длительность лечения острых инфекций составляет 2–4 нед. При комбинации с амфотерицином В наблюдается аддитивный эффект.

*Флюконазол* — активный в отношении дрожжеподобных грибов (*candida*), а также *criptococcus neoformans*. При тяжелых формах заболеваний является препаратом выбора, особенно при поражении центральной нервной системы (криптококковый менингит, менингоэнцефалит), при кандидозном сепсисе.

В заключение следует отметить, что изложенные в данном разделе сведения о принципах антибактериальной терапии инфекционных больных не заменяют соответствующих справочников по лекарственным препаратам. Целью приведенных сведений является ознакомление со стратегией и тактикой антибактериальной терапии

инфекционных больных. Этому должны способствовать и классификация противомикробных средств, и основные положения по фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков клинической антибиотикотерапии.

Увеличивающийся с каждым годом арсенал противомикробных средств, к сожалению, окончательно не решает проблему этиотропной терапии инфекционных больных. Помимо возникающей резистентности микробов к широко и порою неконтролируемо применяемым антибиотикам, все актуальнее становятся проблема их побочного (нежелательного) воздействия, проблема совместимости с другими препаратами, как этиотропными, так и патогенетическими.

Применение новых антибактериальных препаратов с широким спектром противомикробного воздействия комбинации антибиотиков в значительной мере изменяют микробную характеристику внутренней среды организма. В связи с этим возникает проблема дисбактериозов, патологических состояний, вызванных условно-патогенной флорой, латентных инфекций. Использование новых противомикробных препаратов значительно повышает стоимость лечения инфекционных больных.

Практикующий врач при определении тактики этиотропной терапии в каждом конкретном случае обязан учесть все аспекты сложной проблемы современной химиотерапии.

**Жданов К.В., Гусев Д.А.**

## **ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ**

Вирусные заболевания человека становятся все более актуальными год от года. Современные достижения инфектологии, молекулярной иммунологии, геномной инженерии открывают новые перспективы для поиска высокоэффективных средств борьбы с вирусными инфекциями.

Противовирусная терапия, в отличие от антибактериальной, обладает значительно меньшим арсеналом лечебных препаратов. Эффективность многих противовирусных химических соединений установлена в результате, как экспериментальных исследований, так и многочисленных клинических испытаний. Однако лишь немногие из них разрешены для широкого практического применения.

Подходы к противовирусной терапии определяются рядом особенностей течения вирусной инфекции:

- препараты должны отличаться надежностью противовирусного действия при минимальном повреждающем воздействии на клетки макроорганизма;
- методы применения противовирусных средств ограничены недостаточными знаниями их фармакокинетики;
- эффективность противовирусных химиопрепаратов, в конечном итоге, во многом зависит от защитных сил организма, напряженности иммунитета;
- для практической медицины фактически недоступны методы определения чувствительности вирусов к применяемым химиопрепаратам.

В настоящее время не существует единой классификации противовирусных средств. Разделение препаратов по химическому составу и механизму действия не всегда соответствует потребностям клиницистов. Наиболее целесообразной с позиций повседневной клинической практики является классификация противовирусных средств, основанная, прежде всего, на особенностях практического их использования (Страчунский Л.С. и соавт., 2002). С учетом наших поправок, противовирусные препараты можно классифицировать следующим образом:

- **противогерпетические;**

- **противоцитомегаловирусные;**
- **противогриппозные;**
- **препараты для лечения вирусных гепатитов;**
- **антиретровирусные**

В последующем кратко остановимся на каждой группе лекарственных средств.

**Противогерпетические препараты.** На сегодняшний день к основным противовирусным препаратам относятся аналоги нуклеозидов – *ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир*. При этом валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир, соответственно. Механизм действия этих соединений основан на блокировании синтеза ДНК реплицирующегося вируса путем ингибирования фермента ДНК-полимеразы. Недостатком указанных препаратов является отсутствие влияния на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. Ацикловир и его аналоги хорошо переносятся, обладают низкой токсичностью, могут применяться внутрь (за исключением пенцикловира), местно (кроме валацикловира и фамцикловира) и парентерально (только ацикловир). Наиболее чувствительны к ацикловиру ВПГ 1 и 2 типа, в меньшей степени – вирус *varicella-zoster*. Следует отметить редкую резистентность герпесвирусов к противовирусным препаратам, особенно при отсутствии ВИЧ-инфекции. Необходимо подчеркнуть, что ацикловир хорошо распределяется в организме, а также проникает через ГЭБ.

В офтальмологической практике для лечения герпетической инфекции широко применяется *идоксуридин*. В ряде случаев наружно используется производное амантадина – *тримантадин*.

**Противоцитомегаловирусные препараты** включают в себя *ганцикловир, фоскарнет и цидофовир*. Механизм действия ганцикловира подобен ацикловиру, однако препарат гораздо более токсичен. Часто отмечаются побочные эффекты со стороны системы крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), желудочно-кишечного тракта (диспепсия, тошнота, рвота), нервной системы (нейропатия). Не рекомендуется принимать ганцикловир пациентам с выраженным нарушением функции печени и почек. Фоскарнет является аналогом пирофосфата, активен в отношении резистентных видов ЦМВ. Также высокотоксичен. Цидофовир относится к производным цитозина, подобно ганцикловиру, блокирует синтез вирусной ДНК. Применяется преимущественно при ЦМВ-ретените у ВИЧ-инфицированных.

**Противогриппозные препараты** по фармакологическим свойствам разделяются на два класса:

- Блокаторы М2-каналов (*амантадин, римантадин*);
- Ингибиторы вирусной нейраминидазы (*занамивир, озельтамивир*).

Препараты первой группы активны только в отношении вируса гриппа А. Механизм их действия схож и заключается в блокировке ионных М2-каналов вируса, препятствующей проникновению патогена в клетки организма человека. В связи с этим, амантадин и римантадин могут быть использованы, прежде всего, как профилактические средства. Применение этих препаратов на ранних стадиях заболевания также способствует уменьшению клинических проявлений.

Ингибиторы нейраминидазы обладают прямой противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Исходя из названия, точкой приложения их действия является фермент нейраминидаза, непосредственно участвующий в процессе репликации возбудителя. Кроме того, препараты этой группы снижают продукцию ряда цитокинов, тем самым уменьшая выраженность местной воспалительной реакции и общей интоксикации. Следует отметить, что если занамивир используется ингаляционно, то озельтамивир вследствие высокой биодоступности применяется внутрь.



Для лечения и профилактики гриппа также используется *арбидол*. Предположительно, механизм действия связан с нарушением адгезии вируса на клеточной мембране. Имеются данные об иммуномодулирующих, в том числе интерферогенных, эффектах препарата.

**Препараты для лечения вирусных гепатитов.** В настоящее время для этиотропной терапии вирусных гепатитов применяются соединения различных фармакологических групп. Однако доказанной эффективностью обладают лишь препараты интерферона и ряд химиопрепаратов.

*Интерфероны* представляют собой группу низкомолекулярных пептидов, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью. Выделяют три класса интерферонов:

1. Интерферон- $\alpha$  (лейкоцитарный, синтезируется активированными моноцитами и В-лимфоцитами).

2. Интерферон- $\beta$  (фибробластный, синтезируется фибробластами и эпителиальными клетками, макрофагами).

3. Интерферон- $\gamma$  (иммунный, синтезируется активированными Т-лимфоцитами).

Кроме того, по преобладающему механизму действия интерфероны делят также по типам. К первому типу относятся интерфероны- $\alpha$  и - $\beta$ . Им присущи, главным образом, антивирусный и антипролиферативные эффекты и, в меньшей степени, иммуномодулирующий. Они вырабатываются немедленно после встречи с патогеном, их действие направлено на локализацию возбудителя и предотвращение его распространения в организме. Главное действие ИФН- $\beta$  локальное, направленное на предотвращение распространения возбудителя инфекции из места его внедрения. Если не происходит инактивации инфекционного агента в месте внедрения и он циркулирует в организме, его контакт с лимфоцитами и макрофагами индуцирует выработку ИФН- $\alpha$ . Последний быстро распространяется током крови и проникает в окружающие ткани, поскольку его главной функцией является защита отдаленных органов. Другими словами, эти интерфероны осуществляют раннюю и неспецифическую защиту организма от инфекционного агента. Второй тип включает интерферон- $\gamma$ . Главное направление его действия – участие в реакциях иммунитета, в том числе активация синтеза антител. Он начинает вырабатываться на последующих этапах инфекционного процесса уже сенсibilизированными Т-лимфоцитами и активно участвует в каскаде специфического иммунного ответа.

С момента открытия интерферонов (А.Айзекс, Д.Линденман, 1957) по сегодняшний день было выявлено множество биологических эффектов этих соединений. Прежде всего, установлена способность подавления репликации различных внутриклеточных инфекционных агентов (вирусов, бактерий, риккетсий, простейших). Обнаружены антипролиферативные, антитоксические, антимуtagenные, а также широкий спектр иммунорегуляторных эффектов интерферонов. Вместе с тем, биологическое действие интерферонов характеризуется как универсальностью, так и специфичностью.

Существенный вклад в понимание механизмов действия интерферонов был внесен при анализе опыта применения препаратов интерферона как природного происхождения, так и полученных на основе рекомбинантных технологий. Взаимодействие интерферонов с клетками начинается на уровне поверхностных рецепторов. В настоящее время доказано наличие общих специфических рецепторов для  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов, тогда как  $\gamma$ -интерферон имеет собственные рецепторы. Следует отметить, что разные клетки на своей поверхности экспрессируют различное количество интерфероновых рецепторов, чем и объясняется неодинаковая клеточная чувствительность к препарату. Проникнув внутрь клетки, интерферон- $\alpha$  активирует гены, кодирующие продукцию эффекторных белков, которые в конечном счете и реализуют противовирусные эффекты. Таким образом, интерфероны не обладают прямым противовирусным действием, а влияют на репликацию возбудителя путем активного включения в обменные процессы вирусосодержащих клеток.

Ряд тех же событий, которые ведут к активному эффекту ИФН- $\alpha$ , лежит в основе его антипролиферативного действия. Это крайне важно, поскольку антифибротический эффект препарата имеет огромное значение при лечении больных ХВГ. Одновременно под влиянием ИФН- $\alpha$  увеличивается экспрессия антигенов большого комплекса гистосовместимости I класса, которые представляют вирусные антигены Т-лимфоцитам. Это ведет к более легкому распознаванию вирусосодержащих клеток и уничтожению их иммунокомпетентными клетками организма.

Сегодня в широкой клинической практике лечения хронических вирусных гепатитов применяются преимущественно рекомбинантные интерфероны- $\alpha 2a$  и -  $\alpha 2b$ . Они созданы благодаря генно-инженерной технологии с использованием гена человеческого интерферона- $\alpha 2$  и кишечной палочки в качестве продуцента. Для достижения терапевтического эффекта необходимо создание, а главное, поддержание необходимой дозы препарата в организме больного. В связи с этим, в последние годы были созданы пегилированные пролонгированные формы ИФН- $\alpha$ . Благодаря присоединению к ИФН- $\alpha$  крупной инертной молекулы полиэтиленгликоля значительно увеличилась молекулярная масса препарата. Это позволило замедлить его клиренс из организма и сохранить высокую концентрацию лекарства в крови на протяжении недели после инъекции.

Помимо ИФН- $\alpha$  для этиотропной терапии хронических ВГ применяются *синтетические аналоги нуклеозидов* (ламивудин, рибавирин и др.), обладающие только противовирусным эффектом. *Ламивудин*, являясь аналогом дезоксицитидина, в клетках, инфицированных вирусом, активируется и превращается в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу возбудителя ГВ и обратную транскриптазу ВИЧ. Препарат быстро всасывается в ЖКТ (пища существенно не влияет на биодоступность), распределяется во многие ткани и секреты, хорошо переносится. В крайне редких случаях на фоне приема ламивудина возможно обострение хронического панкреатита, периферической нейропатии. В связи с преимущественным выведением препарата почками, его с осторожностью следует назначать больным с почечной недостаточностью. Основным недостатком ламивудина является относительно быстрое развитие к нему вирусной резистентности.

*Рибавирин* близок по своей структуре к гуанозину и обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов, особенно возбудителя ГС. Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагается, что препарат вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредованно понижает синтез РНК HCV. В этой связи, в отличие от ламивудина, рибавирин не используется в качестве монотерапии (недостаточно эффективен), а только в комбинации с ИФН- $\alpha$ . Основным его побочным эффектом является возникновение обратимой гемолитической анемии, которая не требует специфического лечения и исчезает при временном уменьшении дозы препарата.

Следует отметить, что синтетические аналоги нуклеозидов активно разрабатываются, и в настоящее время целый ряд препаратов этой группы (адефовир дипивоксил и энтекавир при ХГВ) проходит клинические испытания. Проводится клиническая апробация тройной схемы терапии хронического гепатита С, в которой наряду с  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином используются препараты амантадиновой группы (римантадин, амантадин). Полученные на сегодня результаты эффективности такой схемы довольно противоречивы.

Принципиально новым подходом к лечению хронической HBV-инфекции является разработка лечебных вакцин. Среди них выделяют три типа: рекомбинантные, Т-клеточные и ДНК-вакцины. Данное направление основано на методе так называемой «специфической иммуностимуляции». Наиболее интересными представляются плазмидные ДНК-вакцины, которые при введении в организм способны индуцировать иммунный ответ против антигенов, синтезированных *in vivo*. В экспериментальных исследованиях на животных отмечена не только длительная циркуляция антител к HBsAg,

но и значительная стимуляция Т-клеточного ответа, прежде всего за счет цитотоксических Т-лимфоцитов.

Весьма интересным направлением терапии хронической HCV-инфекции является создание ингибиторов ключевых ферментов вируса – геликазы, протеазы, РНК-полимеразы. Другим перспективным методом молекулярной терапии гепатита С может стать лечение рибозимами – ингибирование наиболее стабильной части вирусного генома – ядерного протеина (так называемые рибосомальные ножницы). Сегодня проходит клинические испытания созданный по такой технологии препарат гептозим.

**Антиретровирусные препараты** применяются для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Существует несколько классов антиретровирусных препаратов:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:
  - аналоги тимидина (зидовудин, фосфазид, ставудин);
  - аналоги аденина (диданозин);
  - аналоги цитидина (зальцитабин, ламивудин);
  - аналоги гуанина (абакавир).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:
  - невирапин;
  - ифавиренц;
  - делавердин.
3. Ингибиторы протеазы:
  - саквинавир;
  - индинавир;
  - нельфинавир;
  - ритонавир;
  - ампренавир.

Механизм действия нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы заключается в блокировании этого фермента и, тем самым, подавлении репликации ВИЧ. Некоторые из препаратов довольно токсичны и требуют осторожности при применении у пациентов с хроническими заболеваниями почек и печени. Ненуклеозидные ингибиторы активны лишь в отношении ВИЧ-1, и неэффективны при ВИЧ-2. Их действие основано на разрушении каталитического участка обратной транскриптазы и ингибировании РНК-зависимой полимеразы. Поскольку данные препараты влияют лишь на ранние стадии жизненного цикла вируса, они применяются в комбинации с другими антиретровирусными соединениями.

Ингибиторы протеазы способны блокировать активные центры фермента, тем самым, нарушая синтез белков вирусного капсида. В результате формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток. При этом ингибиторам протеаз для активации не требуется клеточный метаболизм, в отличие от ингибиторов обратной транскриптазы. Вот почему, данные препараты могут с успехом применяться при резистентности ВИЧ к другим антиретровирусным средствам.

## **ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ**

### **ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ, ИММУНИТЕТЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРАХ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА**

Термин «иммунитет» происходит от латинского слова «immunitas», означающего освобождение или избавление от чего-либо. Первоначально им обозначали состояние невосприимчивости организма к возбудителям инфекционных болезней.

В настоящее время под иммунитетом понимают совокупность защитных реакций организма, направленных против генетически чужеродных агентов-микробов,

простейших, погибших клеток собственного организма, трансплантированных тканей, опухолевых клеток и др. Его формирует и осуществляет иммунная система.

Иммунная система организма включает специализированные лимфоидные клетки тканей и органов, а также отдельные лимфоэпителиальные образования, функционирующие при непосредственном участии ряда неспецифических факторов его защиты – фагоцитов, натуральных (естественных) киллеров, комплемента, цитокинов (интерферонов, интерлейкинов) и т.д., а также некоторых других структур и веществ.

В ней различают центральные и периферические органы.

Центральные органы иммунной системы представлены красным костным мозгом и вилочковой железой. Они обеспечивают постоянное обновление клеток иммунной системы и возможное участие их в формировании и реализации иммунных реакций.

Красный костный мозг является депо полипотентных стволовых клеток, из которых берут начало все ветви кроветворения. Направление дифференцировки стволовых клеток определяется влиянием на них стромальных клеток красного костного мозга (фибробластов, адипоцитов, эндотелиоидных и эпителиоидных клеток), продуцируемых ими, а также макрофагами и активированными лимфоцитами цитокинов. Отдельные виды цитокинов (GM-CSF, GCSF) стимулируют пролиферацию предшественников гранулоцитов и моноцитов. Мультиколониестимулирующий фактор (M-CSF) оказывает подобное влияние на все ростки кроветворения. Другие виды, продуцируемых макрофагами и лимфоцитами цитокинов, выступают синергистами и антагонистами упомянутых колониестимулирующих факторов.

Определенное количество предшественников лимфоцитов красного костного мозга под влиянием его стромальных клеток и некоторых цитокинов – интерлейкинов-3, -4, -6 и -7 дифференцируются в предшественники антителосекретирующих клеток – В-лимфоциты. Ежедневно в костном мозге созревает примерно  $5 \cdot 10^7$  В-лимфоцитов, которые мигрируют через лимфу и кровь в периферические органы иммунной системы. Из них около 85% являются короткоживущими (не более 10 сут.), 14% - жизнеспособны в течение 4 – 6 нед. и только около 1% - живут на протяжении многих лет или десятилетий. Их именуют В-клетками иммунной памяти. Эта субпопуляция В-лимфоцитов, в отличие от остальных, характеризуется способностью немедленно отвечать на чужеродные антигены формированием гуморального иммунитета.

Другая часть созревающих в красном костном мозге лимфоцитов не приобретает здесь маркеров иммунокомпетентности. Они мигрируют в вилочковую железу, где дифференцируются в Т-лимфоциты.

Некоторые из созревающих в костном мозге лимфоидных клеток дифференцируются в естественные (натуральные) киллеры – ЕК (НК).

Вилочковая железа (тимус) – парный лимфоэпителиальный орган, расположенный в области переднего средостения и имеющий наибольшую массу в период достижения полового созревания (30 – 40 грамм). В последующем железа постепенно уменьшается. Каждая доля тимуса разделена соединительно-тканными перемычками на дольки. В каждой из них различают корковый (наружный) и мозговой (внутренний) слои. Корковый слой дольки заселен поступающими из красного костного мозга лимфоцитами, отличающимися высокой способностью к митозу, называемыми тимоцитами. Тимоциты постепенно мигрируют в мозговой слой железы. Основу мозгового слоя составляют эпителиальные клетки, значительная часть которых располагаясь в виде концентрических колец, образует так называемые тельца Гассала. Эпителиальные клетки секретируют ряд гормонов – тимозины, тимопоэтин, которые вместе с продуцируемыми стромальными клетками железы цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО, GSF<sub>s</sub>, TGF<sub>β</sub>, ИФН<sub>γ</sub>) участвуют в дифференцировке тимоцитов в Т-лимфоциты. Значительная часть тимоцитов погибает и только 2 – 5% клеток достигают зрелости. Ежедневно в кровь поступает  $1 \cdot 10^6$  Т-лимфоцитов, которые заселяют периферические лимфоидные органы.

Периферические органы иммунной системы представлены лимфатическими узлами, селезенкой, лимфоидными клетками слизистой оболочки кожи, лимфоидных образований глоточного кольца, нейровых бляшек, а также циркулирующими в крови, лимфе и других тканях, лимфоцитами.

Лимфатические узлы В организме человека имеется около 1000 лимфатических узлов размером от 1 мм до 2 – 3 см. В них различают корковый (наружный) и мозговой (внутренний) слои и паракортикальную зону. В первом из них содержатся скопления зрелых, находящихся в состоянии покоя В-лимфоцитов (первичные фолликулы). При контакте с чужеродными антигенами они дифференцируются в антителопродуцирующие (плазматические) клетки и частично в В-клетки памяти. Межфолликулярное пространство кортикального слоя, а также примыкающая к мозговому слою паракортикальная зона лимфоузлов заселены Т-лимфоцитами. Среди них CD4 клетки преобладают над CD8. Здесь же в большом количестве находятся антиген представляющие дендритные клетки. В мозговом слое лимфоузлов имеются Т- и В-лимфоциты, а также большое количество макрофагов и дендритных клеток.

Иммунокомпетентные клетки лимфоузлов участвуют в формировании иммунитета в ответ на попадающие в лимфу антигены.

Селезенка. Она имеет сходное с лимфоузлами строение. Ее Т- и В-лимфоциты формируют иммунитет на циркулирующие в крови антигены.

Иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки, лимфоидного кольца глотки и т.п. обеспечивают формирование преимущественно гуморального иммунитета. Секретируемые ими на поверхность покрова антитела относятся в основном к IgA и несут местную защиту организма от инфекций.

Неспецифические факторы защиты организма, участвующие в формировании и реализации реакций иммунитета

В числе неспецифических факторов защиты (эпителиальный покров и нормальная микрофлора кожи и слизистой, секреты биологических жидкостей, лизоцим, В-лизины, трансферрин и т.д.) имеются и такие, которые также участвуют в формировании и реализации реакций иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, естественные киллеры, комплемент интерфероны и другие).

Мононуклеарные фагоциты представлены в организме моноцитами крови и тканевыми макрофагами. Они обеспечивают неспецифическую защиту организма посредством фагоцитоза чужеродных веществ, а также участвуют в формировании и регуляции иммунитета. Образующиеся в них в результате протеолиза микробов пептидные фрагменты антигенов сосредотачиваются на мембране клеток в доступной для распознавания Т-лимфоцитами форме.

Наряду с этим, макрофаги продуцируют цитокины (ИЛ-1), активирующие Т-лимфоциты, а также участвуют в эффекторных реакциях иммунитета. Это достигается несколькими механизмами. Под влиянием лимфоцитарных цитокинов макрофаги мигрируют в очаги воспаления. Под воздействием продуцируемого Т-лимфоцитами  $\gamma$ -интерферона они резко повышают микробоцидные и цитотоксические свойства кроме того, участвуют в эффекторной фазе гуморального ответа (усиленно поглощают и переваривают меченные антителами и комплементом микробы). Макрофаги продуцируют целый ряд провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ ), противовоспалительных (ИЛ-10, TGF $\beta$  и других) изотоксинов, а также регуляторов роста фибробластов и других клеток.

Дендритные клетки. В функциональном отношении сходные с макрофагами клетки костномозгового происхождения, называемые дендритными. Они расселены в эпидермисе слизистой (клетки Лангерганса), а также интерстициальной ткани внутренних органов. Дендритные клетки первыми мигрируют в очаги воспаления, фагоцитируют микробов и активно представляют их антигены лимфоцитам. Наряду с этим, дендритные

клетки секретируют биологически активные вещества, обладающие способностью активизировать функциональное состояние Т-лимфоцитов. В свою очередь, дифференцировка дендритных клеток находится под контролем интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-4),  $\gamma$ -интерферона и фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

Естественные киллеры. Это крупных размеров с зернистой цитоплазмой лимфоидные клетки, не имеющие характерных для Т- и В-лимфоцитов маркеров. Они способны убивать некоторые виды опухолевых клеток, подавлять размножение вирусов, участвовать в клеточно-опосредованных иммунных реакциях, связанных с их способностью лизировать инфицированные клетки, осуществлять антителозависимой цитотоксический эффект, а также продуцировать отдельные виды цитокинов – ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , ФНО $\gamma$ , GV-CSF, TGF $\beta$ 1 и др. Продуцируемый моноцитами, макрофагами, гранулоцитами, дендритными клетками и В-лимфоцитами ИЛ12 стимулирует пролиферацию ЕК, их цитолитическую активность, а вместе с ИЛ-2 (продуценты Т-лимфоциты и моноциты) и ФНО $\alpha$  (синтезируют моноциты, макрофаги, гранулоциты, лимфоциты и др.) усиливает продукцию ими  $\gamma$ -интерферона. Антагонистом ИЛ-12 в отношении влияния его на ЕК выступает в организме ИЛ-10, секретируемый макрофагами, Т- и В-лимфоцитами.

Гранулоциты. Они также способны участвовать в реализации иммунных реакций. Под влиянием макрофагальных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8) и G5a-комплемента они весьма быстро мигрируют в очаги инфекции, осуществляют фагоцитоз и переваривание микробов. Последняя их функция стимулируется ИФН- $\gamma$ , ФИО, а также специфическими антителами. Эозинофилы и базофилы, кроме отмеченного, являются клетками-эффекторами иммуноглобулин Е-опосредованных (аллергических) реакций иммунитета.

Цитокины. Это вещества, продуцируемые популяциями Т- и В-лимфоцитов, макрофагами, гранулоцитами, естественными киллерами, клетками печени и некоторыми другими структурами, участвующие в регуляции функционирования иммунной системы (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли, ростковые факторы и др.).

Одни из них являются факторами, обеспечивающими дифференцировку иммунокомпетентных клеток (G-CSF, MCSF, GM-CSF, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, TGF $\beta$ ). Другие являются провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИИИИИЛ-8, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ , ИФН $\alpha$ , ИФ $\gamma$  и MIF) его стадиях. Третьи оказывают противоположное (противовоспалительное) действие (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и TGF $\beta$ ). Четвертые – выступают регуляторами гуморального и клеточного иммунного ответа (ИЛ-1 – ИЛ-10; ИЛ-12 – ИЛ-15; ИФ $\gamma$  и TGF $\beta$ ). Пятые – наряду с другими функциями, оказывают противовирусное и цитотоксическое действие (ИФН $\alpha$ , ИФН $\beta$ , ИФН $\gamma$  и ФНО и др.).

Интерфероны. Это низкомолекулярные белки, продуцируемые клетками организма и относящиеся к протеинам и гликопротеинам ( $\alpha$ -интерферон синтезируют макрофаги и лейкоциты,  $\beta$ -интерферон – фибробласты и эпителиоидные клетки и  $\gamma$ -интерферон – Т-лимфоциты и естественные киллеры – при участии макрофагов, моноцитов и дендритных клеток).

Первые два вещества обладают преимущественно противовирусным, третий - в основном – иммуномодулирующим эффектом.  $\gamma$ -интерферон активирует микробоцидные и цитотоксические свойства макрофагов, продукцию ими провоспалительных цитокинов, усиливает представление антигенов Т-лимфоцитам, повышает цитотоксические свойства популяции эффекторных клеток и контролирует процесс переключения синтеза плазматическими клетками различных классов иммуноглобулинов.

Комплемент. Представляет собою систему термолabile ферментов крови, синтезируемых макрофагами, относящихся к  $\alpha$  и  $\beta$ -глобулинам (в основном – к  $\beta$ -глобулинам), которые под воздействием некоторых микробных антигенов и иммунных

комплексов активируются и приобретают способность разрушать микробы, а также усиливать хемотаксис и переваривающие свойства фагоцитарных клеток.

## ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ

Зрелые Т-лимфоциты имеют на мембране один из поверхностных маркеров – CD4 или CD8. CD4 – содержащие клетки выступают регуляторами иммунного ответа (Т-хелперы), а CD8 – эффекторами клеточного иммунитета.

Формирование иммунитета начинается с распознавания CD4-лимфоцитами представленных на мембране макрофагов или дендритных клеток пептидных фрагментов микробных антигенов и последующей их дифференцировки в Th1 или Th-2 клетки. Направление этого процесса в значительной мере определяется влиянием тех или иных цитокинов, секретируемых в ходе инфекционного процесса под влиянием микробных и других антигенов.

Воздействие на CD4 клетки интерлейкина-12 (его продуценты на данном этапе в основном – макрофаги и ЕК) и  $\gamma$ -интерферона (секретируют, преимущественно ЕК) способствует превращению их в субпопуляцию Th1- клеток, способных продуцировать ИЛ-2, интерферон- $\alpha$  и фактор некроза опухоли  $\gamma$ , а также активировать макрофаги и стимулировать формирование клеточного иммунитета CD8 - лимфоцитами. Активированные таким путем макрофаги способны эффективно разрушить фагоцитированных микробов.

Совершающиеся при участии Th-1-лимфоцитов взаимодействие CD8-клеток с находящимися на мембране макрофагов и дендритных клеток пептидными фрагментами антигенов стимулирует дифференцировку их в эффекторы иммунных реакций клеточного типа. Последние реализуют их с помощью цитолитических ферментов, способных разрушать инфицированные микробами клетки.

Некоторая часть CD8-лимфоцитов в этих условиях трансформируется в долгоживущие клетки иммунной памяти, способные обеспечивать быстрое формирование напряженного иммунитета при повторном контакте с данным антигеном. Интерлейкин-4 (его продуценты – тучные клетки и базофилы) способствует дифференцировке CD4-лимфоцитов в субпопуляцию Th2-клеток, которые секретируют ИИЛ-4, ИИЛ-5, ИЛ-6, ФНО и осуществляют запуск гуморального звена иммунитета. Между упомянутыми группами медиаторов запуска клеточного или гуморального иммунного ответа действуют антагонистические отношения.

В-лимфоциты содержат на своей мембране антигенраспознающие иммуноглобулиновой природы рецепторы, информирующие их о контакте с соответствующими антигенами. Однако полноценная активация этих клеток происходит лишь при получении второго сигнала от Т-лимфоцитов-хелперов (Th2) и воздействия интерлейкина-4. Дальше под влиянием интерлейкина-5 они пролиферируют, а затем при участии интерлейкина-6 – превращаются в продуценты антител (плазматические клетки).

Антитела - это гаммаглобулины, способные соединяться с гомологичными антигенами, вызывать лизис микробов, фиксировать комплемент, проникать через физиологические барьеры. Согласно международной классификации антитела называют иммуноглобулинами и обозначают символом Ig. В зависимости от физико-химических и биологических свойств различают 5 видов иммуноглобулинов – IgA, IgM, IgG, IgD и IgE.

IgA – участвуют в реализации иммунных реакций в основном на поверхности слизистой оболочки. Поэтому им принадлежит важная роль в защите организма от микробов, которые проникают в него через слизистые оболочки.

IgM относятся к макроглобулинам. Они синтезируются раньше других классов антител. Обычно для разрушения одной микробной клетки достаточно одной молекулы IgM. Подобного эффекта можно достигнуть и с помощью IgG. Но в этом должно участвовать не менее двух и больше молекул антител.

IgG являются преимущественно антитоксинами и антибактериальными веществами и составляют основную часть циркулирующих в крови антител.

IgD выполняют функцию антигенраспознающих рецепторов В-лимфоцитов.

IgE (син. реагины, цитофильные антитела). С ними связана реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ). IgE обладают сродством к тучным клеткам организма. Адсорбируясь на них, эти антитела, как правило, не циркулируют в крови или же находятся в ней в весьма незначительном количестве. В таком случае при проникновении в организм антигенов, к которым уже имеются антитела, относящиеся к IgE, иммунная реакция с их участием протекает не в крови, а на поверхности тучных клеток и приводит к их разрушению. Высвобождающиеся при этом в большом количестве гистамин, серотонин, брадикинин и другие биологические вещества, которыми богаты тучные клетки, обуславливают картину реакции немедленного типа, классическим проявлением которой является анафилактический шок.

Иммуноглобулины синтезируются не только при инфекционных заболеваниях. Они продуцируются непрерывно у здоровых людей. В результате в их организме имеется определенный уровень различных видов антител, практически против всех микробных антигенов, в том числе и против тех возбудителей, с которыми они никогда не встречались. Это объясняется тем, что способность организма к синтезу антител выработалась у людей в процессе эволюционного развития и является генетически обусловленной. Эти антитела (иммуноглобулины) носят название нормальных. Нормальные антитела играют определенную роль в защите организма от инфекции в момент внедрения возбудителей в организм, а также в начальный период болезни (т.е. тогда, когда иммунитет на инфекцию еще не успел сформироваться). Обычно формирование инфекционного иммунитета начинается не раньше 4-го дня с момента заболевания и достигает максимальной выраженности на 14 сутки и позже.

При инфекционном процессе в организме людей активируется менее 0,1% иммунокомпетентных клеток. Это связано с тем, что пул лимфоидных клеток состоит из множества их клонов, каждый из которых способен реагировать только строго на определенный антиген.

Характер формирования иммунитета в значительной мере зависит от биологических свойств и дозы проникающих в организм антигенов – с одной стороны, количества и функционального состояния макрофагов Т- и В-лимфоцитов – с другой. Одни антигены индуцируют развитие сильного иммунитета, другие слабого. Некоторые из них стимулируют преимущественно гуморальные, другие – клеточные звенья иммунной системы, а третьи – в одинаковой мере те и другие.

Реакция иммунной системы на микробные антигены может быть средней, сниженной или повышенной. Существует также вариант, когда иммунная система не реагирует на какой-либо из микробных антигенов. Такое явление носит название иммунной ареактивности (толерантности). Толерантность может быть полной или частичной, генетически обусловленной или приобретенной. Примером генетически обусловленной иммунной толерантности является отсутствие иммунного ответа у людей на антигены собственного организма. Приобретенная толерантность может развиваться в эмбриональном или в постнатальном периодах жизни. В первом случае она, как правило, связана с контактированием иммунной системы организма с определенными антигенами (микроорганизмами) в указанный период. Во втором – она вызывается воздействием



чрезмерно больших доз антигенов (микроорганизмов), примерно в 10 – 20 раз больших, чем тех, которые обуславливают формирование иммунных реакций. Толерантность, приобретенная в эмбриональном периоде жизни, является стойкой. Развившаяся же в постнатальном периоде – сохраняется кратковременно (в течение 2 – 3 мес.). Однако она может продлеваться повторным воздействием первоначально действовавших антигенов. Большое значение при инфекционных заболеваниях имеет и частичная толерантность (гипореактивность), которая чаще всего является приобретенной и обусловлена влиянием на организм медикаментов, обладающих в той или иной мере иммунодепрессивным действием (цитостатики – имуран, 6-меркаптопурин, аметоптерин, циклофосфамид, кортикостероиды, антибиотики группы хлорамфеникола, пурамицина, актиноминов С и D, макролидов, антилимфоцитарная сыворотка), нарушениями питания (больше всего – голодание), гипоксией, авитаминозом, воздействием на организм всех видов стресса, лучистой энергии, сопутствующих соматических и других болезней, алкоголизма, а также вирусов (возбудителей гриппа, парагриппа, кори, аденовирусных заболеваний, простого герпеса и др.) и прочих возбудителей инфекционных заболеваний.

При ненарушенной реакции иммунной системы большинство инфекционных болезней имеют циклическое течение, при сниженной – тяжелое, затяжное, рецидивирующее, а при повышенной – легкое или субклиническое. При полной иммунной толерантности к антигенам возбудителей болезней бактериальные инфекции как правило имеют септическое течение. Определенное исключение в этом отношении имеет вирусный гепатит В. Его возбудители обладают крайне низким поражающим организм потенциалом. Развивающийся при гепатите В патологический процесс обусловлен в основном реакциями на антигены вирусов заболевания. В результате, при сниженной иммунореактивности заболевание протекает в легкой форме с частым формированием хронической. При сильном иммунном ответе людей, инфицированных не обладающими способностью к обширному распространению в гепатоцитах вирусами, инфекционный процесс может закончиться очень быстро без развития его манифестных проявлений. В случаях, сопровождающихся обширным инфицированием клеток печени иммунные реакции вызывают массивное разрушение их с развитием острой печеночной недостаточности.

## ПРИНЦИПЫ ИММУНОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Иммунотерапия – это лечебные мероприятия, направленные на подавление инфекционного процесса или на обеспечение благоприятного его течения с помощью целенаправленного повышения (в отдельных случаях – понижения) иммунитета.

Обычно лабораторными признаками недостаточности иммунной системы являются понижение количества иммунокомпетентных (лимфоидных) и макрофагальных клеток в периферической крови, а также нарушение их функционального состояния (реактивности).

Однако, наблюдаемые при острых инфекционных заболеваниях изменения (уменьшение количества в венозной крови и др.) иммунокомпетентных клеток в значительной мере связаны с перераспределением их в организме и другими обстоятельствами (действием цитокинов, офезинов, интегринов и т.д.). Поэтому в большинстве случаев они не являются показателями иммунодефицитного состояния. В этих условиях критериями для диагностики иммунодефицита и применения иммунотерапии (в т.ч. определения ее вида) чаще всего служат клинические показатели.

О возможности у больного иммунодефицитного состояния, сформировавшегося в преморбидный период, свидетельствуют значительный упадок питания (потеря массы тела до 10 кг и больше), гипо- и авитаминозы, воздействие на организм сильных или часто повторяющихся стрессовых ситуаций, всех видов лучистой энергии, гипоксии, острые инфекции (грипп, корь, протозойные и глистные инвазии и др.) и хронические (диабет, язвенная болезнь, неспецифические воспалительные заболевания легких, алкоголизм и т.д.) болезни, а также длительное применение повышенных доз препаратов с иммунодепрессивными свойствами (глюкокортикоидов, цитостатиков, антибиотиков – левомицетин, тетрациклин и др.).

Клиническими критериями иммунодефицитного состояния при подавляющем большинстве инфекционных болезней служат тяжелое или крайне тяжелое, септическое, осложненное, затяжное, рецидивирующее или хроническое течение патологического процесса. Только при вирусном гепатите В легкое течение инфекционного процесса связано со слабым иммунным ответом организма на антигены возбудителей. Оно является причиной частого развития хронической формы болезни. Напротив, тяжелое (фульминантное) течение гепатита В, наряду с другими факторами, обусловлено гипериммунной реакцией организма на антигены вирусов, обусловивших обширное инфицирование гепатоцитов.

Абсолютные показания для иммунотерапии имеются при всех экзотоксических инфекционных заболеваниях (дифтерия, ботулизм, столбняк и др.), сопровождающихся быстрым поражением жизненно важных органов и систем макроорганизма, а также при других болезнях, сопровождающихся тяжелым и крайне тяжелом течением инфекционного процесса. Иммунотерапия также показана при нозологических формах болезней, антигены возбудителей которых обладают сравнительно низкими иммуногенными свойствами (брюшной тиф, паратиф А и В, дизентерия, туляремия).

Применяемые в современных условиях методы иммунотерапии делятся на специфические и неспецифические, активные и пассивные.

Специфические методы предусматривают повышение или ослабление иммунитета к антигенам конкретных возбудителей заболеваний, а неспецифические – обеспечивают этот эффект посредством изменения общей реактивности иммунной системы с помощью неспецифических веществ.

Активные методы обеспечивают повышение иммунитета путем дополнительного антигенного воздействия на иммунную систему, пассивные – с помощью введения во внутреннюю среду макроорганизма недостающих клеточных или гуморальных ее факторов.

Специфические методы активной иммунотерапии предусматривают применение вакцин, а неспецифические – неспецифических бактериальных липополисахаридов, дрожжевых полисахаридов.

Специфические методы пассивной иммунотерапии основаны на использовании в лечебных целях свежей или криоконсервированной иммунной плазмы, иммунных сывороток или их биологически активных в этом отношении фракций (глипопротеидов) – иммуноглобулинов, а неспецифические – полноценных лимфоидных клеток (с помощью трансфузий свежей одноклеточной донорской крови или ее лимфоцитарного концентрата).

Вариантом неспецифической иммунотерапии является иммунокоррекция (иммуномодуляция), предусматривающая изменение иммунитета посредством влияния на механизмы его регуляции.

Чаще всего инфекционные больные нуждаются в иммунотерапии в остром периоде инфекционного процесса. В первую очередь это касается всех случаев экзотоксических, а также других инфекционных заболеваний с тяжелым, крайне тяжелым, осложненным или септическим характером их течения. Иммунодефицитное состояние организма в этих случаях, наряду с возможными преморбидными факторами, обусловлено массивной микробной антигемией. Соответственно, проводимое лечение должно обеспечивать устранение ее. Самым эффективным способом достижения подобного эффекта в данный период инфекционного процесса является применение специфической пассивной иммунотерапии – специфических антител (иммунной плазмы, иммунной сыворотки или иммуноглобулинов).

Наряду с приведенным, формированию иммунитета в острый период инфекционных заболеваний в определенной мере способствуют патогенетические мероприятия, устраняющие микробную антигемию (токсемию), гипоксию, нарушения микроциркуляции, гипо- и авитаминоз (средства неспецифической дезинтоксикации организма, восстанавливающие микроциркуляцию, белковый электролитный и витаминный баланс, насыщающие кровь кислородом и т.д.), а также нормализующие метаболическую активность иммунокомпетентных и других клеток, участвующих в формировании и реализации иммунных реакций (метилурацил, нуклеинат натрия, лейкоген и др.).

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПАССИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Применяемые с лечебной целью специфические антитела выпускаются промышленностью в виде иммунных сывороток или активных в иммунном отношении фракций – иммуноглобулинов. Их готовят из крови людей (гомогенные) или животных (гетерогенные). Гомогенные иммунные препараты обладают определенным преимуществом перед гетерогенными в связи со сравнительно большой продолжительностью (до 1 – 2 мес.) их циркуляции в организме и отсутствием у них побочных эффектов. Сыворотки и иммуноглобулины, изготовленные из крови животных, циркулируют в организме сравнительно недолго (1 – 2 нед.) и способны вызывать побочные реакции. Их можно применять только после проверки чувствительности организма больного с помощью внутрикожной пробы с разведенными препаратами. Сыворотку назначают при отрицательной пробе после предварительной десенсибилизации организма, осуществляемой путем последовательного подкожного (с интервалом в 30 – 60 мин) введения небольших порций этого вещества. Затем внутримышечно применяется вся доза лечебной сыворотки. При отдельных (тяжелых) формах экзотоксических инфекций (распространенная и токсическая дифтерия зева) 1/2 - 1/3 часть препарата следует применять внутривенно.

При положительной пробе на чувствительность к чужеродному белку гетерогенные препараты вводятся под наркозом или под прикрытием больших доз глюкокортикоидов.

Введение гетерологичных сывороток во всех случаях проводят после постановки больного капельницы (на фоне капельного введения кристаллоидных растворов). Эта процедура позволяет немедленно начинать оказывать неотложную помощь в случае развития неотложных состояний, связанных с применением чужеродного белка.

Эффективность иммунных сывороток (иммуноглобулинов) в значительной мере определяется оптимальной их дозой и своевременностью применения. Доза препарата должна соответствовать клинической форме инфекционного процесса и быть способной нейтрализовать не только циркулирующие в данный момент в организме антигены возбудителей заболевания, но и те, которые могут появиться в нем в промежутки времени между введениями препарата. Антимикробный и клинический эффект иммунных сывороток (иммуноглобулинов) тем выше, чем раньше они применяются. Назначение их после 4 – 5-го дня болезни редко дает выраженный положительный результат.

В настоящее время микробиологическая промышленность России и других стран производит иммунные сыворотки и иммуноглобулины для лечения больных многими инфекционными заболеваниями. Это предусмотрено в отношении возбудителей тех болезней, в патогенезе которых первостепенное значение играют экзотоксины (дифтерия, ботулизм, столбняк и др.), а также ряда опасных для здоровья людей болезней – стафилококковой инфекции, сибирской язвы, лептоспироза, гриппа, бешенства, клещевого энцефалита.

Дифтерия. Для лечения больных дифтерией в нашей стране выпускается очищенная и концентрированная методом «Диаферм-3» противодифтерийная сыворотка.

В ряде стран Европы и в США для этих целей производится также человеческий противодифтерийный гамма-глобулин.

Гетерогенную сыворотку получают из крови гипериммунизированных дифтерийным анатоксином лошадей. Ее лечебная доза и методика введения определяются клинической формой заболевания (см. главу «Дифтерия»).

Ботулизм. основным препаратом иммунотерапии больных ботулизмом является противоботулиническая лошадиная очищенная и концентрированная сыворотка типов А, В, С, Е и F. Для людей, имеющих аллергию к чужеродному белку (положительная проба на внутрикожное введение раствора сыворотки), может быть использован поливалентный противоботулинический гамма-глобулин отечественного производства, приготовленный из крови доноров, иммунизированных ботулоанатоксинами типов А, В и Е. В 1-й ампуле содержится одна лечебная доза препарата. Противоботулиническая сыворотка выпускается в виде комплектов моновалентных (в упаковке находится по одной ампуле сыворотки каждого типа) или поливалентных. В ампуле с моновалентной сывороткой содержится одна лечебная доза антитоксических тел соответствующего типа (для типа А – 10 000 МЕ, типа В – 5000 МЕ, типа С – 10 000 МЕ, типа Е – 10 000 МЕ, типа F – 300 МЕ). В каждой ампуле с поливалентной сывороткой находится то же количество антител против всех пяти или трех типов ботулотоксина (в последнем случае антитоксины типов С и F, в связи с ограниченной потребностью в них, обычно в комплект не включаются).

Лечение больных ботулизмом, когда неизвестен тип токсина, вызвавшего заболевание, начинается с применения поливалентного препарата или смеси моновалентных сывороток. Их вводят внутривенно. При затруднениях внутривенного применения сыворотки ее назначают внутримышечно. Обычно вводят 1 – 1,5 лечебной дозы препарата. При тяжелом течении заболевания применяют 2 – 4 дозы препарата. Повторное введение осуществляется внутримышечно. Если в ранние сроки заболевания установлен тип возбудителя ботулизма, лечение больных осуществляют моновалентной сывороткой.

Продолжительность курса серотерапии определяется клинической формой заболевания и динамикой исчезновения неврологических, сердечно-сосудистых и других нарушений. При легкой форме патологического процесса она, как правило, не превышает 2 сут. а при тяжелой 4 – 5 суток.

Столбняк. Для лечения больных столбняком предназначена противостолбнячная очищенная и концентрированная лошадиная сыворотка, а также человеческий противостолбнячный гамма-глобулин.

Сыворотку получают из крови лошадей, иммунизированных столбнячным анатоксином. Ее применяют больным столбняком внутримышечно по 100 – 200 тыс. МЕ (в зависимости от тяжести состояния больного). Одновременно с этим 5 – 10 тыс. МЕ препарата вводят в ткани, окружающие рану.

При аллергии организма больного к чужеродному белку целесообразно вместо сыворотки применять специфический гамма-глобулин, приготовленный из крови доноров, иммунизированных столбнячным анатоксином. Препарат назначается с лечебной целью однократно в дозе 6 – 12 мл внутримышечно.

Стафилококковая инфекция. При стафилококковой инфекции (стафилококковом сепсисе, тяжелой стафилококковой пневмонии и др.) основным эффективным средством лечения больных являются препараты, содержащие специфические антитела – противостафилококковый иммуноглобулин, противостафилококковая плазма, а также производимый в некоторых странах ближнего зарубежья (Грузия) гетерогенный иммуноглобулин.

Противостафилококковый иммуноглобулин готовят из крови доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином. Препарат выпускают в ампулах по 3 – 5 мл, в которых содержится 100 МЕ специфических антител. Разовая (она же суточная) доза противостафилококкового иммуноглобулина при остром стафилококковом сепсисе должна составлять 10 МЕ/кг массы тела (следовательно, для больного массой 70 кг она равна количеству препарата, содержащемуся в 7 ампулах). Курс лечения при стафилококковом сепсисе должен продолжаться 8 – 10 сут., при стафилококковой пневмонии - 3 – 5 сут., при стафилококковом остеомиелите 5 – 8 сут. и более. В связи с вязкой консистенцией противостафилококкового иммуноглобулина следует его набирать и вводить с помощью толстой иглы.

Противостафилококковая плазма является жидкой частью крови людей, иммунизированных стафилококковым анатоксином. Содержащийся в ней антитоксин (антитела) оказывает выраженный терапевтический эффект при заболеваниях стафилококковой этиологии – сепсисе, пневмонии, остеомиелите, перитоните, а также при локализованных гнойных процессах. В 1 мл плазмы содержится не менее 6 МЕ антитоксина.

Противостафилококковая плазма выпускается в замороженном состоянии (в стерильных пластиковых мешках емкостью от 10 до 250 мл) и в высушенном виде (в герметических стеклянных флаконах объемом 250 мл для внутривенного введения и во флаконах по 10 мл – для местного применения). Леофилизированная плазма содержит денатурированные и агрегированные молекулы антител. Поэтому она менее эффективна, чем нативная и криоконсервированная, а также дает пирогенный эффект. Противостафилококковая плазма, как правило, применяется внутривенно. При остром стафилококковом сепсисе ее назначают по 200 мл один раз в 2 дня. При тяжелом течении заболевания кратность применения препарата увеличивают до 1 – 2 раз в сутки.

Противостафилококковый гетерогенный иммуноглобулин получают из крови лошадей, иммунизированных стафилококковым анатоксином. В 1 мл препарата содержится 800 МЕ антитоксина. При остром стафилококковом сепсисе назначают по 1 – 2 мл/сут иммуноглобулина. Однако он обладает очень высокой реактогенностью и в 1/5 части случаев дает побочные реакции (в основном сывороточную болезнь).

Сибирская язва. Для иммунотерапии больных сибирской язвой предназначен противосибирезвенный глобулин. Его получают из сывороток крови иммунизированных лошадей. Препарат выпускается в герметических флаконах по 20 мл и предназначается для внутримышечного введения. Его лечебная доза определяется тяжестью состояния больного и составляет 20 – 80 мл/сут. При тяжелой форме заболевания дозу

иммуноглобулина увеличивают в 3 – 5 раз. Больным, у которых обнаруживается аллергия к чужеродному белку, препарат вводится по жизненным показаниям. Эту процедуру осуществляют под наблюдением врача на фоне применения больших доз глюкокортикоидов с соблюдением ряда предосторожностей. Последовательно с интервалом в 15 – 20 мин вводят подкожно 0,5, 2,0 и 5 мл разведенного в 100 раз глобулина. При отсутствии реакции организма на раствор препарата через 20 мин вводят подкожно 0,1 мл не разведенного вещества, а через 30 мин – всю его лечебную дозу (внутримышечно). В случаях появления реакции организма на небольшие дозы глобулина его применяют под наркозом.

Лептоспироз. Препаратом иммунотерапии больных лептоспирозом является противолептоспирозный гамма-глобулин. Его получают из крови гипериммунизированных волов. Препарат содержит антитела против антигенов пяти наиболее распространенных возбудителей заболевания -L.grippotyphosa, romona, icterohaemorrhagie, canicola, tarasovi. Его применяют после проверки чувствительности организма больного к чужеродному белку. При отрицательной внутрикожной пробе на разведенный в 100 раз гамма-глобулин, его назначают после предварительной десенсибилизации организма путем последовательного подкожного (с интервалом в 20 – 30 мин) введения различных доз препарата. Лечебную дозу лекарственного вещества применяют внутримышечно: в 1-е сутки – 10 – 15 мл, во 2 и 3-е – по 5 – 10 мл.

Грипп. Для лечения больных гриппом используется противогриппозный гамма-глобулин. Его получают из крови доноров, иммунизированных живой вакциной вирусов гриппа А и В. Доза препарата определяется клинической формой заболевания и составляет 6 – 12 мл. При отсутствии выраженного эффекта его назначают через каждые 6 часов в течение 1 – 2 сут.

Клещевой энцефалит. При этом заболевании используется противоэнцефалитный гамма-глобулин, изготовленный из крови лошадей, иммунизированных вирусом клещевого энцефалита, или иммуноглобулин из крови иммунизированных людей. Первый из них представляет собой чужеродный белок и способен вызывать побочные реакции. В связи с этим его применяют редко, в соответствии с общепринятыми правилами использования гетерологичных лекарственных веществ белковой природы. Предварительно проверяют чувствительность организма к чужеродному белку с помощью внутрикожной пробы. При наличии аллергии к препарату его вводят внутримышечно после предварительной десенсибилизации организма с помощью дробного (с интервалом в 20 – 30 мин) подкожного введения разведенной (в 100 раз) сыворотки (по 0,5 2,0 и 5 мл). В случаях, когда в ходе десенсибилизации появляется реакция на одну из доз введенного препарата, его применяют под наркозом или же вместо гетерологичного иммуноглобулина применяют человеческий. В случаях использования гетерологичного лекарственного вещества одновременно осуществляют мероприятия по профилактике сывороточной болезни (за 15 – 20 мин до введения иммуноглобулина больному и в последующие 7 сут. применяют антигистаминные средства, хлорид кальция, глюкокортикоиды). Доза иммуноглобулинов против клещевого энцефалита определяется клинической формой заболевания (6 мл/сут – при легкой, 12 мл – при среднетяжелой и 24 мл – при тяжелой).

Полиомиелит. Паротит. Для предупреждения осложненного течения этих заболеваний в ранние сроки манифестирования инфекционного процесса применяют нормальный человеческий иммуноглобулин (20 мл внутримышечно). Препарат производится из плацентарной, абортной и венозной крови людей.

Осложнения при применении иммунных сывороток. Гамма-глобулины из крови человека отличаются ареактогенностью. Только у отдельных людей, обладающих чрезвычайно высокой чувствительностью, они могут вызывать кратковременное повышение температуры тела. Иногда возникает реакция на повторное введение этих

препаратов: через 1 – 3 дня после применения сыворотки развивается зудящая уртикарная сыпь.

Побочные реакции наблюдаются преимущественно при использовании иммунных сывороток и гамма-глобулинов, изготовленных из крови иммунизированных животных. Они обусловлены в основном формированием в организме больных иммунных реакций к антигенам чужеродного белка и проявляются анафилактическим шоком или сывороточной болезнью.

Анафилактический шок связан со способностью антигенов белков животных индуцировать синтез IgE. В этих случаях через несколько секунд-минут после введения препарата (противодифтерийной, противоботулинической и других сывороток, противолептоспирозного и других гамма-глобулинов из крови животных) он вызывает иммунную реакцию, сопровождающуюся внезапным развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, способной вызвать гибель больного.

Наряду с отмеченным, гетерологичные сыворотки обуславливают выработку в организме больных противосывороточных антител классов IgA, IgM, IgG. Последние способны взаимодействовать с молекулами применяемого чужеродного белка, образовывать иммунные комплексы антиген-антитело. Особенно много их образуется при продолжительном введении иммунных сывороток. В этих случаях происходит поражение иммунными комплексами капилляров, лимфатических сосудов, синовиальных оболочек, а также тканей внутренних органов. Клинический синдромокомплекс этого состояния называется сывороточной болезнью.

Сывороточная болезнь развивается через 7 – 12 сут. с момента начала серотерапии и характеризуется лихорадкой, полиаденитом, уртикарной, эритематозной или другого характера сопровождающейся зудом экзантемой, артралгическим, невралгическим, гепатолиенальным синдромами, тахикардией, лейкопенией, относительным лимфоцитозом, тромбоцитопенией, повышением СОЭ и другими изменениями.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПАССИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Она используется, в основном, в острый период инфекционных заболеваний, в отношении возбудителей которых не разработаны или по каким-либо причинам отсутствуют иммунные сыворотки (иммуноглобулины) – при тяжелой форме брюшного тифа, дизентерии и других болезнях бактериальной этиологии. Наиболее доступным, сравнительно легко выполнимым и эффективным способом неспецифической пассивной иммунотерапии являются трансфузии свежей одноклассовой донорской крови (по 100 – 150 – 200 мл/сут) содержащей не только иммуноглобулины против антигенов различных инфекций, но и полноценные в функциональном отношении иммунокомпетентные клетки. Однако наличие при этом определенной вероятности инфицирования больных вирусами возбудителей гепатитов В, С, иммунодефицита человека и другими делает целесообразным использовать этот метод лечения только по жизненным показаниям с выполнением всех предосторожностей по предупреждению передачи упомянутых инфекций.

В качестве неспецифической пассивной иммунотерапии может использоваться и применение нативной плазмы крови (свежей или криоконсервированной), в составе которой имеется широкий спектр иммуноглобулинов, а также белки, способные неспецифическим путем адсорбировать микробные антигены (альбумин и др.) и таким образом устранять их иммунодепрессивный эффект.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Основана на применении препаратов из антигенов возбудителей заболевания (вакцин). Применение активной иммунотерапии в острый период инфекционного

заболевания противопоказано, так как она способна увеличивать уровень антигенемии, а соответственно усиливать иммунодепрессивный эффект, обусловленный инфекционным процессом, и способствовать неблагоприятному его течению. Вакцины, как правило, следует назначать в период ремиссии болезней с целью обеспечить формирование полноценного иммунитета, способного предупредить развитие их рецидивов, а также – при затяжном и хроническом течении болезней (с незначительно выраженными клиническими проявлениями инфекционного процесса) с целью увеличить специфическое антигенное стимулирование иммунокомпетентных клеток.

Лечебные вакцины применяют внутривенно, внутримышечно, подкожно и внутрикожно. Наиболее эффективным способом является внутрикожный.

Весьма важным требованием специфической активной иммунотерапии является правильный выбор для каждого больного рабочей дозы вакцины. Большие дозы препарата могут оказать иммунодепрессивное действие и вызвать рецидив заболевания, а малые – вообще не дают необходимого эффекта.

В период применения вакцин с лечебной целью противопоказано использование глюкокортикоидов, антибиотиков, цитостатиков и других веществ, угнетающих формирование иммунитета.

Важным условием эффективности специфической активной иммунотерапии является применение в этот период препаратов, обеспечивающих активность метаболических процессов иммунокомпетентных клеток (метилурацил, нуклеинат натрия, пентоксил, витамины).

Брюшной тиф. Для профилактики рецидивов заболевания используется гретая моновакцина с титром 20 млн. микробных тел в мл. Ее применяют через 1 сутки после нормализации температуры тела. Обычно препарат вводят внутрикожно в ладонную поверхность предплечий по 0,1 мл: в 1-й день – 3 инъекции, во 2-й – 4 и т.д. до 10.

Бруцеллез. Многообразие клинических форм заболевания и различие механизмов поражения макроорганизма при них определяют различные подходы к методам специфической активной иммунотерапии больных. При остросептическом бруцеллезе она противопоказана в остром периоде и осуществляется только во время его ремиссии с целью формирования иммунитета, способного предупредить развитие рецидива. В этих случаях в основном используют внутрикожный способ введения бруцеллезной вакцины. Предварительно из промышленного препарата, имеющего титр 1 млрд. микробных клеток, готовят ряд разведений. С их помощью определяют рабочую дозу лекарственного вещества (та, которая на месте внутрикожной инъекции вызывает гиперемию и инфильтрацию кожи размером около 10 мм в диаметре). Количество ежедневных инъекций вакцины, а также продолжительность курса лечения те же, что и при других инфекционных заболеваниях.

Используют также и подкожный способ применения бруцеллезной вакцины. Вводят по 10 – 20 – 40 – 80 – 150 – 250 – 400 – 600 – 900 млн. микробных тел препарата с интервалом в 3 – 4 дня.

При хронических формах бруцеллеза ведущее значение в поражении макроорганизма имеют аллергические (иммунные) реакции, связанные с микробными антигенами. Снизить или подавить их выраженность представляется возможным путем применения весьма больших доз бруцеллезной вакцины. Ее назначают в острый период заболевания внутривенным способом. В этих случаях часто развиваются тяжелые поствакцинальные реакции. С целью их предупреждения используется двухэтапный способ внутривенного использования препарата: вводят половинную его дозу (0,3 – 0,5 млн. микробных тел), а через 2 ч – вторую ее часть (0,3 – 0,5 млн. микробных тел). Вакцина вводится повторно через 3 – 4 дня между первыми 5 процедурами и через 7 дней – между последующими, увеличивая каждый раз ее дозу в два раза. Вместе с тем, в случаях резко выраженной реакции организма на применение препарата, его дозу уменьшают а интервал удлиняют. При слабой реакции следует поступать наоборот.



Дизентерия. Для лечения больных хронической дизентерией используется спиртовая дизентерийная вакцина, содержащая в 1 мл препарата 1 млрд. убитых шигелл Флекснера и 500 млн. микробных клеток Зонне. В качестве рабочей концентрации препарата используется его разведение с содержанием 300 млн. микробных клеток в 1 мл. Его вводят внутривенно по той же методике, что и брюшнотифозную вакцину.

Туляремия. Для лечения больных с затяжным течением туляремии применяется туляремийная вакцина. Ее назначают подкожно по 1,0 – 5,0 – 10,0 и 15,0 млн. микробов на инъекцию с интервалом в 5 сут.

Токсоплазмоз. Одним из важнейших лечебных мероприятий при хроническом токсоплазмозе является вакциноterapia токсоплазмином. Ее осуществляют внутривенно по общепринятой методике: определяют рабочую концентрацию токсоплазмина и ежедневно вводят препарат в ладонную поверхность предплечий (по 0,1 мл в 3 участка кожи в 1-й день, в 4 – во 2-й и т.д., доводя до 10 инъекций на 8-й день лечения).

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ (ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ) ТЕРАПИЯ

Более новым (в историческом аспекте) вариантом неспецифической иммунотерапии является иммунокоррекция (иммуномодуляция). Она предусматривает устранение нарушений иммунитета посредством влияния на механизмы его регуляции. Считается, что этот эффект достигается с помощью лекарственных средств стимулирующих (пептидов вилочковой железы и красного костного мозга, синтетических пептидов – иммунофана и других, синтетических стимуляторов иммунной системы (левамизола), липополисахаридов микробов (пирогенала и продигиозана), цитокинов, индукторов интерферона) в отдельных случаях – угнетающих (глюкокортикоидов, цитостатинов) иммунную систему организма.

Основной целью иммуномодулирующей терапии при инфекционных болезнях является обеспечение изменений иммунитета способных благоприятно влиять на течение и исходы патологического процесса. Необходимость осуществления подобных мероприятий в первую очередь имеется при тяжелой, затяжной и хронической формах инфекционного процесса. Однако их используют в основном при вирусной и редко – при бактериальной этиологии заболевания.

Пептиды вилочковой железы. Применение тималина и тимогена при легкой и среднетяжелой формах гриппа и других острых респираторных заболеваний проявляется ростом количества Т- и В-лимфоцитов и несколько более быстрым выздоровлением больных, по сравнению с пациентами, не получающими упомянутых препаратов.

Упомянутые препараты, а также синтетический пептид иммунофан оказывают подобный эффект также при острых и хронических вирусных гепатитах В и С. Однако пептиды вилочковой железы в большей мере действенны при упомянутых болезнях при сочетанном применении их вместе с интерфероном. Тималин назначают по 10 мг и тимоген по 100 мкг 1 раз/день на протяжении 5 – 10 сут. – при остром и более продолжительный период – при хроническом заболевании.

Использование при вирусных гепатитах левамизола не влияет на клинические проявления инфекционного процесса, а также на содержание в крови маркеров возбудителей заболевания.

Применение в комплексной терапии больных бактериальными инфекционными заболеваниями тималина и тимогена, как и при вирусных болезнях оказывает некоторый клинический эффект в основном при легкой и среднетяжелой и практически безуспешно – при тяжелой формах болезней. Это объясняется несколькими обстоятельствами. Во-первых, тяжелая форма инфекционного процесса сопровождается гиперпродукцией эндогенных иммуномодуляторов, максимально мобилизующих иммунные резервы организма. Поэтому дополнительное поступление подобных веществ в организм уже не вызывает ожидаемого действия. Во-вторых (и это самое главное), развивающаяся при

тяжелой форме заболевания депрессия иммунокомпетентных клеток, прежде всего, обусловлена большой микробной антигенемией, на которую упомянутые средства не оказывают влияния.

Интерлейкины. Способность интерлейкинов участвовать в регуляции иммуногенеза предполагает возможность использования их с лечебной целью. В настоящее время налажено производство некоторых из них: ИЛ1 $\beta$  (беталейкина) и ИЛ-2 (ронколейкина). Однако эффективность их применения при инфекционных заболеваниях остается не исследованной. Имеющиеся в литературе по этому поводу сообщения носят противоречивый характер и не позволяют сделать определенных выводов.

Интерфероны. Способность интерферонов участвовать в регуляции иммуногенеза, а некоторых ( $\alpha$ - и  $\beta$ -) – также оказывать и противовирусное действие определило их перспективность при лечении многих инфекционных болезней. В клинической практике, как правило, используют  $\alpha$ -интерферон (в основном  $\alpha_2$ ИНФ). В зависимости от положения некоторых аминокислот различают три его разновидности – а, b и с. Интерферон лейкоцитов крови на 70 – 80% состоит из  $\alpha_2$ ИНФ. Препаратами природного интерферона являются человеческий лейкоцитарный интерферон (производитель – Россия), велферон (Англия), эгиферон (Венгрия). Однако в практическом здравоохранении чаще всего используют рекомбинантные  $\alpha$ -интерфероны. Выпускаемые в различных странах препараты отличаются местом размещения аминокислот. По этому признаку реаферон (Россия) и Роферон А (Швейцария) относятся к субтипам 2а, Интрон А (США) и реальдирон (Литва) – к 2b.

Установлено, что введение больным острыми респираторными заболеваниями реаферона пролонгирует циркуляцию эндогенного интерферона, стимулирует выработку  $\gamma$ -интерферона, способствует снижению патогенного действия микробов на организм.

Применение при гриппе и других острых респираторных болезнях человеческого лейкоцитарного интерферона (по 250 000 ЕД) вместе с лейкинфероном (по 10 000 ЕД) 1 раз в сут. на протяжении 3-х дней сопровождается более значительным повышением в крови больных популяций Т-лимфоцитов (СД4 и СД8), естественных киллеров, содержания специфических антител к антигенам возбудителей бактерицидных свойств нейтрофилов, укорочением продолжительности практически всех проявлений болезни (лихорадка, интоксикация, симптомы поражения различных отделов дыхательного тракта), по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, у получающих интерфероны практически не бывает осложнений. Наилучший иммунный и клинический эффект от интерферонов при гриппе и других острых респираторных заболеваниях отмечается при ингаляционном их применении, по сравнению с парентеральным.

Использование в комплексной терапии больных эпидемическим паротитом, инфекционным мононуклеозом и других вирусных болезнях виферона сопровождается сокращением периода болезни (почти в 1,5 раза), уменьшением риска возникновения ее осложнений.

Целесообразность использования интерферонов в комплексной терапии больных вирусными гепатитами В, С и D в настоящее время является аксиомой. Назначение рекомбинантных интерферонов при прогрессивном (затяжном) течении острого гепатита В при остром гепатите С (по 3 млн. ЕД через день в течение 1 – 3-х месяцев) позволяет купировать инфекционный процесс и предупредить развитие хронической формы болезни.  $\alpha$ -интерфероны остаются препаратами выбора и при хронических вирусных гепатитах.

При вирусном гепатите В с высоким риском хронизации инфекционного процесса также в значительной мере эффективно и применение природных интерферонов. Назначение больным лейкинферона (включает  $\alpha_2$  интерферон и цитокины) по 10 000 ЕД в первые 3 дня лечения, а затем – через день (15 инъекций препарата на курс лечения) или человеческого лейкоцитарного интерферона (в свечах – по 100 000 МЕ 1 раз / день в течение 10 – 15 сут.) оказывает выраженный иммуномодулирующий и клинический

эффект, а также способствует исчезновению из крови маркеров возбудителей заболевания, по сравнению с пациентами получавшими лишь патогенетические мероприятия.

Назначение больным хроническим вирусным гепатитом В рекомбинантных интерферонов (по 3 – 6 млн. ЕД 1 раз в 2 дня) в течение 6 мес. самостоятельно или в сочетании с нуклеозидами, при хроническом гепатите С (по 3 млн. ЕД через день на протяжении 12 мес.) самостоятельно или в сочетании с рибавирином и при хроническом гепатите D (по 9 млн.ЕД через день в течение года) в значительной части случаев обеспечивает не только клиническое выздоровление, но и санацию организма от возбудителей болезни.

Доказана сравнительно высокая иммунная и клиническая эффективность препаратов интерферона и при многих других связанных с вирусами болезнях – простом и опоясывающем герпесе, цитомегаловирусной, папилломавирусных и других инфекциях.

Недостатком применяемых в клинической практике генно-инженерного происхождения интерферонов являются их антигенность и способность вызывать ряд побочных эффектов (гриппоподобный и депрессивный синдромы, импотенция, аутоиммунные болезни – тиреоидит, тромбоцитопения и тромбоцитарная пурпура, гемолитическая анемия, лейкопения, ревматоидный артрит и другие). При длительном применении рекомбинантных интерферонов сравнительно часто (у 20 – 30% пациентов, получающих  $\alpha$ -2aИФН, и у 5 – 10% -  $\alpha$ -2b ИФН) синтезируются нейтрализующие антитела, резко снижающие их эффективность.

В связи с вышеотмеченным, альтернативой интерферонам в определенной мере могут быть препараты способные стимулировать эндогенную продукцию этих веществ – интерферогены.

Интерферогены. Установлено, что интерферогены обладают целым рядом преимуществ, по сравнению с препаратами интерферона. Во-первых, это связано с тем, что эндогенно синтезируемый под их воздействием интерферон не обладает антигенными свойствами и против него не формируются иммунные реакции. Во-вторых, синтез интерферона в организме в этом случае находится под контролем регуляторных механизмов, защищающих организм от перенасыщения им. В-третьих, однократное применение индукторов интерферона оказывает достаточно продолжительное действие. В-четвертых, среди этих препаратов имеются предназначенные как для парентерального применения, так и для приема внутрь. В-пятых, интерферогены стимулируют в организме синтез не только интерферона, но и целого ряда других цитокинов, контролирующих дифференцировку иммунокомпетентных клеток и иммуногенез.

Исторически самые первые индукторы интерферона -низкомолекулярные растительного происхождения вещества (кацогел, рогасин, гозалидон, саврац и мегасин), а также синтетические полимерные препараты (амплиген, полудан, полигуацил). Мегасил эффективен в основном при простом герпесе, рогасин – при вирусных гепатитах и энтеровирусных болезнях, газолидон и саврац – при вирусных гепатитах и герпетической инфекции, полудан – при герпетических кератоконъюнктивитах, полигуацил – при гриппе, герпетической инфекции, вирусных гепатитах и др.

Однако более эффективными и перспективными интерферогенами при инфекционных болезнях оказались более поздно появившиеся препараты группы синтетических низкомолекулярных соединений – амиксин, циклоферон, неовир, а также природные полимерные вещества двуспиральной рибонуклеиновой кислоты – ларифан и ридостин.

Ларифан повышает выработку интерферона через 6 – 8 часов после введения его в организм. Ридостин оказывает подобное действие дважды: через 4 часа (первый подъем) и через 24 часа (второй подъем). Амиксин обеспечивает повышение содержания интерферона через 18 часов, а циклоферон – уже через 4 – 8 часов.

Установлено, что ридостин и ларифан высокоэффективны при гриппе, простом герпесе, инфекционных болезнях с поражением центральной нервной системы, а также

при мочеполовом хламидиозе. Кроме того, ридостин является в определенной мере действенным у ВИЧ-инфицированных. Амиксин, циклоферон и неовир обладают выраженным клиническим эффектом при многих вирусных болезнях – гриппе и других острых респираторных заболеваниях, болезнях с поражением центральной нервной системы, эпидемическом паротите, цитомегаловирусных, энтеровирусных и других. Применение их оказывает отчетливый иммуномодулирующий эффект, сокращает продолжительность болезни и часто предупреждает ее осложнения.

Длительное (в течение 6 мес.) применение пораженным ВИЧ пациентам со сформировавшимся иммунодефицитом циклоферона сопровождается достоверным увеличением в крови количества CD4-клеток, исчезновением клеточного энергетического дисбаланса и снижением вирусной нагрузки. Использование препарата больному с ВИЧ-инфекцией в течение 6 лет позволяло обеспечивать в течение всего срока наблюдения постоянно высокий уровень CD4-клеток, предупреждало развитие СПИД-индикаторных болезней и соответственно, прогрессирование болезни.

Одним из больших достоинств некоторых интерферонов является то, что они в значительной мере оказывают выраженные иммуномодулирующий и лечебный эффекты при весьма распространенных и опасных для здоровья и жизни людей болезнях, какими являются вирусные гепатиты.

По данным С.Н.Соринсона (1996), при острых вирусных гепатитах наилучший иммуномодулирующий и клинический результат дает применение неовира. Введение в организм больных 250 мг препарата эквивалентно применению 3 – 4,5 млн.ЕД  $\alpha$ -2b-интерферона. Его назначают в виде подкожных инъекций 12,5%-ного раствора (первые 3 дня – по 250 мг, а в дальнейшем – в той же дозе через день в течение 3 – 4 нед.). Это мероприятие активизирует процессы иммуногенеза, укорачивает продолжительность болезни и предупреждает развитие хронического процесса.

В случаях прогрессивного течения вирусного гепатита В и при сравнительно позднем начале лечения больных неовир следует назначать по 500 мг в течение 2 – 3 мес.

Не менее выраженный иммуномодулирующий и клинический эффект при вирусных гепатитах дает применение амиксина, стимулирующего дифференцировку иммунокомпетентных клеток, активирующего макрофаги, цитотоксические лимфоциты и активность естественных киллеров. Препарат целесообразно применять при остром вирусном гепатите В в первый день – две таблетки по 0,125 г, а затем через каждые 48 часов по 0,125 (10 – 12 таблеток на курс лечения). В результате такого лечения наблюдают более быстрое исчезновение из крови маркеров возбудителей заболевания и всегда – полное выздоровление больных, по сравнению с пациентами, получающими лишь базисные лечебные мероприятия.

Сходные результаты дает применение амиксина и при применении его больным острыми вирусными гепатитами С и С+В. Однако при сочетанном вирусном гепатите (в основном при длительном сохранении в крови ДНК вирусов гепатита В) следует назначать повторный курс лечения больных амиксином.

Сравнительно высокой действенностью при острых вирусных гепатитах В и С у наркоманов обладает и другой индуктор интерферона – циклоферон. При затяжной форме сочетанных гепатитов В и С хороший клинический результат дает применение циклоферона (по 250 мг/сут, в/мышечно в течение 10 сут.) в сочетании с магнитолазерной терапией. Он сопровождается сравнительно быстрым клиническим выздоровлением больных, частым исчезновением из крови маркеров возбудителей заболевания или уменьшением концентрации вирусных белков в ней.

При хронических гепатитах В и С, а также при сочетанных хронических поражениях организма вирусами гепатитов В+С выраженный иммуномодулирующий и клинический результат оказывает амиксин. В этих случаях наиболее рациональной является схема лечения больных, включающая несколько повторных курсов приема

препарата (по 10 – 12 таблеток на курс лечения), повторяющихся с интервалом в 2 – 3 месяца.

При хронических вирусных гепатитах В, С, а также при сочетанных заболеваниях (В+С) положительное влияние на течение заболевания также оказывают применение циклоферона в сочетании с неовиром и циклоферона в комплексе с иммунофаном.

Индукторы интерферона также эффективны при использовании их в качестве средств экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний в группах людей повышенной восприимчивости к их возбудителям (дети, пожилые, страдающие тяжелыми соматическими болезнями).

Микробные липополисахариды. Способность микробных липополисахаридов повышать реактивность иммунной системы и неспецифических факторов защиты макроорганизма является предпосылкой для использования их в лечебных целях. На их основе созданы и используются в клинической практике два препарата пирогенал (липополисахарид *Salmonella Typhi*) и продигиозан (липополисахарид *B.Prodigiosum*).

Пирогенал и продигиозан, как и другие антигенные препараты используемые в качестве средств активной специфической терапии, можно применять в основном в период ремиссии острых инфекционных болезней, а также в случаях затяжного и хронического течения инфекционного процесса.

Пирогенал рекомендуется назначать внутримышечно 1 раз в 3 – 4 дня (начальная его доза в зависимости от массы пациента составляет – 2,5 – 5 – 10 мкг). В последующем дозу подбирают индивидуально. Если температурная реакция на его введение продолжалась 1 – 3 часа, последующая доза препарата увеличивается на 5 мкг. При более выраженной гипертермии ее оставляют такой же, как и предыдущем введении препарата. Курс лечения пирогеналом составляет 5 – 10 инъекций.

Бактериальные липосахариды имеют весьма ограниченное применение в клинике инфекционных болезней, по сравнению с другими иммуномодуляторами. Это связано с травматичностью введения (препараты применяются только парентерально), частым развитием побочных реакций (гипертермия, артралгия, астения и т.д.), узким спектром показаний по их использованию, а также далеко не всегда невысокой их действенностью. Рекомендуется назначать их в основном при герпесвирусных поражениях глаз с помутнением роговичной оболочки, воспалительных болезнях центральной нервной системы, сопровождающихся спаечными процессами, при острых и хронических вирусных гепатитах В. Установлено, что применение пирогенала в комплексной терапии острых и хронических гепатитов в сопровождается несколько более быстрым, чем при применении лишь базисных средств, восстановлением нарушения показателей Т- и В-лимфоцитов, нормализацией биохимических и клинических нарушений, сравнительно ранним исчезновением маркеров возбудителей заболевания, а также выздоровлением больных.

Иммуномодулирующий эффект при инфекционных болезнях в определенной мере достигается и с помощью многих видов патогенетических мероприятий – обеспечением рационального питания, введением в организм достаточного количества витаминов, насыщением тканей кислородом, нормализацией микроциркуляции, необходимых для полноценного функционирования органов иммунной системы, а также устранением микробной и иной антигенемии, способной вызывать «паралич» иммунокомпетентных клеток. Устранение антигенемии в определенной степени достигается с помощью сочетания инфузий кристаллоидных растворов и форсирования диуреза. Более выраженное иммуномодулирующее действие дают инфузии растворов альбумина и плазмы, белки которых связывают микробные антигены и лишают их возможности оказывать неблагоприятное влияние на иммунную систему. Однако из патогенетических мероприятий самый значительный иммуномодулирующий эффект дает применение плазмафереза и плазмообмена. Показания для их назначения имеются при тяжелом и крайне тяжелом течении многих инфекционных заболеваний, а также при хронических

инфекционных болезнях, сопровождающихся высокими показателями циркулирующих иммунных комплексов - хронические вирусные гепатиты.

Показания для применения иммунодепрессивных средств при инфекционных болезнях бывают крайне редко, в основном – при фульминантном течении вирусного гепатита В, а также при хронической форме этого заболевания, протекающего с аутоиммунным компонентом поражения печени. В первом случае она осуществляется путем применения глюкокортикоидов (преднизолон – по 500 – 1000 мг/сут), во втором – с помощью хлорохина (делагила) по 0,25 г 1 – 2 раза/сут или преднизолона по 15 – 30 мг/сут в сочетании с азатиопримом по 50 мг/сут в течение нескольких месяцев.

Таким образом, различные виды и варианты иммунотерапии инфекционных больных следует применять с учетом нозологической и клинической форм болезней, а также периода и характера течения патологического процесса. При острых заболеваниях наиболее действенны специфические иммунные сыворотки (специфическая пассивная иммунотерапия). При экзотоксических (дифтерия, ботулизм, столбняк и т.д.) а также при других, протекающих в тяжелой и крайне тяжелой формах или сопровождающихся поражением жизненно важных органов, они являются мероприятием неотложной помощи и интенсивной терапии. В этих случаях в значительной мере эффективны и средства пассивной неспецифической иммунотерапии (трансфузии достаточных доз свежей или замороженной донорской плазмы и дробных (по 100 – 200 мл/сут) переливаний одногруппной донорской крови.

Активная специфическая и неспецифическая иммунотерапия показана только в период ремиссии острых инфекционных болезней, возбудители которых обладают относительно низкой иммуногенностью (тифо-паратифы, дизентерия, бруцеллез, токсоплазмоз, хронический сепсис и т.д.).

Эффективность различных видов иммуномодуляторов при инфекционных болезнях характеризуется большими различиями. Она умеренно выражена у препаратов вилочковой железы (в основном – при легкой и среднетяжелой формах болезней) и синтетического пептида иммунофона (при хронических заболеваниях – бруцеллезе и вирусных гепатитах). Более существенное иммуномодулирующее и клиническое действие оказывают интерфероны и целый ряд синтетических препаратов с интерферогенными свойствами (амиксин, неовир и др.) при острых и хронических вирусных процессах.

## **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ**

Глюкокортикостероиды (ГКС) — гормональные вещества с исключительно широким спектром действия на жизненно важные системы и функции организма. В связи с этим они нашли применение в патогенетической терапии очень многих заболеваний, в том числе инфекционных.

Производство ГКС регулируется центральной нервной системой через гипоталамус и гипофиз. Под воздействием центральной нервной системы в гипоталамусе вырабатывается рилизинг-фактор, способствующий образованию в передней доле гипофиза адренокортикотропного гормона (АКТГ), который в свою очередь стимулирует синтез в коре надпочечников гидрокортизона (кортизола) — основного гормона класса ГКС. Гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников составляют саморегулирующую систему, функционирующую по принципу обратной связи. Продолжительное избыточное поступление в кровь ГКС угнетает ее функцию на всех уровнях (гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников), проявляясь клинически в виде надпочечниковой недостаточности.

В течение суток в состоянии покоя кора надпочечников вырабатывает до 16 мг кортизола. В зависимости от биоритма и потребностей организма нормальный уровень кортизола варьирует от 0,04 до 0,2 мг/л плазмы с максимальной продукцией с 4 до 8 ч

утра с минимальной — к 24 ч. Около 90 % ГКС связываются с белками плазмы, становясь таким образом неактивными. В виду низкого аффинитета этих соединений (в частности — с альбумином) связанные ГКС являются своеобразным резервуаром на случай повышенной потребности.

Механизм воздействия ГКС на клетки-мишени состоит из нескольких последовательных этапов: свободного проникновения в клетку, связывания со специфическими рецепторными белками, трансформации комплекса ГКС-рецепторный белок в ядро, усиления транскрипции генетического кода со структурных генов с образованием и РНК. В конечном счете происходит стимуляция специфической функции клеток. Следует учитывать, что при определенной патологической ситуации может возникнуть нарушение любого из перечисленных звеньев, что ведет к относительной глюкокортикоидной недостаточности, которая может быть избирательной к отдельным клеточным структурам, страдающим от патологического процесса. В таких случаях дополнительное введение ГКС может оказаться не только бесполезным (без терапевтического эффекта), но и вредным (нежелательная стимуляция других органов и систем). Глюкокортикоиды играют важную роль в поддержании равновесия внутренней среды организма (гомеостаза), моделируя (усиливая или ослабляя) уровень физиологических и биологических процессов в изменяющихся условиях жизнедеятельности. Кроме того, ГКС определяют воздействие на клетки других веществ и процессов (пермиссивная, медиаторная, посредническая функция, защита от повреждающих влияний). В экстремальных ситуациях они обеспечивают приспособление организма к повышенным потребностям и условиям функционирования. Такая универсальная роль ГКС обусловлена их многосторонним воздействием на различные звенья обмена веществ, на проницаемость биологических мембран, иммуногенез и воспалительную реакцию, на функциональное состояние различных органов и систем.

Глюкокортикоиды *активно влияют на белковый обмен* путем ограничения на уровне микросом включения аминокислот во вновь синтезируемые белки. Одновременно осуществляется катаболическое воздействие путем стимуляции расщепления аминокислот с превращением их углеродной цепи в глюкозу. В то же время в печени под влиянием ГКС индуцируются ферменты синтеза альбумина. При дополнительном и длительном введении ГКС в связи с усиленным распадом аминокислот происходит повышенное выведение азота с мочой, возникает отрицательный азотистый баланс. Распад белков лимфоидной ткани способствует их атрофии, а распад матрикса костной ткани — процессам вымывания из нее кальция.

Глюкокортикоиды *оказывают существенное влияние на углеводный обмен*. Они индуцируют синтез ферментов глюконеогенеза, способствуя образованию глюкозы из аминокислот и уменьшают чувствительность к инсулину при одновременном повышении активности инсулиназы. В результате растет уровень сахара в крови, необходимый для повышенных энергозатрат. Однако при длительном стимулирующем воздействии на инсулярный аппарат поджелудочной железы может произойти его истощение с развитием так называемого стероидного диабета. Обычно он протекает достаточно легко, купируется диетой, снижением и постепенной отменой ГКС.

Глюкокортикоиды *являются одним из важных звеньев нейрогуморальной регуляции обмена жиров*, мобилизации их периферических запасов. В результате расщепления жирных кислот происходит накопление в крови кетонных тел, возникает гипергликемия. При продолжительном применении ГКС катаболизирующий эффект сочетается с отложением жировой ткани на спине, животе, щеках.

*Изменения в минеральном обмене* при введении ГКС заключаются в усилении реабсорбции натрия почечными канальцами при одновременном выведении с мочой калия и кальция. В случаях продолжительного применения ГКС могут развиваться гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипокальциемия с остеопорозом.

Глюкокортикостероиды обладают исключительно мощным *противовоспалительным действием*. Они подавляют такие проявления острого воспаления, как покраснение, жар, боль и отек. Противовоспалительный эффект не зависит от причинного фактора – внедрившегося патогена, физического или химического воздействия, неадекватного иммунного ответа при повышенной чувствительности или аутоиммунном заболевании. В его основе лежат снижение избыточного синтеза или чрезмерного действия таких медиаторов воспаления как интерферон, интерлейкин-1, интерлейкин-2, стимулирующей естественные киллеры субстанции, простагландины, лейкотриены, брадикинины, фактор активации тромбоцитов, нейтральные протеазы и др. Кроме того, ГКС блокируют выделение гистамина, серотонина, ацетилхолина, кинина. Их сильный антигистаминный эффект заключается в снижении выделения гистамина тучными клетками, уменьшении чувствительности к нему тканей, усилении связывания с белками плазмы и выведения из организма, а также повышении секреции гистаминазы. В конечном итоге происходит снижение проницаемости сосудов, экссудации и миграции лейкоцитов. Уменьшению проницаемости тканевых мембран способствует торможение глюкокортикостероидами тканевой гиалуронидазы и расщепления тем самым гиалуроновой кислоты. Подавлению воспалительной экссудации способствует также повышение под влиянием ГКС тонуса капилляров. Однако необходимо помнить, что ГКС, подавляя воспалительную реакцию, не устраняют ее причины, а снижение воспалительной инфильтрации может способствовать распространению микробов за пределы очага инфекции.

Хорошо известен и выраженный *иммунодепрессивный эффект* ГКС, который заключается в угнетении фагоцитоза, затруднении переработки антигена, разрушении малых лимфоцитов и атрофии лимфоидной ткани. Под влиянием ГКС форсируется разрушение циркулирующих в крови антител и тормозится синтез иммуноглобулинов (вследствие стимуляции катаболизма белков).

Иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты ГКС лежат в основе их мощного *антиаллергического воздействия*. Оказывая тормозящее влияние на пролиферацию фибробластов, они способствуют уменьшению разрастания соединительной ткани в случаях хронического воспалительного процесса. Необходимо иметь в виду, что ГКС при определенных условиях могут способствовать задержке санации организма и провоцировать генерализацию инфекции. В минимальных, физиологических дозах ГКС являются незаменимым средством регуляции сложных процессов жизнедеятельности. При дополнительном введении они оказывают общетонизирующий эффект. Отмечаются усиление секреции соляной кислоты и пепсина в желудке, тахикардия, повышение артериального давления, усиление работы сердца, возбуждение центральной нервной системы. Изменяются скорость и направленность многих физиологических процессов. Все это вместе взятое составляет основу адаптации, т.е. приспособления организма к постоянно меняющимся условиям существования. Это особенно важно в случаях микробной агрессии, составляющей сущность инфекционного заболевания. При его тяжелом течении, когда микробы выступают в качестве чрезвычайного раздражителя, требуется мобилизация всех приспособительных реакций, обеспечивающих защиту тканей от разрушения и более высокий уровень функционирования жизненно важных органов и систем. При инфекционных заболеваниях можно выделить ряд *показаний* к терапии ГКС. Некоторые из них следует рассматривать как абсолютные. К ним относятся: анафилактический шок, инфекционно-токсический шок, синдром Яриша–Гексгеймера, эпидермальный некролиз (синдром Лайела), отек-набухание головного мозга с угрозой вклинения, острая печеночная недостаточность.

К безусловным (абсолютным) показаниям и заместительной терапии относится синдром Уотерхауза–Фридериксена — острая тотальная надпочечниковая недостаточность. В соответствии с теорией Г. Селье о механизмах адаптации любой агрессивный фактор, независимо от его характера, вызывает стресс — стереотипную реакцию напряжения, которая протекает в фазах тревоги, сопротивления и истощения. В



фазу тревоги происходит резкая активация надпочечников с выделением максимального количества ГКС, обеспечивающих выживание в экстремальных условиях. Если стрессор чрезмерный, то может наступить острая недостаточность коры надпочечников. Таким чрезмерным раздражителем является сверхострое, молниеносное, крайне тяжелое течение некоторых инфекций с выраженным токсикозом, вазопатией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. К ним относятся менингококцемия, тяжелые формы гриппа, лептоспироза, геморрагических лихорадок. Возникающая острая надпочечниковая недостаточность — синдром Уотерхауза—Фридериксена — проявляется резким падением артериального давления с ареактивностью сосудов к вазопрессорам, тахикардией, олигоанурией, гипотермией. Характерны миалгии, боли в эпигастральной области, рвота. При синдроме Уотерхауза—Фридериксена, как правило, выпадает функция как коркового, так и мозгового слоев надпочечников, что требует, наряду с экстренным введением ГКС, применения минералокортикоидов и катехоламинов.

Фаза сопротивления возникает при продолжительном воздействии стрессора. Она характеризуется повышенным функционированием надпочечников и выделением дополнительного количества ГКС для обеспечения функционирования организма в чрезвычайных условиях. В инфекционной патологии фаза сопротивления соответствует стадии разгара заболевания. Чем она тяжелее и продолжительнее, тем вероятнее наступление фазы истощения — недостаточности функции коры надпочечников, требующей дополнительного введения ГКС. Типичным примером инфекций с вероятным истощением функции коры надпочечников являются острые манифестированные тяжелые формы вирусных гепатитов, тифо-паратифозные заболевания. Чем продолжительнее период разгара инфекционного заболевания, тем вероятнее наступление фазы истощения надпочечников, а следовательно и необходимости дополнительного введения ГКС.

При острых инфекционных заболеваниях может быть использован противовоспалительный механизм действия ГКС. Известно, что воспаление представляет собой защитную реакцию, направленную на локализацию и обезвреживание инфекционного агента. Однако избыточное (гиперергическое) воспаление становится мощным, крайне опасным патологическим фактором, вызывающим разрушение тканей и острое нарушение функции жизненно важных органов и систем. В связи с этим ГКС показаны больным тяжелыми формами вирусных гепатитов с угрозой острой печеночной недостаточности, менингоэнцефалитов, эпидемическим паротитом, осложненным орхитом, панкреатитом. Они должны применяться при крупе, обтурационных трахеобронхитах, в случаях бронхоолита, при лечении больных пневмонией с возможной деструкцией ткани легких.

Подавляя гиперергическое воспаление, ГКС оказывают также и несомненный дезинтоксигирующий эффект, обусловленный уменьшением поступления в кровь микробных эндотоксинов, продуктов тканевого распада и биологически активных веществ — медиаторов воспаления. Этому способствует и оптимизация гемодинамики (в частности микроциркуляции), с улучшением транспорта токсических субстанций к экскреторным органам.

ГКС целесообразно использовать для профилактики и лечения сывороточной болезни, и других протекающих менее драматично аллергических реакций (крапивница, токсикодермия, капилляротоксикоз и др.). Они показаны при лечении инфекционных болезней с преобладающим аллергическим компонентом (бруцеллез). В связи с иммуносупрессивным эффектом ГКС применяют при аутоиммунных осложнениях инфекционного процесса (миокардиты, нефропатии, полиартриты и т.п.). Оказывая тормозящее влияние на пролиферацию фибробластов, ГКС могут быть полезными при инфекционных заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играет разрастание соединительной ткани, например, при хронических формах вирусных гепатитов. Следует подчеркнуть, что во всех случаях, когда организму инфекционного больного угрожает катастрофа вследствие избыточной воспалительной или аллергической реакции,

сомнений в целесообразности их назначения не должно быть. Нельзя допускать фатальных исходов болезни при критических состояниях, в случаях гиперергического воспаления из-за боязни инфекционных или неинфекционных осложнений. В качестве средства выведения инфекционного больного из катастрофы замены глюкокортикостероидам нет.

В настоящее время в арсенале врача имеется значительное количество гормональных препаратов, относящихся к классу ГКС. Сравнительная эффективность различных ГКС отражена в табл. 14. Чаще всего используют **преднизолон**, который по противовоспалительному эффекту в 5 раз сильнее естественного гормона коры надпочечников кортизола и при этом в меньшей степени задерживает в организме натрий. Этого нежелательного воздействия практически лишен **метилпреднизолон**, что делает его предпочтительным при лечении больных, склонных к отекам. Кроме того, он в минимальной степени обладает ульцерогенными свойствами. Метилпреднизолон при внутримышечном введении медленнее всасывается, что обеспечивает более продолжительный и равномерный терапевтический эффект. Из других глюкокортикостероидов особого внимания заслуживают **триамцинолон** и **дексаметазон**, которые выгодно отличаются от гидрокортизона (кортизола) и преднизолона еще более выраженной противовоспалительной активностью.

Триамцинолон при высоком противовоспалительном потенциале и катаболическом эффекте в меньшей степени оказывает гипергликемическое и гипертензивное действие. Следовательно, его лучше назначать больным со склонностью к гипергликемии или артериальной гипертензии. В связи с достаточно сильно выраженным иммуносупрессивным эффектом, триамцинолон может применяться при лечении больных с преобладающим аутоиммунным компонентом в патогенезе заболевания (хронический вирусный гепатит) или в случаях осложнений иммуноаллергического характера (полиартриты, миокардиты, нефропатии и др.).

Дексаметазон при более выраженном, чем преднизолон, противовоспалительном и противоаллергическом эффектах, оказывает противошоковое действие, практически не влияет на водно-электролитный баланс.

При выборе препарата, следует учитывать также и его другие фармакологические свойства, особенно в случаях продолжительных курсов лечения и при назначении ГКС больным с сопутствующей соматической патологией (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и т.п.), когда так называемые побочные действия ГКС могут в значительной мере ухудшить состояние больного.

Определение доз ГКС зависит от характера патологического процесса и целей их применения. Условно можно выделить так называемые мегадозы, максимальные, оптимальные и поддерживающие суточные дозы.

**Мегадозы** составляют 10–15 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного. Они рекомендуются исключительно при проведении интенсивной терапии больных с инфекционно-токсическим шоком. Однако в контролируемых исследованиях их преимущество перед максимальными дозами не доказано.

**Максимальные суточные дозы** соответствуют 180–240 мг преднизолона. Их обычно рекомендуется назначать в случаях, когда имеются абсолютные показания к применению ГКС. При этом они вводятся парентерально, а в случаях циркуляторных расстройств (шоковые состояния) — только внутривенно.

Таблица 14

**Сравнительная эффективность природных и синтетических глюкокортикостероидов**

Препараты	Активность		Форма выпуска	
	противовоспалительная	натрий задерживающая	таблетки, мг	ампулы (флаконы), мг/мл
Кортизон	1	1	25	25
Гидрокортизон	1,8	0,8	-	25
Преднизолон	4-5	0,6	5	25-30
Метилпреднизолон	5-6	0,02	4	20-40
Триамцинолон	6	0,01	1	-
Дексаметазон	25-30	0	0,5	4

После выведения больных из критических состояний переходят на **оптимальные суточные дозы**. Они составляют 60 мг преднизолона в сутки для приема внутрь с учетом того обстоятельства, что в состоянии стресса надпочечники выделяют примерно эквивалентное количество ГКС. При парентеральном введении их доза должна быть увеличена в 2 раза. Клинический опыт свидетельствует, что именно такие суточные количества ГКС обеспечивают достаточные противовоспалительный, десенсибилизирующий, антитоксический эффекты, защищают организм от тяжелых аллергических реакций, являются средством предупреждения инфекционно-токсического шока.

**Поддерживающие дозы** — индивидуально подобранные минимальные количества ГКС, оказывающие терапевтический эффект при хронических воспалительных процессах с преобладающим аутоиммунным компонентом (хронические гепатиты).

Курс лечения при острых инфекционных заболеваниях определяется продолжительностью разгара заболевания, когда могут произойти катастрофические необратимые изменения в жизненно важных органах и системах. Следует при этом учитывать, что период разгара болезни может сокращаться под влиянием этиотропных средств и что назначение ГКС не всегда совпадает с началом периода разгара болезни. При назначении мега или максимальных доз ГКС в случаях критических состояний после их купирования целесообразно перевести больных на оптимальные дозы.

Важной проблемой лечения ГКС являются *порядок и темп их отмены*. Известно, что при поступлении в кровь ГКС срабатывает система отрицательной обратной связи, в результате чего угнетается функции гипоталамуса–гипофиза–коры надпочечников, особенно при продолжительных курсах лечения. Может возникнуть ситуация, когда после отмены ГКС кора надпочечников не вырабатывает нужного количества эндогенных гормонов, необходимых для нормального функционирования организма. Возникает состояние, которое определяется как синдром отмены.

### Побочное действие глюкокортикостероидов

Характер побочного действия	Клинические и лабораторные изменения	Превентивные меры
Усиление секреции и кислотности желудочного сока	Обострение язвенной болезни, хронического гастродуоденита, формирование острых пептических язв	Учет анамнеза, противоязвенная терапия
«Проинфекционное» действие (угнетение иммунитета) Торможение функции коры надпочечников, ее атрофия Гиперкортицизм	Манифестация латентных или активация очаговых инфекций. «Стероидный» туберкулез Синдром отмены	Этиотропные средства, санация очагов инфекции Выбор оптимальной длительности курса. При длительном курсе — постепенное уменьшение дозы Уменьшение дозы глюкокортикостероидов
Усиление катаболизма белков	Истощение, атрофия мышц, отрицательный азотистый баланс	Усиление белкового питания. Назначение анаболических гормонов Ограничение парентерального введения глюкозы. Инсулин
Усиление неогликогенеза. Нарушение утилизации глюкозы	Гипергликемия, глюкозурия, стероидный диабет	Ограничение парентерального введения глюкозы. Инсулин
Усиление экскреции $K^+$ , задержка $Na^+$ и $H_2O$	Гипокалиемия. Нарушение сердечного ритма. Гипернатриемия. Задержка жидкости.	Назначение препаратов калия. Ограничение в рационе $Na^+$ и $H_2O$
Усиление экскреции кальция	Артериальная гипертензия	Назначение препаратов кальция
Повышение возбудимости ЦНС	Остеопороз. Патологические переломы. Нарушение роста	Учет анамнеза. Назначение седативных средств
Торможение процессов репарации ран	Эйфория. Психозы Замедленное заживление ран	Назначение средств, стимулирующих репаративные процессы

**Синдром отмены** характеризуется нарастающей общей слабостью, вялостью, снижением аппетита, артериальной гипотензией. Отмечаются снижение реакции на адреналин и гистаминопексия. Повышаются проницаемость капилляров и воспалительный потенциал тканей. Депрессия системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников обычно наступает через 10–12 дней лечения. Следовательно, при коротких курсах она не успевает развиться, поэтому отмена ГКС может осуществляться сразу или в течение 2–3 дней. При более продолжительных курсах лечения целесообразно придерживаться формулы: **время применения оптимальных доз равно времени постепенной их отмены**. Следует иметь в виду, что в случаях преждевременной отмены ГКС или преждевременного снижения их суточных доз может наступить обострение инфекционного процесса, которое часто неправильно трактуется как рецидив болезни. В случаях появления синдрома отмены или обострения патологического процесса следует возвратиться к предыдущей дозе. *Снижение суточной дозы начинают со второй*

половины дня (с учетом биоритма естественной продукции ГКС). Если период отмены продолжительный, то суточные дозы уменьшаются через каждые 2–3 и более дней.

Побочное действие или осложнения ГКС терапии представляют собой результат усиления их физиологического действия и наблюдаются преимущественно при продолжительном применении. Характер побочного действия, клинические проявления и профилактические меры представлены в табл. 15. Опасными для жизни осложнениями являются язвы желудочно-кишечного тракта (“стероидные язвы желудка”) и инфекционные осложнения. Причиной язв является повышенная секреция обкладочными клетками желудка соляной кислоты и пепсина с одновременной блокадой защитных физиологических механизмов. Преимущественная локализация язв — пилорический отдел желудка. Появляются изжога, боли в эпигастральной области, а в тяжелых случаях — желудочное кровотечение. Снижению риска этого опасного осложнения способствуют прием ГКС после еды, а в случае появления в процессе лечения изжоги — назначение антацидных препаратов. Больным с сопутствующими гастродуоденитом, хроническим гиперацидным гастритом, язвенной болезнью в анамнезе целесообразно, кроме антацидных средств, принимать блокаторы  $H_2$ -гистаминовых, M-холинорецепторов или ингибиторы  $H^+ - K^+ -ATP$ азы. Лечение глюкокортикостероидами больных с язвенным анамнезом всегда должно быть обоснованным, с выбором наименее опасных препаратов, сопровождаться целенаправленным клиническим обследованием, регулярными анализами испражнений на скрытую кровь.

Инфекционные осложнения терапии глюкокортикостероидами обусловлены их иммуносупрессивным и противовоспалительным действием на организм. Следует учитывать, что эти свойства проявляются, как правило, в случаях длительного приема больными ГКС. Тем не менее, назначение их всегда должно сопровождаться обследованием на предмет выявления скрытого туберкулеза, хронической очаговой инфекции. Следует учитывать опасность для таких больных инфицирования в процессе проведения инвазивных методов обследования и лечения.

Проинфекционный эффект снижается путем назначения противомикробных средств, стимуляторов неспецифической резистентности, сбалансированного питания.

В связи с возможными осложнениями относительными противопоказаниями к назначению ГКС являются язвенная болезнь, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, тяжелый атеросклероз, психические расстройства (за исключением инфекционно-токсической энцефалопатии), синдром Иценко–Кушинга, остеопороз, туберкулез, активная хроническая очаговая инфекция. Однако в случаях крайне тяжелого патологического процесса применение этих препаратов обусловлено жизненными показаниями.

К настоящему времени накоплен обширный опыт лечения инфекционных больных глюкокортикостероидами. Преувеличение их эффективности и расширение показаний к их применению сменились не всегда оправданным скепсисом. Однако ГКС были и остаются мощным средством патогенетической терапии при инфекционных заболеваниях, особенно с угрозой развития критических состояний или неблагоприятных исходов.

## АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антигипоксическая терапия инфекционных больных — это лечебные мероприятия, направленные против экзогенной и эндогенной гипоксии.

**Экзогенная гипоксия** — это гипоксия вследствие понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Учитывать этот вид гипоксии приходится при лечении инфекционных больных в условиях средне- и высокогорья, а также в замкнутых пространствах с пониженным содержанием кислорода в окружающей среде.

**Эндогенная гипоксия** — это гипоксия вследствие патологических процессов, нарушающих снабжение тканей кислородом, при нормальном его содержании в

окружающей среде. Эндогенная гипоксия в свою очередь подразделяется на дыхательную (легочную), циркуляторную (сердечно-сосудистую), гемическую (кровяную) и гистотоксическую (тканевую). При всех критических состояниях, как правило, наблюдается тот или иной вид эндогенной гипоксии, тип которой зависит от патогенеза заболевания. Следовательно, коррекция гипоксии — один из важнейших элементов интенсивной терапии инфекционных болезней.

При ботулизме, столбняке, дифтерии, осложненных формах гриппа и других инфекциях с поражением органов дыхания преобладает дыхательная гипоксия. Поэтому антигипоксические средства имеют самостоятельное значение в качестве одного из элементов интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности.

В случаях тяжелого течения менингококковой инфекции, дизентерии, лептоспироза, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, брюшного тифа и других заболеваний, осложненных инфекционно-токсическим шоком, циркуляторная гипоксия купируется в первую очередь мероприятиями, стабилизирующими гемодинамику. Циркуляторная гипоксия при холере, тяжелых формах сальмонеллеза и других инфекциях с выраженным гастроэнтеритическим синдромом, осложненным изотонической дегидратацией, в частности дегидратационным (гиповолемическим) шоком, может быть устранена своевременной и энергичной регидратационной терапией.

Геморрагические лихорадки, крайне тяжелые формы вирусных гепатитов, лептоспироза, брюшной тиф и некоторые другие инфекции, осложненные массивными кровопотерями, малярия, лихорадка Денге с лекарственным гемолизом могут осложняться тяжелой гемической гипоксией, устранение которой требует заместительных гемотрансфузий свежей консервированной или свежестабилизированной кровью, введения размороженных эритроцитов.

Практически все инфекции, протекающие с гипертоксиозом, коматозные состояния при вирусном гепатите, дифтерия сочетаются с тяжелыми метаболическими расстройствами и развитием гистотоксической гипоксии. Особую опасность представляет гипоксия головного мозга, которая в сочетании с другими видами кислородной недостаточности определяет исход заболевания.

При очевидном приоритете методов лечения, дифференцированных в зависимости от пусковых механизмов и вида развившейся гипоксии, существенное значение имеют общие терапевтические мероприятия, которые могут и должны проводиться при всех критических состояниях. К ним относятся купирование психомоторного возбуждения и судорог, а также применение антипиретиков. В результате этих мероприятий снижается потребление кислорода тканями и уменьшается его задолженность, что формирует резерв времени для проведения этиопатогенетической терапии по предупреждению или устранению того или иного вида гипоксии.

Для купирования психомоторного возбуждения широко применяют внутривенное медленное введение 20—40 мл 20% раствора натрия оксибутирата (до 80 мг/кг массы больного в сутки). Антигипоксический эффект натрия оксибутирата обусловлен переводом клеток на другой путь биологического окисления: цикл Кребса, дающий меньше энергии, но быстро, заменяется на пентозный цикл Варбурга, при котором вырабатывается больше энергии, но процесс идет медленнее. Таким же эффектом обладают барбитураты и фенотиазины. Приоритет натрия оксибутирата определяется его антипиретическим эффектом и способностью повышать устойчивость головного мозга к гипоксии.

С целью достижения быстрого антипиретического эффекта показано введение охлажденных инфузионных растворов, а также различных литических смесей (сочетание 50% раствора анальгина с 1 % раствором димедрола и др). Антигипоксическим эффектом обладают нейростабилизаторы типа дроперидола и аминазина, подавляющие общий уровень метаболизма, а также препараты, улучшающие диссоциацию оксигемоглобина в тканях, например, максолин, близкий по строению к серотонину. Другая, широко

применяемая группа антигипоксантов, — это ферменты, коферменты, донаторы и акцепторы электронов и тиоловых групп, улучшающие биологическое окисление. Здесь следует выделить цитохромы и, в первую очередь, цитохром С, витамины, аминокислоты, гутимин, унитиол, пентоксил, метилурацил, цистамин, различные аминокислоты.

К сожалению, перечисленные группы медикаментов не могут пока заменить методы искусственной оксигенации, направленные на увеличение содержания кислорода в организме больного. Они лишь способствуют утилизации доставляемого к тканям кислорода или временно снижают потребность в нем.

**Оксигенотерапия** — лечение кислородом при нормальном атмосферном давлении — остается наиболее доступным и широко применяемым методом антигипоксической терапии инфекционных больных.

Показаниями к оксигенотерапии являются клинические и лабораторные признаки гипоксии: цианоз, тахипноэ, тахи- или брадикардия, артериальная гипер- или гипотензия, снижение напряжения кислорода в крови, метаболический ацидоз. Применяются дыхательные смеси с различным процентным содержанием кислорода, которое должно определяться парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови больного ( $P_{\text{арт. CO}_2}$ ). Установлено, что гипокапния (уменьшение  $P_{\text{арт. CO}_2}$ ) снижает приспособительные реакции организма к кислороду и уменьшает его отдачу тканям через сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина. Гиперкапния (повышение  $P_{\text{арт. CO}_2}$ ) до определенного предела способствует адаптации организма к гипоксии — увеличивает объем вентиляции, кровообращения, мозгового кровотока и т. д. Следовательно, когда у больного  $P_{\text{арт. CO}_2}$  при дыхании воздухом меньше 8,7 кПа (65 мм рт. ст.),  $P_{\text{вен. O}_2}$  меньше 4,7 кПа (35 мм рт. ст.) и гиперкапнии нет, т. е.  $P_{\text{арт. CO}_2}$  меньше 5,3 кПа (40 мм рт. ст.), можно применять высокие концентрации кислорода, не опасаясь угнетения вентиляции. Если же у больного  $P_{\text{арт. O}_2}$  меньше 8,7 кПа (65 мм рт. ст.),  $P_{\text{вен. O}_2}$  меньше 4,7 кПа (35 мм рт. ст.), но имеется гиперкапния, т. е.  $P_{\text{арт. CO}_2}$  больше 6,0 кПа (45 мм рт. ст.), требуется оксигенотерапия кислородными смесями с концентрацией не более 40%. Более высокие концентрации кислорода нарушают регуляцию дыхания, поэтому 100% кислород используется лишь для непродолжительных ингаляций при критических состояниях.

Для приготовления дыхательных смесей с различным процентным содержанием кислорода современные ингаляторы снабжены инжекторными устройствами, подсасывающими воздух, и дозиметрами. Ингаляционная оксигенотерапия требует обязательного увлажнения вдыхаемых смесей. С этой целью могут быть использованы специальные увлажнители или ультразвуковые распылители.

Ингаляцию кислорода можно осуществлять с помощью различной кислородно-дыхательной аппаратуры через носовые канюли, лицевую (носоротовую) маску, интубационную трубку, трахеостомическую канюлю. У детей и гораздо реже у взрослых используют кислородные тенты-палатки.

К преимуществам носовой вилкообразной канюли следует отнести минимальный дискомфорт, возможность говорить, кашлять, пить и есть во время оксигенотерапии. Недостаток — невозможность повысить концентрацию вдыхаемого кислорода более 40% и высыхание слизистой носовой полости, если не применяется специальный режим увлажнения.

Лицевая маска дает более высокую концентрацию кислорода (особенно если она снабжена дыхательным мешком) и обеспечивает лучшее увлажнение дыхательной смеси, но создает значительный дискомфорт и требует перерыва оксигенотерапии на моменты удаления мокроты, еды, разговора. В табл. 16, приведенной ниже, представлено процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси, которое может получить больной через носовые катетеры и маску в зависимости от скорости потока кислорода.

При интубации трахеи и трахеостомии концентрация кислорода может быть самой высокой, но дыхательная смесь требует такой степени увлажнения, которая достижима только с помощью аэрозолей. Источниками кислорода для ингаляций могут служить стандартные баллоны или сосуды с жидким O<sub>2</sub>.

Весьма перспективно применение гелиокислородных дыхательных смесей, так как гелий, благодаря своей высокой диффузионной способности, снижает аэродинамическое сопротивление дыхательных путей и предупреждает возникновение ателектазов. Чтобы использовать эти достоинства гелия в полной мере, концентрация кислорода не должна превышать 20%. В этом случае антигипоксический эффект достигается не за счет высокой концентрации кислорода, а вследствие улучшения его транспорта к альвеолярно-капиллярной мембране. Кроме того, гелий способствует увеличению количества диффундируемого в кровь кислорода, а снижение дыхательного сопротивления уменьшает работу дыхательных мышц. Благодаря этому сочетанному действию 20% концентрация кислорода оказывается вполне достаточной для ликвидации гипоксии.

Касаясь вопроса о режимах оксигенотерапии, следует подчеркнуть, что при критических состояниях необходима непрерывная ингаляция дыхательных смесей с высокой концентрацией кислорода. Однако такая ингаляция должна быть непродолжительной. Необходимо по возможности быстрее устранить причину острой гипоксии и снизить концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси. Наиболее оптимальной считается продолжительная (до 2 ч) непрерывная ингаляция увлажненной 40% кислородной смеси со скоростью подачи O<sub>2</sub> 5–6 л/мин через носоглоточные катетеры, введенные через нижние носовые ходы на глубину 10–12 см.

Другие (неингаляционные) методы оксигенотерапии либо менее эффективны, либо менее доступны. *Энтеральная оксигенация* имеет наибольшее значение для улучшения функций печени, так как всасывающийся в пищеварительном тракте кислород оксигенирует кровь воротной вены. Есть сведения о применении этого метода при вирусных гепатитах и острых кишечных инфекциях. Однако при зондовом введении кислородных коктейлей существует опасность перерастяжения пищеварительного тракта, поскольку сосуды суживаются и всасывание кислорода ухудшается. При этом кислород быстро достигает ампулы прямой кишки и не может ликвидировать артериальную гипоксемию.

Несомненно, перспективным методом является *экстракорпоральная мембранная оксигенация крови*. Этот метод применяется при временной неспособности легких обеспечить адекватный газообмен, например, при тотальной пневмонии. Главная опасность при экстракорпоральной мембранной оксигенации — коагулопатическое кровотечение, поскольку метод требует значительной гепаринизации крови. Кроме того, для широкого внедрения этого метода необходимо соответствующее техническое оснащение и подготовленный медперсонал.

Из применяемых в настоящее время методов антигипоксической терапии наиболее эффективным является *оксигенобаротерапия (ОБТ)* — лечение сжатым кислородом с парциальным давлением более 0,1 МПа (1 кгс/см<sup>2</sup>) в специальных барокамерах.

Принцип действия ОБТ основан на значительном возрастании кислородной емкости крови за счет полного насыщения гемоглобина кислородом и увеличения его количества, растворенного в плазме. По сравнению с оксигенотерапией оксигенобаротерапия имеет следующие *преимущества*:

- w компенсирует любую форму гипоксии и прежде всего гемическую;
- w существенно удлиняет расстояние эффективной диффузии кислорода в тканях;
- w обеспечивает метаболические потребности тканей при снижении объемной скорости кровотока;
- w создает резерв кислорода в организме.



Лечебный эффект оксигенобаротерапии при инфекционных заболеваниях проявляется ликвидацией гипоксии органов и тканей, активацией метаболических и дезинтоксикационных процессов, улучшением микроциркуляции, коррекцией иммунного статуса, подавлением жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и потенцированием действия антибактериальных препаратов. В связи с этим общими показаниями к применению ОБТ являются все виды гипоксии, нарушения микроциркуляции, метаболизма и иммунного статуса. Очевидно, что в клинике инфекционных болезней эти патологические изменения чаще наблюдаются при критических состояниях (ИТШ, ИТЭ, ОДН, острая печеночная недостаточность и др.) или при наличии факторов риска их развития.

*Общими противопоказаниями к оксигенобаротерапии принято считать:*

- w нарушения проходимости слуховых труб и каналов, воспалительные процессы в носоглотке, среднем ухе и придаточных пазухах носа;
- w наличие замкнутых газосодержащих полостей в легких, печени и других органах (каверны, абсцессы, кисты);
- w эпилепсия или иные судорожные припадки в анамнезе;
- w тяжелые формы артериальной гипертензии;
- w повышенная чувствительность к кислороду, боязнь замкнутого пространства.

Важным фактором, определяющим эффективность ОБТ, является раннее применение этого метода лечения. При позднем использовании ОБТ в интенсивной терапии трудно рассчитывать на успех, а иногда можно получить ухудшение состояния больного, что объясняется грубыми нарушениями клеточных мембран длительной гипоксией.

Перед началом оксигенобаротерапии тяжелобольному следует обеспечить безопасность и эффективность самого сеанса. Для этого необходимо стабилизировать гемодинамику, ликвидировать или уменьшить гиповолемию, купировать психомоторное возбуждение и снять болевой синдром. Кроме того, следует проверить и укрепить все дренажи и катетеры, провести туалет бронхиального дерева, катетеризировать мочевой пузырь. Для предотвращения *баротравмы легкого* необходимо заключение рентгенолога о состоянии органов грудной клетки. Дренажи из плевральной полости соединяются с системой “водяного замка”, состоящего из аппарата Боброва, фиксированного к ложу больного. С целью предотвращения *баротравмы уха* тяжелобольному закапывают в носовые ходы по 3–4 капли сосудосуживающего препарата (нафтизин, галазолин). При полной блокаде евстахиевых труб в случае необходимости проведения баросеанса по жизненным показаниям применяется парацентез барабанных перепонок.

Во время сеанса следует *строго соблюдать все меры противопожарной безопасности, исключая возможность воспламенения кислорода*. Для этого не допускается помещение пациента в барокамеру в синтетической или загрязненной одежде, наличия на его теле мазевых повязок, а также посторонних предметов, способных вызвать возгорание и разрушение барокамеры.

Сеансы ОБТ проводятся медперсоналом, владеющим этим методом, и допущенным к работе с лечебными гипербарическими системами. Во время проведения сеанса врачу необходимо вести непрерывное наблюдение за тяжелобольным: оценивать его поведение, цвет кожных покровов, частоту пульса и дыхания. Повышать и снижать давление в барокамере в этом случае приходится ступенчатым способом со скоростью 0,01 МПа/мин с остановкой на каждой ступени по 3–5 мин. Уровень изопрессии и ее длительность подбираются индивидуально и зависят от вида патологии, степени выраженности различных патологических процессов, а также реакции больных на гипероксию. При этом частота сеансов ОБТ находится, как правило, в прямой зависимости, а экспозиция и величина заданного давления кислорода в обратной зависимости от тяжести состояния. Поэтому больному в крайне тяжелом состоянии в первые сутки целесообразно проводить

сеансы оксигенобаротерапии с интервалом 4–6 ч при давлении 0,15—0,17 МПа. В дальнейшем частота сеансов, время экспозиции и величина давления изменяется в зависимости от динамики патологического процесса и состояния больного.

Общие показания к ОБТ и принципы ее проведения могут быть использованы в комплексной интенсивной терапии любых инфекционных заболеваний. Однако в настоящее время разработаны частные показания, противопоказания и схемы лечения при конкретных бактериальных и вирусных инфекциях.

**Вирусный гепатит.** Оксигенобаротерапия показана при острой печеночной недостаточности (прекома, кома), тяжелом течении заболевания, среднетяжелом с факторами риска развития критических состояний и неблагоприятного исхода болезни. Рекомендуется также проведение повторных курсов ОБТ при затяжном течении вирусного гепатита.

Следует помнить, что при нарастании признаков острой печеночной недостаточности и развитии собственно печеночной комы оксигенобаротерапия даже в комплексе с другими мероприятиями интенсивной терапии может оказаться неэффективной. Поэтому ее целесообразно начинать при тяжелом течении болезни с первых суток лечения больного в стационаре. При среднетяжелом течении вирусного гепатита показаниями к ОБТ являются такие факторы риска, как дефицит массы тела, гиповитаминоз, экологопрофессиональный стресс, иммунодефицит, наличие у больного других инфекционных или хронических заболеваний. У женщин прогностически неблагоприятным фактором является беременность. Отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии в течение 7 сут при среднетяжелом течении вирусного гепатита В также является показанием к ОБТ.

Больного не следует помещать в барокамеру в состоянии выраженного психомоторного возбуждения, так как это может привести к ее разгерметизации.

Рекомендуются следующие режимы оксигенобаротерапии:  $pO_2 = 0,20$  МПа, экспозиция 45 мин по 2–3 сеанса в сутки при острой печеночной недостаточности и экспозиция 60 мин по 1 сеансу в сутки при тяжелом и среднетяжелом течении болезни. Частота сеансов при печеночной коме может быть увеличена, если после очередного сеанса ОБТ быстро наступает ухудшение психоневрологического статуса. В промежутках между сеансами ОБТ рекомендуется проведение оксигенотерапии. Продолжительность лечения определяется наступлением стойкой ремиссии заболевания (по клиническим и биохимическим показателям) и не превышает, как правило, 10 сут.

При затяжном течении вирусного гепатита проводят повторные курсы ОБТ из 10 сеансов в режиме  $pO_2 = 0,20$  МПа с экспозицией 45 мин.

**Критериями эффективности** оксигенобаротерапии при вирусном гепатите являются исчезновение признаков энцефалопатии и геморрагического синдрома, уменьшение интоксикации и желтухи, нормализация размеров печени и биохимических показателей крови.

**Брюшной тиф.** Показаниями к ОБТ следует считать тяжелое течение болезни с выраженной интоксикацией, а также развитие таких осложнений, как инфекционно-токсическая энцефалопатия (тифозный статус), нарушение сосудистого тонуса вплоть до инфекционно-токсического шока, поражение сердечной мышцы (миокардиодистрофия, миокардит), пневмония. Кроме того, ОБТ показана больным, состояние которых расценивается как среднетяжелое, но имеющим факторы риска — поздняя госпитализация (позднее 7-го дня болезни), снижение резистентности организма, нарастание лейкоцитоза в периферической крови более  $9 \cdot 10^9$ /л, сочетание с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, рецидивирующее течение брюшного тифа.

Оксигенобаротерапия может проводиться и в других случаях при отсутствии в течение 4 дней эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии.

**Противопоказаниями** к ОБТ следует считать начальные признаки кишечного кровотечения (положительная реакция Грегерсена), предперфоративное состояние (боли в животе, вздутие живота), кишечное кровотечение и перфорацию кишечника.

Оксигенобаротерапию при тяжелом течении брюшного тифа следует начинать в первый же день поступления больного в стационар. Эффективность сеансов ОБТ повышается, если они проводятся после инфузионно-дезинтоксикационной терапии. При развитии ИТШ больного следует помещать в барокамеру только после выведения из шока.

Рекомендуют следующие режимы ОБТ: при тяжелом течении заболевания сеансы проводятся при  $pO_2 = 0,20$  МПа, экспозиции 60 мин 1–2 раза в сутки, а при критических состояниях (ИТЭ, ИТШ) 2–3 раза в сутки с проведением оксигенотерапии в интервалах между сеансами ОБТ. Лечение продолжается в течение 7–10 сут. При среднетяжелом течении брюшного тифа можно ограничиться 1 сеансом в сутки при том же  $pO_2$  и экспозиции. Курс составляет 5–7 сеансов. Независимо от степени тяжести заболевания при развитии пневмонии  $pO_2$  во время сеанса не должно превышать 0,15 МПа, а экспозиция 40 минут. **Критериями эффективности** ОБТ при брюшном тифе считаются:

- w улучшение общего самочувствия и исчезновение признаков энцефалопатии;
- w сокращение сроков проявления синдромов общей инфекционной интоксикации, термильного илеита и гепатолиенального;
- w исчезновение расстройств в системе микроциркуляции и ЭКГ-признаков поражения сердца;
- w исчезновение гипоксемии и нормализация показателей КОС;
- w коррекция иммунологических расстройств.

**Менингококковая инфекция.** Оксигенобаротерапия показана при генерализованных формах (менингит, менингоэнцефалит, менингококкцемия или их сочетания) с тяжелым и крайне тяжелым течением. При среднетяжелом течении заболевания ОБТ назначают при отсутствии в течение 12 ч эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии. Относительным противопоказанием к ОБТ является выраженное психомоторное возбуждение. Помещать больного в барокамеру следует только после купирования возбуждения медикаментозными средствами. При ИТШ необходимо вначале добиться стабилизации гемодинамических показателей, а затем приступать к проведению сеанса ОБТ. Учитывая необходимость быстрой коррекции состояния больного при синдроме вклинения головного мозга, проведение ОБТ в одноместных барокамерах не рекомендуется.

Проводить оксигенобаротерапию при менингококковой инфекции лучше с первого дня лечения в стационаре. Используют следующие режимы:  $pO_2 = 0,20$  МПа, экспозиция 60 мин; при тяжелом и крайнетяжелом течении болезни 2–3 сеанса в сутки, при среднетяжелом — достаточно 1 сеанса в сутки. Курс лечения, как правило, не превышает 5 дней. **Критериями эффективности** ОБТ являются:

- w исчезновение признаков церебральной гипертензии и энцефалопатии;
- w стабилизация гемодинамических показателей и улучшение микроциркуляции;
- w уменьшение выраженности или полное исчезновение менингеального синдрома;
- w санация ликвора.

**Дифтерия.** Показаниями к ОБТ являются все случаи токсической, субтоксической и распространенной форм заболевания, а также локализованная форма при наличии клинико-электрокардиографических признаков поражения миокарда. Противопоказано проведение ОБТ при дифтерии гортани с нарушением проходимости дыхательных путей (истинный круп). Оксигенобаротерапия проводится на фоне специфической серотерапии, антибиотикотерапии и дезинтоксикационных мероприятий. Рекомендуются

режимы:  $pO_2=0,15-0,17$  МПа, экспозиция 45 мин. Частота сеансов при токсической дифтерии III степени с признаками нарушения А—В проводимости — 2–3 в сутки с обязательной оксигенотерапией в интервалах между сеансами ОБТ. При других формах дифтерии — 1–2 сеанса в сутки в зависимости от выраженности терапевтического эффекта. Лечение начинают в 1-е сутки пребывания больного в стационаре и проводят в течение 7–10 дней.

**Критериями эффективности** являются: уменьшение интоксикации, исчезновение отека слизистой оболочки ротоглотки и подкожной клетчатки шеи, уменьшение или полное исчезновение дифтерийных пленок, положительная динамика клинико-электрокардиографических признаков поражения миокарда.

**Дизентерия.** ОБТ показана при тяжелых формах, осложненных ИТШ, ИТЭ, а также при затяжном и хроническом течении дизентерии. Учитывая частые позывы на дефекацию в остром периоде заболевания, больного помещают в барокамеру с подкладным судном. Сеансы проводят в режиме:  $pO_2 = 0,20$  МПа, экспозиция 60 мин, 1–2 раза в сутки. При затяжном и хроническом течении дизентерии курс лечения составляет не менее 10 сеансов по 1 сеансу в день.

**Критериями эффективности** являются: исчезновение интоксикации, стабилизация гемодинамики, репарация слизистой толстой кишки, наблюдаемая при фиброколоно- и ректороманоскопии.

**Лептоспироз.** ОБТ проводится при тяжелых формах заболевания. Показаниями являются выраженная желтуха, тромбгеморрагический синдром, острая печеночная недостаточность, ОПН, поражение нервной системы (ИТЭ, менингит, менингоэнцефалит). Абсолютных противопоказаний к ОБТ нет. Режимы определяются видом и степенью выраженности критического состояния или осложнения. Сеансы проводят 1–2 раза в сутки при  $pO_2=0,20$  МПа с экспозицией 45–60 мин. Положительного эффекта удается добиться в течение 5–7 дней.

**Критерии эффективности** — исчезновение синдромов критических состояний, положительная динамика биохимических показателей крови, коррекция микроциркуляторных расстройств.

При *кори, краснухе, эпидемическом паротите и ветряной оспе* ОБТ показана только в случаях тяжелого течения болезни с поражением нервной системы (энцефалиты, менингоэнцефалиты). В этом случае используют режимы, применяемые при менингококковой инфекции. **Критерии эффективности** идентичны. Положительный эффект удается получить за 7–10 сут лечения.

**Ботулизм.** ОБТ показана больным с любой степенью тяжести заболевания и проводится одновременно с введением противоботулинических сывороток. Противопоказаниями к ОБТ являются грубые формы нарушения дыхания, требующие перевода больного на ИВЛ.

Рекомендуемые режимы:  $pO_2=0,17-0,20$  МПа, экспозиция 40 мин с частотой от 1 сеанса в сутки при легких формах до 4–6 при тяжелых. Лечение более эффективно в случае его применения в первые сутки заболевания. Длительность курса не превышает 3 сут.

**Критериями эффективности** являются улучшение общего самочувствия, снижение выраженности неврологических проявлений болезни, стойкое прекращение дальнейшего прогрессирования болезни после начала оксигенотерапии.

# ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Эфферентная терапия (от латинского *efferens* — выводить) направлена на выведение из организма токсических и балластных веществ, метаболитов и осуществляется главным образом с помощью медико-технических систем.

Эндогенная интоксикация, свойственная большинству инфекционных заболеваний, является основной точкой приложения эфферентных методов. Влияние эфферентной терапии на патологические процессы не исчерпывается прямой детоксикацией. При некоторых состояниях целью применения эфферентных методов лечения является необходимость коррекции иммунологических нарушений (путем выведения избытка циркулирующих иммунных комплексов, иммунокомпетентных клеток, аутоантител). Практическое значение имеет также возможность направленной коррекции белкового и водно-электролитного состава крови.

Эфферентную терапию следует с полным основанием относить к этиопатогенетическим методам лечения, поскольку возможно связывание и удаление не только микробных токсинов, но и самих бактерий и вирусов. Вместе с тем *такая терапия эффективна только в комплексе с обычным этиотропным и поддерживающим лечением соответственно нозологической форме заболевания.*

Эфферентная терапия реализуется инвазивными (экстракорпоральная гемокоррекция и фотомодификация крови) и неинвазивными (энтеросорбция) методами.

## ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

К экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГ) относятся трансфузиологические операции направленного количественного и качественного изменения клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови во внеорганизменном перфузионном контуре кровообращения.

Эти изменения на сегодняшний день реализуются с помощью мембранной, сорбционной, центрифужной, электромагнитной и преципитационной технологий обработки крови. Предтечей современной ЭГ является операция заменного переливания крови, заключающаяся в эксфузии 300–500 мл крови с последующим замещением адекватным объемом донорской свежезаготовленной крови. Циклы гемозксфузии и гемотрансфузии повторяются до достижения объема выведения 5—7 л крови. К достоинствам операции заменного переливания крови относят возможность проведения ее без специальной аппаратуры в условиях любого стационара. Существенными недостатками считаются слабый детоксикационный эффект, трудности заготовки больших количеств однокрупной крови и трансфузиологические осложнения, в связи с чем этот метод ЭГ в настоящее время практически не применяется.

**Гемодиализ** — метод детоксикации, основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую мембрану низкомолекулярных токсических субстанций, электролитов и внутрисосудистой жидкости из циркулирующей экстракорпорально крови в диализирующий раствор. В настоящее время под аппаратом для гемодиализа (как и для других экстракорпоральных операций) понимают монитор, систему магистралей и массообменное устройство — диализатор, который и определяет качественные характеристики гемодиализа.

Основные **синдромальные показания** к применению гемодиализа:

- острая почечная несостоятельность любого генеза, изотоническая гипергидратация при заболеваниях сердца, печени, почек, неправильного плазмозамещения при неэффективности интракорпоральной дегидратации;

- гиперкалиемия вследствие недостаточности функции почек, надпочечников, избыточного применения антагонистов альдостерона или калийсодержащих растворов при неэффективности традиционной терапии;

- азотемия продукционного и (или) ретенционного генеза на фоне недостаточности функции почек.

Следует подчеркнуть, что бикарбонатный гемодиализ лучше переносится больными и предпочтительнее ацетатного гемодиализа, особенно при необходимости коррекции ацидоза у больных с ОПН.

**Гемофильтрация и ультрафильтрация.** Гемофильтрация и ультрафильтрация — методы детоксикации, основанные на принципе фильтрационного переноса жидкости и некоторых токсических субстанций через полупроницаемую мембрану из циркулирующей экстракорпорально крови за счет градиента давления. При этом, если в качестве массообменных устройств применяют диализаторы, мембрана которых имеет коэффициент фильтрации 2,5–70 мл/мин, операция носит название “изолированная ультрафильтрация” или “сухой диализ”; в случае использования гемофильтров, мембрана которых имеет коэффициент фильтрации 90–140 мл/мин, операция называется “гемофильтрация”. Соответственно, если при ультрафильтрации из крови выводятся ионы и низкомолекулярные вещества, при гемофильтрации выводятся вещества низкой и частично средней молекулярной массы, а объем выводимой жидкости таков (до 5–7 л/ч), что требует адекватного инфузионного замещения специальными растворами типа гемофильтразола фирмы “Фрезениус” или приготовляемыми из стандартных солевых концентратов в специальных мониторах для гемодиализа и гемофильтрации типа “АК-200 ультра” производства фирмы “Гамбро”. В соответствии с основными направлениями применения гемофильтрации (как метода, альтернативного гемодиализу у больных с хронической почечной недостаточностью и как метода “продолжительной спонтанной гемофильтрации” при сердечно-сосудистой недостаточности и почечной несостоятельности) разработаны и выпускаются гемофильтры двух категорий, отличающиеся площадью поверхности мембраны, рекомендуемым объемным кровотоком и, соответственно, объемом фильтрации. Для гемофильтров используют мембраны в виде полых волокон из полисульфона и полиамида.

Мониторы для проведения аппаратной гемофильтрации снабжены балансировочным устройством, позволяющим вводить количество жидкости, адекватное выведенному из крови. В качестве замещающей среды применяют полиионные сбалансированные растворы. Спонтанная гемофильтрация обеспечивает выведение 500–600 мл жидкости в час, для ее проведения в артериовенозном варианте не требуется специальной аппаратуры.

**Показания для применения изолированной ультрафильтрации** — отечный синдром и гипергидратация вследствие заболеваний сердца, почек, неправильного плазмозамещения при неэффективной традиционной терапии.

**Показания для применения гемофильтрации:**

- острая почечная несостоятельность любого генеза;
- острые отравления спиртами, техническими жидкостями;
- изотоническая гипергидратация при заболеваниях сердца, печени, почек, неправильного плазмозамещения при неэффективности медикаментозной дегидратации;
- эндотоксикоз хирургического и терапевтического генеза при недостаточности функции печени, почек и (или) неэффективности интракорпоральных методов детоксикации;
- полиорганная недостаточность при инфекционных заболеваниях.

**Гемосорбция** (гемокарбоперфузия) — метод детоксикации, основанный на выведении из крови больших токсических субстанций путем перфузии через адсорбенты в экстракорпоральном контуре. Для сорбции наиболее часто применяются

активированные угли и ионнообменные смолы. Сорбционные характеристики этих веществ по отношению к основным токсическим субстанциям представлены в табл. 17.

**Основные показания для проведения гемосорбции** — тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний; тяжелые эндотоксикозы хирургического и терапевтического генеза.

**Лимфосорбция** — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на дренировании грудного лимфатического протока, эксфузии и фракционной сорбции лимфы с последующим ее введением в сосудистое русло. Удаление значительного количества лимфы для достижения детоксикационного эффекта оказалось нередко неблагоприятным для больного в силу невозможности полной компенсации составных частей удаляемой лимфы и клеток, что нарушало белковый и иммунный гомеостаз таких больных. В 1974 году Ю. М. Лопухин и соавт. и Р. Т. Панченков и соавт. впервые одновременно опубликовали результаты разработки и применения в клинике метода лимфосорбции.

В основе активной детоксикации за счет дренажа грудного лимфатического протока и лимфосорбции лежит удаление маркеров начальной токсинемии и факторов вторичной токсической агрессии, которые попадают в лимфу грудного лимфатического протока из очагов и должны дренироваться этой системой.

**Основными показаниями к лимфосорбции** считаются:

- острые деструктивные процессы в брюшной полости с эндогенной интоксикацией в стадии аутоагрессии и гомеостатической несостоятельности тяжелый деструктивный панкреатит, разлитой гнойный перитонит;
- печеночная недостаточность и несостоятельность с выраженным цитолизом гепатоцитов или значительным холестазом;
- сепсис с очагом в брюшной, плевральной полостях.

**Ликворосорбция** — это операция внеорганизменной фракционной или непрерывной обработки ликвора с применением активных гемосорбентов. Возможные **показания к ликворосорбции** — менингоэнцефалиты с замедленной спонтанной санацией ликвора (с высокой мутностью ликвора, протеинорахией и гипогликорахией).

**Плазмаферез, плазмосорбция, цитаферез.** **Плазмаферез** — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы больного электролитными растворами, препаратами крови и (или) кровезаменителями. Плазмаферез в объеме, превышающем 50% объем циркулирующей плазмы, носит название плазмообмена.

Первый в мире плазмаферез был выполнен в 1913 году в России профессорами Военно-медицинской академии В.А. Юревичем и Н.К. Розенбергом. Термин “плазмаферез” (apheresis — удаление) предложен Abel et. al. в 1914 году для обозначения избирательного удаления плазмы из организма. Впервые в клинике плазмаферез был применен Waldensrom в 1944 г. Широкое распространение метод получил с 70-х гг. благодаря разработке фракционаторов крови и мембранных плазмофилтров.

Плазмаферез в силу больших возможностей варьирования методик его проведения (скорость, объем перфузии, объем и качество плазмозамещения, трансфузионная и медикаментозная программа) может иметь детоксикационную, иммунокорректирующую и реокорректирующую направленность. В связи с этим **основными показаниями к проведению плазмафереза** являются:

- тяжелые декомпенсированные стадии эндотоксикоза различного генеза (после ранений, травм, термических поражений, отравлений, радиационных поражений и др.);
- тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний;
- хронические аутоиммунные заболевания (бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани, гематологические заболевания и др.);
- хронический эндотоксикоз при заболеваниях печени, почек, легких;

- тотальный гемолиз и миолиз при отравлениях гемолитическими ядами, синдроме сдавления и др.

Таблица 17

**Оптимальный выбор адсорбентов для выведения веществ из биологических жидкостей (по Н. А. Белякову, 1991)**

Вещества	Размер молекул, нм	Соотношение $V_{mi}/V_{me}/V_{ma}$	Гемосорбент
Спирты, мочевины, мочевая кислота, бензол, дихлорэтан, тетрагидрокарбон, креатинин, мединал, карбофос, хлорофос,	Малые молекулы $0,3 < O_{эф} < 0,6$	5:3:2	СКН-М, СУГС, СКТ-6А-ВЧ ФАС, АУВ, ИГИ, ВНИИТУ-1
Билирубин, олигопептиды, кинины, некоторые витамины, инулин, гидролитические	Средние молекулы $0,6 < O_{эф} < 2,0$	2:5:3	СКН-К, АУВ, СКТ-6А-ВЧ, КАУ-2
Крупномолекулярные белки, иммунные комплексы, фосфолипиды, хиломикроны, бактериальные токсины,	Большие молекулы $2,0 < O_{эф}$	1:5:4	АДБ, АУВ, СКН-ЗК, СКТ-6АМЕ

Примечание.  $O_{эф}$  – эффективный диаметр,  $V_{mi}$  – объем микропор,  $V_{me}$  – объем мезопор,  $V_{ma}$  – объем макропор

Если при плазмаферезе выведенная плазма не замещается компонентами крови или кровезаменителями, а сорбируется и реинфузируется — такая операция носит название “плазмсорбция”. *Плазмсорбция* может быть неселективной (применение в качестве сорбентов активированных углей), полуселективной (применение ионообменных смол) и селективной (применение иммуносорбентов или аффинных сорбентов). С целью активной детоксикации плазмсорбция редко применяется изолированно, однако она часто дополняет плазмаферез. Такая комбинация (плазмаферез + плазмсорбция) целесообразна при всех вышеизложенных показаниях, связанных с эндотоксикозом.

*Цитаферез* — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на выведении определенных клеточных компонентов крови больного и замене их компонентами, препаратами крови и (или) кровезаменителями. Различают следующие варианты цитафереза: эритроцитаферез, тромбоцитаферез, лимфоцитаферез, гранулоцитаферез, стемаферез (выведение стволовых клеток крови). Как правило, цитаферез дополняет специфические эффекты действия плазмафереза.

*Гемоксигенация* — метод гемокоррекции, основанный на изменении состава крови путем ее оксигенации при перфузии в экстракорпоральном контуре.

В зависимости от массообменного устройства различают пузырьковую, пленочную, мембранную оксигенацию и оксигенацию с помощью фторорганического переносчика кислорода. Наиболее физиологичной представляется мембранная оксигенация. По объемной скорости перфузии различают высокопоточную (применяется в аппаратах искусственного кровообращения для замещения функции легких) и малопоточную, которая применяется для экстракорпоральной гемокоррекции. Малопоточная гемоксигенация редко применяется как изолированная операция, чаще всего она используется для потенцирования детоксикационного и реокорректирующего действия гемосорбции, плазмсорбции, плазмафереза.

**Основные показания к применению гемоксигенации:**

- тяжелые декомпенсированные стадии эндотоксикоза различного генеза (после ранений, травм, термических поражений, отравлений, радиационных поражений и др.);



- тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний;
- респираторный дистресс-синдром взрослых;
- тяжелые пневмонии.

**Перитонеальный диализ** — метод детоксикации, в основе которого лежит диффузионный и фильтрационный перенос через живую мембрану — брюшину низко-, среднемолекулярных токсических субстанций и жидкости из внутри- и внесосудистого пространства в естественно существующую полость брюшины. С помощью этой технологии можно удалять из крови и всей внутренней среды организма прежде всего экзогенные и эндогенные водорастворимые вещества.

**Показаниями к применению перитонеального диализа** считаются:

- хроническая почечная недостаточность;
- острая почечная недостаточность и несостоятельность;
- профилактика прогрессирования эндотоксикоза при деструктивных процессах в животе (перитонит, панкреатит).

### **Острый перитонеальный диализ**

Принцип метода: Использование брюшины как полупроницаемой мембраны, через которую возможно прохождение в брюшную полость токсических веществ, электролитов по градиенту концентрации, а воды - по градиенту осмотического давления. Для этого в брюшную полость вводят специальные растворы, по ионному составу близкие к ионному составу плазмы крови. Осмотически активным компонентом является глюкоза в концентрациях 1,36% - 2,3%.....-3,86% ( что соответствует 1,5%- 2,5%- 4,25% концентрациям раствора декстрозы, которая используется в импортных официальных растворах).

После введения раствора он некоторое время находится в брюшной полости, а затем удаляется и замещается свежей порцией раствора. Цикл повторяется многократно в течение суток.

Основными преимуществами острого ПД по сравнению с другими методами заместительной терапии функции почек (гемодиализ, гемодиализация, ультрафильтрация) являются:

1. Выведение через брюшину не только воды и электролитов, продуктов азотистого обмена, но и среднемолекулярных токсических субстанций. При эндотоксикозах, к которым с полным основанием можно отнести многие инфекционные заболевания, этот метод имеет большие возможности по детоксикации.

2. Возможность использования ПД при развившемся геморрагическом синдроме без риска усиления его проявлений.

3. Доступность и техническая простота метода, отсутствие необходимости в высокоспециализированном оборудовании, расходных материалах. Возможность использования в условиях любого стационара.

4. Отсутствие риска синдрома нарушенного равновесия, стабильность внутрисосудистого объема и возможность плавного выведения жидкости в практически любом необходимом объеме вследствие непрерывности процедуры и управляемости ультрафильтрации.

Основными противопоказаниями к ПД считаются состояния после обширных хирургических операций на органах брюшной полости, спаечная болезнь, беременность, дыхательная недостаточность. Проведение ПД малоэффективно, если масса тела больного превышает 100 кг, так как могут оказаться недостаточными транспортные возможности брюшины как полупроницаемой мембраны.

### **Методические принципы ПД**

1. Хирургический доступ. Предполагает безопасную установку катетера для проведения процедуры. Оптимально использование специального катетера для ПД, т.н. катетера Тенкхоффа, который обеспечивает хорошие условия для циркуляции ПД раствора, не раздражает брюшину и необходим при проведении хронического ПД. При остром ПД может использоваться любой катетер, вплоть до отрезков стерильных пластиковых трубок от систем для переливания крови с отверстиями на дистальном конце. В любом случае катетер должен устанавливаться в полость малого таза. Установка катетера осуществляется либо путем лапаротомии, либо лапароцентеза или лапароскопически. Безопасными местами пункции являются средняя линия живота ( на 3 см ниже пупка) и точки посередине линий, соединяющих пупок и передние верхние ости подвздошных костей.

2. Проведение циклов ПД. Цикл включает в себя процесс инфузии, который представляет собой интраперитонеальное введение подогретого до 37 град. С специального раствора в течение 10- 15 минут. Далее следует период экспозиции - от 0 до 6 часов. Цикл завершается эксфузией раствора через тот же катетер в течение 20 минут. Инфузия и эксфузия при " ручном ПД" осуществляется за счет силы тяжести, а при "аппаратном ПД" - за счет положительного или отрицательного давления, создаваемого специальным прибором -циклером. В начале ПД всегда используют малые объемы (1л) ПД раствора и короткие циклы ( около 1 часа), при этом за сутки расходуется до 25 литров . По мере коррекции ОПН объемы увеличиваются до 2-2,5 л ,а длительность циклов - до 4-6 часов.

### **3. Технические особенности острого ПД.**

3.1. Предварительный подогрев растворов осуществляется либо на водяной бане, либо с помощью специальных нагревателей или термостатов. Перегрев раствора опасен в большей степени, чем его переохлаждение.

3.2. Обычно используется начальная концентрация раствора - 1,36%. При этом ультрафильтрация составляет 50-150 мл жидкости в час, что соответствует удалению 1,2-3,6 литра жидкости за сутки. Этим создается резерв объема для инфузионной терапии. Следует учитывать, что максимальная скорость ультрафильтрации достигается в течение первых 15-30 минут, поэтому максимальные значения ультрафильтрации достигаются, если слив осуществляется сразу после инфузии. Если необходимо еще больше увеличить объем ультрафильтрации, нужно использовать более концентрированные растворы. Например, при использовании 3,86% раствора можно достичь удаления до 1 литра жидкости в час, что особенно важно при отеке легких, отеке мозга и прочих проявлениях гипергидратации. Таким образом, объем и скорость ультрафильтрации определяется периодом экспозиции ПД раствора в брюшной полости и концентрацией раствора.

3.3. Имеются готовые фабричные растворы в пластиковой упаковке, отличающиеся удобством, безопасностью пользования и длительными сроками хранения. Это ПД растворы производства фирм «Фрезениус», Германия, «Гамбро», Швеция, «Бакстер», США. Они выпускаются в емкостях от 0,5 до 2,5 литра.

Раствор для ПД можно приготовить в любой аптеке, для этого в 1 литре воды растворяют 148 мг хлорида калия, 8120 мг хлорида натрия, 255 мг хлорида кальция (х 2 H<sub>2</sub>O), 152 мг хлорида магния (х 6 H<sub>2</sub>O), а далее 13600 мг глюкозы для получения 1,36% раствора (или 23000 мг для 2,3% раствора, или 38600 мг - для 3,86%). Полученный раствор может стерилизоваться автоклавированием в стеклянных бутылках. Подобные растворы вводятся с использованием обычных пластиковых систем для переливания растворов.

При проведении курса лечения могут применяться как один, так и сочетание методов ЭГ и даже меняться интенсивность и направленность эффекта принципиально одного метода. Более того, в ряде случаев для достижения желаемого результата необходима комбинация методов гемокоррекции в одном экстракорпоральном контуре,

позволяющая либо потенцировать основную направленность ЭГ, либо достигать сочетанной направленности, либо нивелировать нежелательное действие изолированной операции.

**Фотогемотерапия** представляет собой дозированное облучение крови квантами света длиной волны от 280 до 680 нм (верхняя часть ультрафиолетового спектра и видимый свет). Вызываемое фотонами возбуждение биомолекул и функционально-структурные изменения форменных элементов крови приводят к существенной активации лейкоцитов, факторов неспецифической резистентности организма, изменению проницаемости мембран и запуску опосредованных каскадных фотохимических реакций. Считается, что коротковолновое облучение крови (до 400 нм) обуславливает в основном иммунокорректирующий эффект, а длинноволновое облучение оптического диапазона существенно улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию.

Фотогемотерапия в клинической практике реализуется методами трансфузии аутокрови (АУФОК) или внутрисосудистым облучением крови (ВФОК) как самостоятельно, так и в комбинации с методами ЭГ. Для инфекционных больных, исходя из эпидемиологических соображений, предпочтительна методика ВФОК, так как компоненты оптических систем, контактирующие с кровью, используются однократно.

В методике АУФОК используют аппараты “ИЗОЛЬДА”, «Надежда «О», ультрафиолетовый облучатель ОКН-11 и гелий-неоновые лазеры. При этом кровь больного забирают во флакон с консервантом типа “Глюгизир”, а облучение проводят при реинфузии аутокрови со скоростью 20–40 мл/мин. Объем облучаемой за сеанс АУФОК крови составляет 2–5 мл/кг. Курс лечения составляет 5–10 сеансов, по одному сеансу ежедневно или через день.

В методике ВФОК используют ультрафиолетовый кварцевый облучатель ОВК-3 (модели 3,4,5), лазерные облучатели типа “Шатл”, “Атолл”, АЛТ-101, АЛОК-1.

ВФОК проводят путем введения световода через иглу или катетер, как правило, внутривенно. Кончик световода должен находиться на уровне среза иглы и постоянно омываться изотоническим раствором натрия хлорида. Длительность сеанса определяется временем, необходимым для облучения 20% объема циркулирующей крови и составляет 30–60 мин при использовании периферических и 10–15 мин при использовании центральных вен. После сеанса световод удаляют и продолжают инфузионную терапию.

Показаниями к фотогемотерапии считают: бактериальные осложнения инфекционных заболеваний (пневмонии, синуситы и пр.), переход в хроническую форму, затяжную реконвалесценцию при вирусных гепатитах с активным цитолитическим синдромом.

**Организация ЭГ инфекционным больным.** Операции ЭГ осуществляют специально обученные врач и операционная сестра. Они проводятся в операционной или реанимационной палате, оборудованной и оснащенной в соответствии с требованиями ведения больных, находящихся в критическом состоянии, наличием следящей и лечебной аппаратуры, аппаратов и устройств для гемокоррекции, соответствующих медикаментов и инфузионных сред, возможностью проведения сердечно-легочной реанимации. Операционная должна быть оснащена аптечкой, содержащей средства для оказания неотложной медицинской помощи.

При подготовке и проведении экстракорпоральных операций необходимо строго соблюдать требования асептики. Особое внимание следует уделять предупреждению контактного инфицирования при рассечении трубок и монтаже кровепроводящих магистралей. Персонал, выполняющий операцию, работает в операционной одежде (халаты, костюмы), шапочках, перчатках и масках.

Предоперационное обследование больного, кроме патогномичных критериев, определяющих характер основной патологии, требующей применения эфферентной терапии, должно включать:

- клинический осмотр больного с оценкой состояния жизненно важных функций (сознание и поведение, дыхание, кровообращение, характер гидратации и темп диуреза, цвет кожных покровов, запах);
- полный клинический анализ крови с определением содержания тромбоцитов и показателя гематокрита;
- определение группы и резус-принадлежности крови больного;
- анализ крови на RW, ВИЧ-носительство и HbS-антиген;
- определение концентрации сывороточного белка и по возможности — альбумина;
- определение основных показателей свертывания периферической венозной крови (времени свертывания или рекальцификации крови, протромбинового индекса, концентрации фибриногена плазмы крови, фибриногена Б или этанолового теста, спонтанного фибринолиза, толерантности к гепарину, антитромбина III).

Минимально необходимый объем лабораторного обследования при проведении экстренных операций ЭГ включает в себя определение времени свертывания и длительности кровотечения, числа эритроцитов и тромбоцитов, протромбина, фибриногена, группы крови.

**Методические принципы проведения операций ЭГ** (по К. Я. Гуревичу, 1995).

Операция ЭГ состоит из следующих этапов:

- непосредственная премедикация;
- сосудистый доступ;
- гемодиллюция;
- стабилизация крови;
- основная часть операции;
- завершение операции;
- послеоперационное поддержание и развитие достигнутого эффекта гемокоррекции.

*Премедикацию* назначают по показаниям больным, находящимся в тяжелом состоянии или в состоянии средней тяжести при выраженных эмоциональных реакциях на обстоятельства проведения операции, при психомоторном неконтролируемом возбуждении и выраженном болевом синдроме. Как правило, она включает анальгетик (опиоидные или ненаркотический препарат), антигистаминный препарат (димедрол, дипразин, тавегил), транквилизатор (сибазон, феназепам). При нестабильной гемодинамике и большом объеме заполнения экс-тракорпорального контура, которые нельзя компенсировать инфузионной гемодиллюцией, показаны прямые кардиотоники (изопротеренол, допамин, добутамин). Медикаментозная коррекция гемодинамики может проводиться параллельно с регидратацией и гемодиллюцией.

*Сосудистый доступ* для подключения аппаратов или устройств экстракорпоральной гемокоррекции осуществляется в зависимости от вида операции и предполагаемого способа гемоперфузии путем пункционного канюлирования или катетеризации вен и артерий. Лишь в отдельных случаях с необходимостью частого и длительного проведения экстракорпоральных операций предварительно выполняют малую ангиохирургическую операцию с вшиванием артериовенозного шунта или созданием артерио-венозного соустья. Различают следующие доступы для проведения экстракорпоральных операций, зависящие от взятия крови для гемокоррекции и ее возврата в организм, которые определяются не только характером операции, но и состоянием больных: вено-венозный, вено-артериальный, артериовенозный. В некоторых случаях может применяться вено- или артериопортальный доступ.

*Гемодиллюцию* проводят в случаях гиповолемии с гемоконцентрацией (показатель гематокрита более 0,45, содержание гемоглобина более 140 г/л). Внутривенная инфузия при этом составляет 10–20 мл/кг массы тела больного. Инфузионная программа определяется индивидуально с учетом состояния больного, вида патологии и включает

низкомолекулярные коллоидные растворы( гемодез, желатиноль, реополиглюкин) в сочетании с кристаллоидными инфузионными средствами (лучше сбалансированными) в соотношении 1:3. У больных, находящихся в критическом состоянии или с сопутствующей хронической недостаточностью кровообращения, темп инфузии определяется реакцией ЦВД на инфузионную нагрузку и в функционально благоприятных условиях должен составлять 400–600 мл/ч и более. У больных с гиповолемией без гемоконцентрации и дегидратации инфузионную подготовку к экстракорпоральной операции осуществляют в основном за счет вливания коллоидных растворов (альбумин, гемодез, желатиноль) до исчезновения клинических проявлений гиповолемии.

*Стабилизацию крови* осуществляют раствором гепарина из расчета 50–350 ЕД на 1 кг массы тела больного (на одну операцию). При необходимости (длительная операция у больного с признаками гиперкоагуляции и тромбофилии) антикоагулянт вводят повторно в половинной дозе. В некоторых случаях суммарная доза гепарина для системной стабилизации крови за операцию может достигать 600 ЕД/кг массы тела. Гепаринизация при проведении экстракорпоральной гемокоррекции может быть общей, региональной или комбинированной. При *общей гепаринизации* гепарин с целью стабилизации крови может вводиться внутривенно больному непосредственно перед операцией, а при необходимости повторно по ходу работы. При *региональной гепаринизации* препарат инфузируется постоянно капельно в экстракорпоральный перфузионный контур. Иногда для региональной стабилизации крови в основном при операциях афереза, в качестве антикоагулянта применяют 4% раствор натрия цитрата, такая методика требует введения адекватного количества препаратов кальция. *Комбинированная методика* включает предварительную гепаринизацию из расчета 70–150 ЕД/кг массы тела (примерно 5–10 тыс. БД) с последующим капельным введением антикоагулянта в экстракорпоральный контур.

*Основная часть операции* определяется видом и патогенетической направленностью конкретной операции.

*Завершение операции* экстракорпоральной гемокоррекции состоит, при необходимости, в проведении инфузионно-трансфузионной и медикаментозной терапии, корригирующей изменения внутренней среды, создаваемые самой операцией. Компенсируется существенный эритроцитарный и плазменный дефицит, нормализуется электролитное и кислотно-основное равновесие крови, восстанавливается активность свертывающей системы.

Контроль эффективности восполнения волемии по ЦВД, а при необходимости по реакции на малую дозу ганглиолитиков или показателям центральной гемодинамики, позволяет скорректировать необходимый объем завершающей инфузии, которая должна включать как кристаллоидные инфузионные (лучше сбалансированные), так и коллоидные кровезаменители в соотношении 1:2. При концентрации плазменного белка ниже 54 г/л переливают белковосодержащие кровезаменители (растворы альбумина, протеин). После гемодиализа и гемосорбции на фоне значительной анемии переливают по крайней мере одну дозу (200 мл) отмытых или свежесконсервированных эритроцитов. В случаях резкого снижения коагуляционного потенциала крови (время свертывания по Ли-Уайту более 25 мин) показано проведение нейтрализации избытка гепарина протамин-сульфатом: на 3000–5000 ЕД введенного за экстракорпоральную операцию гепарина вводят примерно 1 мл 1% раствора протамин-сульфата в виде капельной инфузии или микроструйной инъекции с повторным контролем времени свертывания.

У нестабильных по гемодинамике больных в программу завершения экстракорпоральной операции желательно включить вливание поляризирующей смеси (раствора Лабори) с инсулином, что позволяет уменьшить стрессорное воздействие операции на организм, если этому нет соответствующих противопоказаний.

*Послеоперационное закрепление* и поддержание достигнутого гемокорригирующего и организменного эффекта определяется характером патологии, по

поводу которой проводилась экстракорпоральная детоксикация. Оно состоит в восстановлении концентрации патогенетически действующих медикаментов (антибиотики, химиотерапевтические средства, глюкокортикоиды, дезагреганты и реокорректоры и др.), а также в использовании медикаментозной терапии (антигипоксанты, актопротекторы) и методов активной детоксикации с целью закрепления эффекта, достигнутого на основной гемокорригирующей операции (курс инфузии детоксикационных кровезаменителей, форсированный диурез, энтеросорбция и т. д.).

Кратность операций определяется достигнутым эффектом и последующим дренирующим действием предыдущей операции. В случаях острых экзотоксикозов повторные операции могут проводиться через 12–18 ч, при тяжелых острых эндотоксикозах первые две операции проводят подряд через 18–24 ч с последующим повторением при необходимости через 2–3 дня. При затяжных и хронических эндотоксикозах кратность и частота операций определяется особенностями патологического состояния, по поводу которого применяют эфферентную терапию. Как правило, в этих обстоятельствах она проводится курсом на протяжении 1–3 нед с кратностью 2–8 экстракорпоральных операций.

ЭГ абсолютно противопоказана инфекционным больным, находящимся в терминальном состоянии, а также с признаками внутреннего или наружного кровотечения. Относительным противопоказанием считают критическое снижение коагуляционного потенциала крови (протромбин менее 30%, число тромбоцитов менее 80 тыс в мкл, фибриноген менее 1,0 г/л).

### НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

К неинвазивным сорбционным методам относят методы детоксикации и метаболической и иммунологической коррекции, в процессе проведения которых не осуществляется прямой контакт сорбента с кровью. У инфекционных больных практическое применение нашла гастроинтестинальная энтеросорбция.

Гастроинтестинальная сорбция чаще реализуется путем приема препаратов *per os*, реже — через назогастральные или назоинтестинальные зонды. Первый путь приема препарата предпочтителен при большинстве заболеваний, когда больной в состоянии осуществлять глотательный акт и нет опасности длительной задержки сорбента из-за динамической или механической непроходимости желудочно-кишечного тракта. Второй способ предусматривает введение зонда в желудок или тонкую кишку с фракционным введением и выведением сорбента.

**Сорбенты.** В качестве энтеросорбентов используют активированные угли медицинского назначения (карболен, карбактин, АУВ “Днепр”, СКТ-П, белосорб, ваулен, СКН-П, ВНИИТУ-1 и др.), пористые полимеры растительного и природного происхождения (полисорб МП, полифепан, лигносорб, пектины и др.), ионообменные материалы (холестирамин, вазозан), синтетические полимеры (энтеродез, энтеросорб). Выбор сорбентов зависит от конкретных задач терапии, способа введения, переносимости больными терапии и других условий. При инфекционной патологии наиболее эффективны сорбенты, способные связывать не только токсины, и бактериальные клетки (активированные угли и препараты на основе лигнина). Оптимальная суточная дозировка для большинства сорбентов при приеме препаратов *per os* составляет 0,5–1,0 г/кг массы тела. Эта доза делится на 3–4 приема и принимается, как правило, натощак. Длительность энтеросорбции при острых заболеваниях — 3–5 дней, при хронических — до 10–14 дней с последующими перерывами в 7–10 дней.

**Общие принципы применения.** Энтеросорбция может назначаться по синдромальному принципу до установления этиологического диагноза. При острых инфекционных заболеваниях эффективность энтеросорбции существенно повышается в случае применения ее в первые часы (дни) болезни. По степени детоксикации

энтеросорбция в течение 1–2 дней сопоставима с однократной экстракорпоральной геморрекцией. Так же как и другие методы эфферентной терапии, энтеросорбция не заменяет, а дополняет обычное этиотропное и патогенетическое лечение. По сравнению с экстракорпоральной гемокоррекцией, сфера применения энтеросорбции при инфекционной патологии гораздо шире и охватывает легкие и среднетяжелые формы вирусных гепатитов, тифо-паратифозных заболеваний, диарейных инфекций, лептоспирозов и др. Комбинация этих методов при тяжелом течении генерализованных инфекций обеспечивает потенцирование эффекта. Показания к применению представлены в табл. 18.

Таблица 18

**Показания к применению эфферентной терапии у инфекционных больных**

Заболевания, состояния	Показания	Методы выбора	Критерии эффективности
Вирусные гепатиты	Острая печеночная недостаточность (прекома, кома). Тяжелое течение. Тяжелые холестатические формы. Среднетяжелые формы с угрозой развития критических состояний	ПО, ПФ+ПС+ГО ПФ+ПС, ГС, ЭС, ЛФ	Снижение клинических признаков интоксикации, уровня билирубина, олигопептидов, ЦИК
Тифо-паратифозные заболевания	Тяжелое течение. Неэффективность традиционной терапии	ГС, ПФ+ПС, ЭС	Купирование ИТШ, ИТЭ, снижение клинических признаков интоксикации, температуры тела, уровня
Хронические вирусные	Тяжелое течение. Резистентность к лечению	ПО, ПФ+ПС, ЭС	Клинико-биохимическая ремиссия
Лептоспирозы	Тяжелые формы. Острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность	ПФ+ПС, ГС Гф, УФ+ГС, ПД, ЭС	Улучшение клинических и лабораторных показателей интоксикации, состояния пигментного обмена, азотемии, гиперкалиемии, увеличение
Ботулизм	Тяжелые формы	ГС+ГО, ГС, ЭС	Улучшение состояния гемодинамики, дыхания, неврологического статуса
Менингококковая инфекция	Тяжелое течение менингита, менингококцемия	ПФ + ПС*, ГС ЛКС	Улучшение сознания, неврологических нарушений, показателей гемодинамики, снижение признаков ин-
Острый сепсис (пневмококковый, чумной и т. д.)	Тяжелое течение	ПО*, ПФ+ПС, ГС, ЭС	Улучшение клинических и лабораторных признаков интоксикации, показателей гемодинамики
Другие вирусные и бактериальные генерализованные инфекции	Тяжелое течение. Неэффективность традиционной терапии	ПО, ПФ+ПС+ГО, ПФ+ПС, ГС, ЭС	Уменьшение лихорадки, интоксикации, стабилизация гемодинамики. Предупреждение полиорганной недостаточности
Инфекционно-аллергические осложнения инфекционных процессов	Полиартриты, синовиты, полиневриты, миокардиты	ПФ, ПФ+ПОАП, ПТФ	Уменьшение уровня маркеров воспаления, ЦИК, редукция клинических проявлений осложнений

ГЛПС	ОПН	ГД, ПД	Нормализация электролитов, снижение азотемии
Острые кишечные диарейные инфекции синдромами гастрита,	Легкое, среднетяжелое и тяжелое течение	ЭС	Уменьшение лихорадки, интоксикации, колитических проявлений

\* После введения ударных доз антибактериальных средств

ГС – гемосорбция, ГО – гемоксигенация, ПО – плазмообмен, ПФ – плазмаферез, ПС – плазмсорбция, ГД – гемодиализ, ПЛФ – плазмолимфоцитаферез, ПТФ – плазмотромбоцитаферез, ГФ – гемофильтрация, Уф – ультрафильтрация, ЛС – лимфосорбция, ЛКС – ликворосорбция, ЛФ – лимфосорбция, ПОАП – плазмообмен модифицированный аутоплазмой, ПД – перитонеальный диализ.

## СИНДРОМЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И МЕТОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

**Интенсивная терапия (ИТ)** инфекционных больных — комплекс мероприятий, применяемых при критических состояниях или угрозе их развития и направленных на подавление жизнедеятельности возбудителей болезни, детоксикацию, восстановление и/или поддержание жизненно важных органов и систем в оптимальном режиме функционирования. Основными организационными принципами ИТ являются ее неотложность, предупредительный характер (превентивность) и интернозологический подход к выбору патогенетических лечебных средств и методов. Они реализуются специальной подготовкой инфекционистов и врачей смежных специальностей, а также развертыванием соответствующих подразделений — палат, блоков или отделений ИТ, оснащенных необходимым оборудованием, контрольно-диагностической и лечебной аппаратурой.

Подавление жизнедеятельности возбудителей болезни — этиотропная терапия проводится с учетом нозологической формы заболевания, чувствительности микробов к применяемым антибиотикам и химиотерапевтическим средствам. При этом необходимо иметь в виду возможное усиление интоксикации вследствие массивного бактериолиза, токсическое воздействие самих химиотерапевтических препаратов, анафилактикогенное влияние гетерологических биопрепаратов.

Использование противомикробных средств при проведении интенсивной терапии нередко реализуется на фоне нарушения функций органов и систем, осуществляющих проникновение вводимых препаратов к очагу инфекции и их выведение из организма. В ряде случаев лечение осуществляется до установления этиологии заболевания.

При неуточненной нозологической форме тяжело протекающей бактериальной инфекции, подозрении на сепсис после забора крови и других биологических жидкостей для последующего микробиологического исследования проводится так называемая эмпирическая *моно- или комбинированная терапия*. В качестве препаратов для *монотерапии* используют такие антибиотики как меропенем, имипенем/циластин, цефтриаксон, цефалоспорины IV поколения (кейтен, максипин), фторхинолоны. При подозрении на стафилококковый сепсис эффективно применение ванкомицина. В качестве *комбинированной антибиотикотерапии* наиболее часто назначают комбинации цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) с аминогликозидами (гентамицин, нетилмицин, амикацин). В случаях подозрения на синегнойный сепсис эффективны тикарциллин/клавуланат, азтреонам в сочетании с аминогликозидами. После выделения возбудителя и определения его антибиотикограммы или в случаях установления клинически нозологической формы инфекционного заболевания предпочтительнее монотерапия.



*Смена противомикробных препаратов* целесообразна при отсутствии терапевтического эффекта в течение 48–72 ч, при появлении нежелательных реакций (токсических, аллергических и др.), а также в случаях высокой потенциальной токсичности этиотропного препарата и полиорганной недостаточности.

Особую опасность представляют определенные сочетания антибиотиков с патогенетическими средствами, в частности аминогликозидов и салуретиков (лазикса). При использовании седативных средств (литические смеси, натрия оксидутират и др.) следует избегать введения стрептомицина, аминогликозидов, полимиксина, поскольку их взаимодействие может привести к тотальной миорелаксации, особенно на фоне гипокалиемии. У больных с заболеваниями системы крови, с лейкопенией в сочетании с резкой нейтропенией необходимо воздержаться от применения хлорамфеникола.

Препараты или их комбинации применяют преимущественно внутривенно в максимально допустимых терапевтических концентрациях, особенно в случаях генерализованных инфекций. Учитывая возможный массивный бактериолиз с развитием инфекционно-токсического шока, первые их введения необходимо осуществлять на фоне инфузионно-дезинтоксикационной терапии и глюкокортикостероидов.

Возможны другие пути введения антибиотиков и химиопрепаратов, обеспечивающих их максимальную концентрацию в очагах инфекции (эндолюмбальное или интракаротидное при менингитах, внутривентральное в случаях амёбных абсцессов печени или легких и др.). Следует учесть факторы патогенетической терапии, которые могут увеличивать или снижать концентрацию антибиотиков.

Максимальные терапевтические дозы антибиотиков (особенно так называемые мегадозы) могут существенно изменять внутреннюю среду организма и функции жизненно важных органов. Так, 1 г калиевой соли пенициллина содержит 1,7 ммоль калия, следовательно, при введении 25 млн ЕД этого антибиотика будет обеспечена минимальная суточная потребность в ионах калия. Введение 1 г натриевой соли пенициллина, метициллина, карбенициллина обеспечивает дополнительное поступление в жидкостные пространства соответственно 2,0–3,0–4,7 ммоль натрия. Необходимо учитывать побочные неблагоприятные воздействия различных групп антибиотиков для того, чтобы назначением соответствующих патогенетических средств (глюкокортикостероидов, гепатопротекторов, ангиопротекторов, инфузионных средств) предупредить или уменьшить их проявления.

Применение антибиотиков в комплексной интенсивной терапии инфекционных больных предполагает постоянный учет их элиминации и метаболизма, особенно в различных возрастных группах, при развитии полиорганной недостаточности. Так, при *острой почечной недостаточности* существует опасность усиления токсического эффекта тех антибиотиков, которые в неизменной форме выводятся с мочой (пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины и др.). В таких случаях оптимальная суточная лечебная доза антибиотиков (А) определяется с учетом стандартной суточной дозы при нормальной функции почек (S), среднего почасового диуреза при темпе мочеотделения менее 30 мл/ч (Д) и массы тела больного (М) по формуле:  $A = 0,03 \cdot S \cdot Д \cdot М$ . Можно использовать соответствующие расчеты по концентрации креатинина в сыворотке крови по специальным формулам, приводимым в пособиях и руководствах по реаниматологии и интенсивной терапии или в аннотациях к некоторым антибиотикам.

В случаях заболеваний с *синдромом энтерита и профузной диареей* прием противомикробных средств внутрь следует проводить с более частыми интервалами, учитывая их ускоренный пассаж с жидкими испражнениями и нарушение всасывания через слизистую оболочку кишечника.

В связи с широким применением инвазивных методов обследования и интенсивной терапии возникает опасность госпитальной инфекции, обусловленной условно-патогенной флорой (стафилококки, грамотрицательная кишечная флора и др.). Диагностика ее основывается на бактериологических методах исследований. Для подтверждения

причинной связи выделенного микроба с госпитальной инфекцией может быть использована реакция агглютинации с аутокультурой в динамике. Выбор антибактериальных средств в таких случаях определяется антибиотикограммой.

Таким образом, *назначение антибактериальных средств для лечения больных, находящихся в критическом состоянии, предполагает не столько увеличение их доз, сколько учет всех факторов патогенеза каждой конкретной болезни, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику используемых препаратов.*

Антибиотики, выводящиеся с желчью или метаболизирующиеся в печени (тетрациклины, линкомицин), следует применять с особой осторожностью больным с острым или хроническим гепатитом, со стеатозом печени, в случаях острой печеночной недостаточности или угрозы ее развития. Больным с печеночной энцефалопатией для предупреждения гнилостных процессов в кишечнике целесообразно назначать внутрь те антибактериальные препараты, которые плохо всасываются в кровь из желудочно-кишечного тракта (канамицин, неомицин и др.).

Таблица 19

### Критические состояния и факторы риска их развития у инфекционных больных

Клинико-патогенетические синдромы	Факторы риска критических состояний и неблагоприятного исхода болезни
Инфекционно-токсический шок Инфекционно-токсическая энцефалопатия Церебральная гипертензия Дегидратационный синдром Острая дыхательная Острая сердечная недостаточность Острая печеночная недостаточность Острая почечная недостаточность Синдром ДВС Анафилактический шок Хирургические осложнения	Поздняя госпитализация больного Тяжелое течение или рецидив болезни Сочетанные инфекции Сопутствующая очаговая инфекция Сопутствующие соматические заболевания Снижение резистентности организма (дефицит массы тела гиповитаминоз, стрессовые ситуации и др.) Иммунодефицитные состояния (прием иммунодепрессантов, радиактивное воздействие, хронические инфекции, СПИД и др.) Болезни с риском внезапного развития критических состояний (менингококцемия, дифтерия, ботулизм, холера и др.)

При проведении детоксикационных мероприятий необходимо исходить из того, что так называемый синдром общей интоксикации обусловлен воздействием как микробных токсинов, так и избытком биологически активных веществ, особенно из группы цитокинов, поступающих в кровь в ответ на микробную агрессию, а также продуктов альтерации воспаленных тканей, токсических метаболитов вследствие нарушения гемодинамики и/или функции экскреторных органов.

Если применение средств этиотропной терапии определяется нозологической формой инфекционного заболевания, то методы интенсивной патогенетической терапии имеют интернозологический характер. Они зависят от синдромов критических состояний, которые отражают стереотипный характер ответной реакции организма на агрессию различных групп возбудителей. Основные клинико-патогенетические синдромы критических состояний и факторы риска их развития представлены в табл. 19.

Дифференциация ИТ по клинико-патогенетическим синдромам предполагает применение патогенетических средств и методов соответствующих механизму их развития и органным расстройствам. В то же время она проводится на фоне

осуществления таких обязательных мероприятий, как уход, энергообеспечение, коррекция нарушений гомеостаза и др.

Уход за больными должен обеспечить противоэпидемический режим, профилактику госпитальной инфекции, оптимальные условия для функционирования жизненно важных органов и систем, предупреждение осложнений, связанных с тяжелым течением болезни и/или критическим состоянием.

Полноценное питание и энергообеспечение являются важным звеном в системе интенсивной терапии. Истощенным или высоколихорадящим больным назначают дополнительные парентеральное или энтеральное питание (до 5000 ккал/сут). Планирование инфузионной терапии проводят с учетом обеспечения достаточным количеством пластического и энергетического материалов, витаминами и микроэлементами, коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, необходимости внутривенного введения лечебных препаратов. Эти мероприятия являются обязательными. На их фоне осуществляется дифференцированная интенсивная терапия в зависимости от характера критического состояния.

**Инфекционно-токсический шок (ИТШ)** — острая недостаточность кровообращения (острая циркуляторная недостаточность) и обусловленные ею тяжелые метаболические расстройства и полиорганная патология. Он наблюдается чаще при бактериальных инфекциях, характеризующихся массивной бактериемией (менингококцемия, брюшной тиф, лептоспироз и др.), но может возникнуть при тяжелом течении гриппа, геморрагических лихорадок, риккетсиозов, стафилококковой интоксикации. Причиной его могут быть некоторые простейшие (малярийные плазмодии) и грибы.

Шоковая реакция развивается в ответ на массивное поступление в кровь микробных токсинов, чаще эндотоксинов, чему может способствовать усиленный бактериолиз после введения антибиотиков бактерицидного действия. При грамотрицательной эндотоксинемии “токсинный удар” приводит к резкому повышению содержания цитокинов, адреналина и других биологически активных веществ. Наступает спазм артериол и посткапиллярных венул. Устремляющаяся по артериовенозным шунтам кровь не выполняет своей транспортной функции, что ведет к артериализации венозной крови, к ишемии тканей и метаболическому ацидозу. В последующем происходит выброс в кровь гистамина с углублением шоковой реакции и превалированием гистамина при одновременной гипореактивности к адреналину.

Спазм артериол сменяется их парезом с сохранением гипертонуса сфинктеров посткапиллярных венул. Происходит депонирование крови в капиллярах с повышением ее гидростатического давления, выходом жидкой части в экстравазальное пространство.

В патогенезе ИТШ существенная роль принадлежит оксиду азота (NO) – эндотелий расслабляющему фактору. В нормальных условиях он образуется в очень небольших количествах под воздействием многих медиаторов в эндотелии, расслабляя в этом месте мышцы сосуда. В паре с эндотелий стимулирующим фактором, который суживает сосуды, NO является одним из важных элементов периферической регуляции сосудистого тонуса. При ИТШ оксид азота дополнительно синтезируется активированным посредством цитокинов макрофагами и другими клетками иммунной системы. При этом происходит резкое генерализованное снижение сосудистого тонуса, резистентное к сосудосуживающим препаратам. Развивается полиорганная недостаточность (ПОН), которая трудно купируется общепринятыми средствами гемодинамического контроля.

Одновременно с нарушениями сосудистого тонуса происходит диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС). Оно инициируется высвобождением тканевого тромбопластина вследствие ишемического повреждения эндотелия сосудов, активацией системы комплемента и фактора Хагемана, выделением из форменных элементов тромбопластиноген-фактора III, антигепаринового фактора, усилением синтеза, мобилизацией фибриногена и фактора VII. Диссеминированная гиперкоагуляция с

образованием микротромбов, наряду со склеиванием эритроцитов при сгущении крови, создают феномен “запруды” (сладжа), существенно ухудшая реологические свойства крови и прохождение ее по системе капилляронов. Со временем происходит стимуляция естественного фибринолиза при одновременном снижении коагуляционного потенциала вследствие использования факторов свертывания. Наступает коагулопатия потребления с геморрагическими проявлениями.

На уровне органов и систем возникает вначале относительная, а затем абсолютная гиповолемия, уменьшается венозный возврат крови к сердцу. От нарушений микроциркуляции, ДВС, гипоксии и метаболического ацидоза страдают в первую очередь почки, легкие и печень. Уменьшение перфузии почек, ишемия с резким падением клубочковой фильтрации, интерстициальный отек ведут к острой почечной недостаточности. Формируется респираторный дистресс-синдром взрослых (“шоковое легкое”) с характерным для него интерстициальным отеком, лейкоцитарной инфильтрацией, гиалинизацией межальвеолярных перегородок, внутрисосудистым застоем, рассеянным спадением респиронов. Возникает острая паренхиматозная дыхательная недостаточность.

**Клинические проявления.** В ранней фазе шока (I степень) артериальная гипотензия может отсутствовать. Характерны признаки резко выраженной интоксикации, миалгии, боли в животе без определенной локализации, усиление головной боли, подавленность, чувство тревоги или, наоборот, возбуждение, беспокойство, тахикардия, уменьшение пульсового давления. Наиболее типичным проявлением нарушения микроциркуляции является снижение темпа мочевыделения (менее 25 мл/ч для взрослых). Шоковый индекс повышается до 0,7–1,0.

*Фаза выраженного шока (II степень)* проявляется более выраженными клиническими признаками циркуляторной недостаточности. Критически падает артериальное давление (максимальное ниже 11,9 кПа или 90 мм рт. ст.) при частом (более 100 уд/мин) слабого наполнения пульсе. Шоковый индекс достигает 1,0–1,4. Отмечаются гипотермия, бледная, влажная, холодная кожа, акроцианоз. Дыхание учащенное. Усиливаются заторможенность и апатия.

*В фазе декомпенсированного шока (III степень)* происходит дальнейшее падение артериального давления при нарастании тахикардии. Шоковый индекс возрастает до 1,5 и более. Нарастает общий цианоз, появляются признаки полиорганной недостаточности (одышка, олигоанурия, иногда желтуха). В крови — декомпенсированный метаболический ацидоз, лактатцидемия, гипоксемия.

*В поздней стадии шока (IV степень)* температура тела снижается до субнормального уровня, кожа холодная, землистого оттенка, цианотичные пятна вокруг составов, а затем по всему телу. Выражен симптом “белого пятна”. Шоковый индекс более 1,5. Анурия. Острая паренхиматозная дыхательная недостаточность. Нитевидный пульс. Возможны повторные кровотечения, непроизвольная дефекация. Сомноленция, переходящая в сопор и кому. Полиорганная недостаточность приобретает необратимый характер.

На течение ИТШ определенный отпечаток накладывают патогенетические особенности отдельных нозологических форм. Так, при менингококцемии, геморрагических лихорадках доминирует геморрагический синдром. Шок у больных гриппом чаще развивается в периоде бактериальных осложнений, а у больных лептоспирозом — с началом антибактериальной терапии.

Разновидностью ИТШ является так называемый *синдром токсического шока*, обусловленный поступлением в кровь стафилококковых экзотоксинов у больных очаговой инфекцией, при использовании женщинами гигиенических тампонов. В подобных случаях, кроме типичных расстройств микроциркуляции, наблюдаются диффузная эритематозная или полиморфная сыпь, гиперемия слизистых оболочек, боли в горле, иногда конъюнктивит.

**Программа интенсивной терапии.** Основными целями терапевтических мероприятий при ИТШ являются восстановление микроциркуляции и купирование диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которые проводят одновременно путем настойчивой инфузионной терапии и внутривенного введения фармакологических препаратов.

В качестве инфузионных средств используют попеременно кристаллоидные и коллоидные растворы. Вначале применяют 0,9% раствор натрия хлорида (в качестве растворителя для антимикробных средств), затем — лактасоль, энергетические полиионные растворы с инсулином в объеме до 1500 мл. Их чередуют с коллоидными растворами (альбумин, реополиглюкин), способствующими перемещению жидкости из интерстициального во внутрисосудистое пространство. Тем самым уменьшаются интерстициальный отек, гиповолемия, сгущение крови, агрегация форменных элементов, устраняется сладж, осуществляется неспецифическая дезинтоксикация. На фоне стабилизации гемодинамики целесообразно применить реоглюман, который, одновременно с улучшением реологических свойств крови, стимулирует диурез, способствуя купированию почечной недостаточности. С целью уменьшения метаболического ацидоза показано введение 300–400 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната. Общее количество инфузионных растворов при их непрерывном капельном введении может быть доведено до 4000–6000 мл. При этом количество коллоидных растворов не должно превышать 1200–1500 мл, в том числе синтетических — 800–1000 мл. Сигналом к снижению скорости и уменьшению количества вводимых инфузионных растворов является повышение центрального венозного давления (до 140 мм H<sub>2</sub>O и выше) и/или сохранение анурии.

Для воздействия на отдельные патогенетические механизмы ИТШ применяют фармакологические препараты одновременно с инфузионными средствами. Их вводят через резинку систем внутривенных вливаний или вместе с кристаллоидными нещелочными растворами. С целью стабилизации гемодинамики, в частности, восстановления почечного кровотока, показано медленное введение допамина (50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 18–20 капель/мин). Коррекции микроциркуляции, повышению неспецифической резистентности организма, нормализации гемостаза и реологических свойств крови способствует внутривенное введение трентала (пентоксифиллина).

Эффективными считаются глюкокортикостероиды в дозах, эквивалентных 10–15 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного. В начале лечения одномоментно вводят 90–120 мг преднизолона или другие препараты в эквивалентных дозах. В случаях ИТШ I–II степени при положительном эффекте дальнейшее введение глюкокортикостероидов повторяют в тех же дозах с интервалами в 6–8 ч. При шоке III–IV степени, отсутствии положительных гемодинамических сдвигов на фоне внутривенных капельных инфузий осуществляют повторные введения 60–90 мг преднизолона через каждые 15–20 мин. Считается, что массивные фармакологические дозы глюкокортикостероидов способствуют восстановлению кровообращения на уровне капилляронов, снимая спазм прекапилляров и посткапиллярных венул. После достижения устойчивого положительного эффекта переходят на обычные при тяжелом заболевании разовые и суточные дозы. В последнее время клинический эффект массивных доз глюкокортикостероидов при лечении больных ИТШ подвергается сомнению, так как сравнительные исследования не выявили их преимущества перед инфузионными средствами и препаратами, нормализующими кровообращение.

Массивную инфузионную терапию сочетают с введением сердечных гликозидов, комплекса витаминов, особенно аскорбиновой кислоты, с коррекцией электролитного баланса.

Важным по значимости фармакологическим средством лечения больного является гепарин, с введения которого фактически и должна начинаться интенсивная терапия,

особенно на ранних стадиях шока, когда преобладает диссеминированное свертывание крови. Его вводят внутривенно, вначале одномоментно, а затем капельно — по 5 тыс. ЕД под контролем времени свертывания крови (не более 18 мин). В случаях ИТШ III—IV степени целесообразно введение ингибиторов фибринолиза — протеиназ (контрикал — 20 000 ЕД или др.) в обязательном сочетании с гепарином.

Вышеуказанные терапевтические мероприятия проводят на фоне постоянной ингаляции через носоглоточные катетеры хорошо увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин. Функционально выгодное положение больного — с приподнятыми до 15° ногами. Для контроля диуреза необходима постоянная катетеризация мочевого пузыря. Мочеотделение до 0,5–1,0 мл в 1 мин свидетельствует об адекватной перфузии паренхиматозных органов и является основным показателем эффективности терапевтических мероприятий. При этом восстановление исходного уровня артериального давления не должно быть самоцелью. Использование адреномиметиков (адреналин, мезатон) допустимо при отсутствии эффекта от вышеперечисленных мероприятий. При стабилизации гемодинамических показателей могут применяться методы экстракорпоральной детоксикации, ГБО. После выведения больного из ИТШ необходимо продолжать интенсивную терапию, направленную на купирование возможной дыхательной (“шокового легкого”), почечной (“шоковой почки”), печеночной недостаточности.

**Инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ)** – острая церебральная недостаточность в результате прямого и/или опосредованного воздействия микробов и/или их токсинов на центральную нервную систему. Острое нарушение функции ЦНС в результате прямого воздействия микробов и/или их токсинов является наиболее частым проявлением нейроинфекций (бактериальные, вирусные менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты), некоторых риккетсиозов (сыпной тиф), бактериальных инфекций с напряженной бактериемией и высокой степенью интоксикации эндотоксинами (тяжелые формы брюшного тифа, чума и др.). Опосредованное воздействие на ЦНС наблюдается в результате нарушения микроциркуляции в головном мозге из-за вазопатических свойств возбудителей (риккетсиозы, грипп, геморрагические лихорадки), резкого ухудшения реологических свойств крови вследствие интенсивной паразитемии (малярия), снижения системного кровотока (ИТШ, острое обезвоживание и др.). Инфекционно-токсическая энцефалопатия может быть одним из клинических проявлений острой недостаточности функции печени (вирусные гепатиты, лептоспироз), почек (геморрагические лихорадки, лептоспироз, малярия), легких (грипп, орнитоз, тотальные вирусные и бактериальные пневмонии), тяжелых нарушений водно-электролитного баланса и КОС. Таким образом, ИТЭ в большинстве случаев выступает и как следствие, и как манифестное проявление других критических состояний.

Патоморфологическими эквивалентами ИТЭ являются различной степени отек-набухание головного мозга с гипоксией и ацидозом. Повышается проницаемость клеточных мембран, возникает церебральная гипертензия. Однако энцефалопатия не всегда протекает с повышением внутричерепного давления.

**Клинические симптомы ИТЭ** отражают различной степени нарушения сознания, которые могут проявляться в виде его угнетения и/или изменения. Угнетение сознания — непродуктивная форма нарушения функции ЦНС — характеризуется снижением уровня бодрствования, угнетением интеллектуальных функций, дефицитом психической и двигательной активности. Оно протекает в виде сомноленции (оглушения), сопора и комы. Изменение сознания — продуктивная форма нарушения функции ЦНС — проявляется извращенным восприятием окружающей среды и собственной личности, дезинтеграцией психических функций. Оно характеризуется сумеречными расстройствами сознания (спутанное, затемненное), амнезией, аменцией, онейроидным синдромом, делирием.

Нарушения сознания при различных инфекциях могут сопровождаться неврологическими расстройствами, степень выраженности которых зависит от патогенеза того или иного заболевания. В связи с патоморфологическими и клиническими проявлениями ИТЭ часто обозначается как синдром отека-набухания головного мозга или как коматозное состояние.

По глубине угнетения ЦНС инфекционно-токсическая энцефалопатия подразделяется на три степени, которые характеризуют динамику (фазность) как нарастания, так и обратного развития патологического процесса.

*ИТЭ I степени* проявляется сомноленцией (оглушенностью), при которой угнетение сознания протекает с сохранением словесного контакта. Больные заторможены, сонливы, ответы на вопросы дают, как правило, односложные, замедленные, быстро истощаются. Изменения сознания наблюдаются не всегда, возможна дезориентация в месте и времени, эмоциональная неустойчивость, а иногда неадекватное и даже агрессивное поведение.

*ИТЭ II степени – сонор*, угнетение сознания с отсутствием словесного контакта, но сохранением более или менее адекватной реакции на болевые, звуковые раздражения, чаще в виде защитных движений, нечленораздельной речи. Могут наблюдаться психомоторное возбуждение, иногда бред.

При переходе *ИТЭ в III степень — кому*, наблюдается полная утрата сознания и восприятия окружающей среды. Реакция на болевые раздражения отсутствует, возможны беспорядочные неадекватные движения. Глаза на боль не открываются. При глубокой коме — полное отсутствие спонтанных движений.

Из неврологических расстройств для ИТЭ характерны вначале нистагм, симптомы орального автоматизма, асимметрия брюшных и сухожильных рефлексов, иногда патологические рефлексы. При углублении энцефалопатии (комы) патологические рефлексы становятся отчетливо выраженными, происходит угнетение сухожильных, периостальных и других рефлексов, наступают мышечная атония, непроизвольные мочеиспускания и дефекация.

Вышеуказанные основные клинические проявления ИТЭ обычно сочетаются с симптомами тяжело протекающего заболевания или другими признаками критических состояний. В случаях ИТЭ I–II степени довольно часто наблюдается психомоторное возбуждение. Иногда оно усиливается вследствие нарушения воздухопроводимости верхних дыхательных путей (западение языка), региональных нарушений кровообращения (неудобное положение или принудительная фиксация больного), переполнения мочевого пузыря и т.п. Энцефалопатия нередко сопровождается синдромом церебральной гипертензии, особенно при нейроинфекциях, с характерными симптомами раздражения мозговых оболочек.

Основными критериями диагностики являются клинические симптомы, результаты спинномозговой пункции, данные электроэнцефалографии.

**Программа интенсивной терапии.** К базисным мероприятиям при синдроме ИТЭ относят профилактику осложнений, связанных с угнетением и, в особенности, выключением сознания, противоотечную и антигипоксическую терапию, купирование гипертермии и психомоторного возбуждения.

Профилактика осложнений включает функционально выгодное положение на боку со слегка запрокинутой головой, оптимизацию воздухопроводимости дыхательных путей (аспирация слизи из ротоглотки, применение специальных воздухопроводов, интубация или трахеостомия), предупреждение пролежней, анкилозов, высыхания и изъязвления роговой оболочки глаз. Для предупреждения регургитации содержимого желудка вводят назогастральный зонд, через который, кроме удаления скапливающейся в желудке жидкости, осуществляется энтеральное питание больных, находящихся в состоянии комы.

Антигипоксическая терапия состоит из купирования психомоторного возбуждения (внутривенное введение 20% раствора натрия оксибутирата в дозе 60–90 мг/кг,

внутримышечно — диазепам по 2–4 мл 0,5% раствора или литической смеси), постоянной (через носоглоточные катетеры) ингаляции увлажненного кислорода, проведения общего или местного охлаждения организма. Следует учитывать противопоказания для применения отдельных классов седативных средств в случаях энцефалопатии, обусловленной острой печеночной или почечной недостаточностью (морфинов, барбитуратов, хлоралгидрата, производных фенотиазина и др.).

Для уменьшения отека-набухания головного мозга назначают парентерально глюкокортикостероиды в суточных дозах, эквивалентных 90–120 мг преднизолона. Показана инфузионно-детоксикационная терапия с одновременным форсированием диуреза салуретиками. В качестве инфузионных средств используют гемодез (не более 400 мл/сут), лактасоль, энергетические полиионные растворы, 5% раствор глюкозы. Количество и скорость их введения определяются состоянием диуреза, расчетными потерями жидкости. Необходима осторожность в случаях сочетания ИТЭ с церебральной гипертензией, требующей, проведения энергичной дегидратационной терапии.

Из специальных методов лечения применяют экстракорпоральную детоксикацию и ГБО. Мероприятия ИТ должны быть комплексными и проводиться одновременно с лечением основного патологического процесса, обусловившего церебральную недостаточность. Критерием эффективности является восстановление сознания.

**Церебральная гипертензия (ЦГ)** — *повышение внутричерепного давления в результате гиперпродукции ликвора (при воспалении мозговых оболочек), отека-набухания головного мозга (энцефалиты, менингоэнцефалиты) или его токсического поражения вследствие инфекционной интоксикации, острой недостаточности функции выделительных органов.*

**Клинические симптомы** церебральной гипертензии. Она проявляется нарастающей головной болью, гиперестезией, повторной рвотой. Характерны менингеальные симптомы Кернига, Брудзинского, Гийена, ригидность затылочных мышц. Умеренно повышается артериальное давление, что является рефлекторной защитной реакцией (рефлекс Кохера–Кушинга), обеспечивающей адекватное мозговое кровообращение при отеке-набухании головного мозга в жестко ограниченном объеме черепа. Наблюдаются брадикардия, лихорадка, гиперемия и “сальность” лица. Нарушается функция ЦНС, что проявляется симптомами инфекционно-токсической энцефалопатии. Она наблюдается не во всех случаях повышения внутричерепного давления, в то время как опасность последнего связана с такими критическими последствиями, как вклинение мозга в большое затылочное отверстие или в вырезку мозжечкового намета.

*Вклинение продолговатого мозга в большое затылочное отверстие* развивается остро на фоне прогрессирующей энцефалопатии. При этом появляются общий цианоз, брадипное и брадикардия, падает артериальное давление, лихорадка сменяется гипотермией. Отмечается мышечная атония, двигательная активность отсутствует. Зрачки становятся максимально расширенными, исчезает их реакция на свет, прекращаются движения глазных яблок. Сухожильные рефлексы резко снижаются, вплоть до полного их отсутствия. Перестают вызываться пирамидные симптомы. Отмечаются непроизвольные дефекация и мочеиспускание.

При *вклинении головного мозга в вырезку мозжечкового намета* появляются размашистые беспорядочные движения, более выраженные в верхних конечностях. Зрачки становятся неравномерными, реакция их на свет ослабевает. Резко повышаются сухожильные рефлексы и патологические пирамидные симптомы. На фоне усиленной потливости растет температура тела. Характерная для ЦГ брадикардия переходит в тахикардию, сохраняется или появляется артериальная гипертензия. В терминальной стадии тахипное переходит в дыхание типа Биота или Чейна–Стокса.



Симптомокомплекс вклинения мозга обычно развивается стремительно, а его угроза относит церебральную гипертензию в разряд критических состояний, требующих неотложных реанимационных мероприятий.

**Программа интенсивной терапии.** Основная цель лечения в случаях острого повышения внутричерепного давления у инфекционных больных состоит в срочных дегидратационных мероприятиях. В экстренных случаях целесообразно использовать осмотические диуретики — концентрированные 20% раствор маннитола или 30% раствор мочевины, которые необходимо ввести внутривенно со скоростью 120–140 капель/мин в разовых дозах 1,0–1,5 г/кг. Применение мочевины не показано больным с почечной или печеночной недостаточностью. Осмотические диуретики способствуют быстрому перемещению воды из экстравазального пространства во внутрисосудистое русло, приводя тем самым к уменьшению отека-набухания головного мозга, т.е. церебральной гипертензии. Однако при этом увеличивается объем циркулирующей крови, что требует осторожности при сопутствующих гипертонической болезни и органических заболеваниях сердца, а также инфекциях, осложненных миокардитом или геморрагическим синдромом.

Более широкое распространение в качестве дегидратационных средств приобрели салуретики (лазикс, фуросемид по 40—80 мг внутривенно). Хотя диуретическое их действие наступает уже через 3—4 мин, противоотечный, дегидратационный эффект проявляется в более поздние сроки. Салуретики применяют как самостоятельно, так и после получения эффекта от осмодиуретиков.

Концентрированные кристаллоидные и коллоидные растворы, в частности 20–25% раствор глюкозы, растворы альбумина следует применять осторожно в связи с возможным феноменом “отдачи” (“рикошета”).

В качестве дегидратационных средств может быть использован реоглюман-комбинированный препарат, объединяющий лечебные свойства реополиглюкина и маннитола. Его вводят внутривенно капельно по 500 мл 2 раза в сутки в случаях, если не нужна экстренная дегидратация. С этой же целью используют глицерин по 2 г/кг массы тела внутрь через назогастральный зонд или посредством питья вместе с фруктовыми соками и водой.

В случаях появления признаков дислокации головного мозга проводятся экстренные реанимационные мероприятия — больного переводят на ИВЛ, эндолюмбально вводят 40–60 мл изотонического раствора натрия хлорида, осуществляют энергичную дегидратацию.

Диуретики применяют обязательно в сочетании с инфузионно-детоксикационной терапией, для чего одновременно с достижением дегидратационного эффекта внутривенно вводят лактасоль, квартасоль, глюкозо-калиевые смеси и другие изоосмотические кристаллоидные растворы. Минимальное их количество должно соответствовать объему выделенной мочи. При более длительном применении диуретиков важное значение в системе лечебных мероприятий приобретает коррекция водно-электролитного баланса. Повышенный диурез может способствовать, особенно у маленьких детей, переходу церебральной гипертензии в гипотензию, клинические проявления которых (энцефалопатия) трудно дифференцировать.

Дегидратационные средства сочетаются при необходимости с лечением инфекционно-токсической энцефалопатии, применением соответствующих нозологической форме заболевания этиотропных и патогенетических средств.

**Дегидратационный синдром (ДС)** — острый дефицит воды в организме в результате преобладающих потерь жидкости над ее поступлением. Он всегда сопровождается нарушениями электролитного баланса, преимущественно калия и натрия, изменениями кислотно-основного состояния чаще в сторону метаболического ацидоза. Различают изотонический, гипертонический и гипотонический типы обезвоживания. При

тяжелом течении инфекционных заболеваний чаще встречаются изотонический и гипертонический типы дегидратации.

*Изотоническая дегидратация* возникает у больных острыми диарейными кишечными инфекциями (холера, гастроинтестинальная форма сальмонеллеза и др.). При этом под воздействием бактериальных токсинов резко усиливается трансудация изотонической, бедной белком жидкости в просвет тонкой кишки, избыток которой не в состоянии реабсорбироваться в нижних отделах кишечника. В результате наступает уменьшение объема плазмы со снижением количества циркулирующей крови и ее сгущением. Происходит перемещение жидкости из интерстициального во внутрисосудистое пространство, которое не может компенсировать продолжающихся потерь жидкой безбелковой части крови. В связи с этим на первое место выступают гемодинамические расстройства, нарушения микроциркуляции. Они приводят к дегидратационному шоку и острой почечной недостаточности.

При дефиците жидкости около 2 л появляются общая слабость, тахикардия, ортостатические нарушения кровообращения при нормальном артериальном давлении в лежачем положении. С увеличением дефицита жидкости до 4 л появляется жажда, усиливается слабость. Тахикардия становится выраженной, артериальное давление снижается уже в положении лежа. При этом шоковый индекс приближается к 1,0. С дальнейшей потерей жидкости (до 10% от массы тела) гемодинамические расстройства усиливаются, шоковый индекс становится больше 1,0. Появляются признаки нарастающего нарушения микроциркуляции, ацидоза (акроцианоз, судороги), снижается тургор кожи. Голос становится хриплым. По мере нарастания дегидратации наступает афония. Черты лица заостряются, больной как бы усыхает, кожа становится морщинистой (“руки прачки”), глазные яблоки мягкие, вокруг глаз темные круги (симптом “очков”). Судороги, наблюдающиеся вначале в икроножных мышцах, переходят в общие тонические. Развивается олигоанурия. Такое состояние расценивают как дегидратационный шок, требующий экстренной инфузионной регидратации. Сознание нарушается лишь в терминальном состоянии.

*Гипертоническая дегидратация* возникает у высоколихорадящих больных (тифо-паратифозные заболевания, сыпной тиф и др.), у коматозных больных, в случаях нарушения глотания (ботулизм, стволые энцефалиты и др.), вследствие повышенных потерь воды (гипотонической жидкости) путем перспирации и/или недостаточного поступления ее в организм. В результате происходит повышение коллоидно-осмотического давления крови, что ведет к перемещению воды из интерстиция, а затем из клеток во внутрисосудистое пространство. Возникает клеточная дегидратация, вследствие чего среди клинических проявлений доминируют жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, различной степени энцефалопатия, олигурия. Если не восполнены потери 6–8 л воды, то на фоне усиления нарушений сознания появляются выраженные гемодинамические расстройства, шоковый индекс становится больше 1, наступает олигоанурия.

При дегидратационном синдроме, особенно в случаях дегидратационного шока с падением максимального артериального давления ниже 11,9 кПа, страдает почечный кровоток (“почка при шоке”) с развитием в течение 5–8 ч необратимых изменений (“шоковая почка”) и острой почечной недостаточности. Последняя становится определяющей в прогнозе критических состояний даже при восстановленных потерях жидкости и объеме циркулирующей крови.

**Программа интенсивной терапии.** Лечебные мероприятия при дегидратационном синдроме должны быть энергичными и своевременными, предупреждающими возможные необратимые функциональные и морфологические нарушения, связанные с обезвоживанием и нарушениями гемодинамики. Они проводятся дифференцированно, в зависимости от характера и степени обезвоживания.

При *изотонической дегидратации* в случаях отсутствия рвоты и профузной диареи, небольших потерь жидкости (шоковый индекс 1, нет олигоанурии) регидратационная терапия может проводиться путем приема внутрь глюкозо-солевых растворов типа “Оралит”, “Регидрон” и др. В домашних или полевых условиях оральный регидратационный раствор готовят, добавляя к 1 л кипяченой воды одну чайную ложку поваренной соли и 8 чайных ложек сахара. Однако при неукротимой рвоте и профузной диарее, нарастании обезвоживания до уровня дегидратационного шока, необходимо проведение внутривенной регидратационной инфузионной интенсивной терапии. Она проводится в два этапа. Первый этап представляет собой так называемую первичную регидратацию, направленную на быстрое выведение больного из шока. Суть ее состоит во внутривенном введении в течение двух часов водно-солевых растворов, равных расчетным потерям жидкости, определяемым по формуле:  $V_{\text{мл}} = 4 \cdot 10^3 \cdot (D - 1,025) \cdot P$ , где  $V$  — дефицит жидкости,  $D$  — относительная плотность плазмы больного,  $P$  — масса тела в кг. При шоке количество регидратационных растворов равно 10% массы тела больного. Одновременно проводят коррекцию метаболического ацидоза. Используют растворы “Квартасоль”, “Ацесоль”, “Лактасоль”, “Хлосоль”, “Трисоль”. В практической работе чаще применяют раствор “Трисоль” (натрия хлорида — 5 г, натрия гидрокарбоната — 4 г, калия хлорида 1 г на 1 л дважды дистиллированной воды). В крайнем случае, допустимо использование изотонического раствора натрия хлорида. Инфузионные растворы вводят подогретыми до 38—39°C, со скоростью 100–200 мл/мин первые 2 л, затем по 50–75 мл/мин. Критериями эффективности и завершения первичной регидратации являются улучшение самочувствия больного, прекращение рвоты, исчезновение акроцианоза и судорог, а главное — снижение шокового индекса менее 1,0 и восстановление диуреза. В последующем проводят так называемую компенсаторную или корригирующую регидратацию, которая состоит во внутривенном введении вышеуказанных растворов в количестве и темпе, равным потерям жидкости организмом больного (объем испражнений, мочи и рвотных масс, перспирация). После прекращения рвоты целесообразно перейти на частичное возмещение потерь жидкости путем приема внутрь глюкозо-солевых растворов.

Интенсивная терапия в случаях *гипертонической дегидратации* состоит во внутривенном введении 5% раствора глюкозы, обильном питье. Объем инфузионных средств определяют расчетными потерями воды организмом больного или по содержанию натрия в плазме больного:

$$V_{\text{л}} = \frac{Na_{\text{ист.}} - 142}{142} \cdot P \cdot 0,2,$$

где  $V$  — дефицит изотонической жидкости,  $Na_{\text{ист.}}$  — содержание натрия в плазме больного в ммоль/л,  $P$  — масса тела в кг.

При обезвоживании больным противопоказаны коллоидные инфузионные растворы (полиглюкин, реополиглюкин, гемодез и др.), так как в силу их экспандерного эффекта усиливается перемещение воды в сосудистое русло из интерстициального и внутриклеточного пространств с усилением их дегидратации. Противопоказано использование прессорных аминов с целью повышения артериального давления, так как они способствуют ухудшению микроциркуляции, особенно в почках, что ведет к развитию необратимой почечной недостаточности. Необходим осторожный, более сдержанный темп внутривенного введения регидратационных растворов больным с риском развития острой сердечной недостаточности (пожилой возраст, сопутствующие гипертоническая болезнь, хроническая коронарная недостаточность, пороки сердца и др.). Поэтому очень важны контроль за ЦВД, данными электрокардиографии и содержанием электролитов в крови.

**Острая дыхательная недостаточность (ОДН)** представляет собой острое нарушение газообмена между атмосферным воздухом и кровью больного в результате поражения аппарата внешнего дыхания. В зависимости от характера и локализации патологического процесса в органах дыхания нарушается вентиляция легких (острая вентиляционная дыхательная недостаточность) или альвеолярно-капиллярный газообмен (острая паренхиматозная дыхательная недостаточность).

Причиной острой вентиляционной дыхательной недостаточности у инфекционных больных могут быть нейропаралитические расстройства дыхания или нарушение трахеобронхиальной проходимости. Нейропаралитические расстройства дыхания являются следствием нарушения центральной нервной регуляции дыхания (вирусные и бактериальные энцефалиты, инфекционно-токсическая энцефалопатия II–III степени) или иннервации дыхательных мышц (ботулизм, дифтерия, полиомиелит, полирадикулонцефаломиелиты различной этиологии, восходящий паралич и др.). Нарушения нервной регуляции дыхания могут быть обусловлены ятрогенными факторами — передозировкой седативных средств (нарушение центральной регуляции дыхания), результатом побочного неблагоприятного эффекта стрептомицина (курареподобное действие), натрия оксibuтирата у больных с гипокалиемией (нарушение синаптической передачи возбуждения дыхательным мышцам).

У больных столбняком важная роль в развитии острой вентиляционной дыхательной недостаточности принадлежит ларингоспазму. Последний может наблюдаться (правда, очень редко) у больных корью, ветряной оспой (изъязвление голосовых связок).

При ботулизме, бульбарной форме полиомиелита, стволовых энцефалитах, кроме изменений нервной регуляции дыхания, ухудшается проходимость на уровне верхних дыхательных путей в результате параличей мышц глотки и гортани, скопления в под- и надгортанных пространствах густой вязкой слизи, регургитации содержимого желудка. Однако частичная или полная обтурация дыхательных путей в инфекционной патологии чаще обусловлена воспалительным процессом. Так, при дифтерии гортани возникает истинный круп с нарушением воздухопроводимости гортани из-за образования фибриновых пленок, отека слизистой оболочки. У больных корью в результате отека слизистой оболочки подвязочного пространства может развиваться ложный круп.

Нарушение проходимости нижних дыхательных путей на уровне трахеи, бронхов, бронхиол чаще отмечается при острых респираторных инфекциях. Под воздействием вирусов или вирусно-бактериальных ассоциаций острый воспалительный процесс ведет к обтурации дыхательных путей патологическим содержимым (гнойно-некротические массы) и/или к бронхоспазму. Особенно опасен бронхиолит у больных респираторно-синцитиальной инфекцией. Фактором риска развития обтурационного трахеобронхита являются сопутствующие бронхиальная астма, хронический бронхит. При инфекциях, осложненных плевритом или плевропневмонией (корь, грипп и др.), снижение вентиляции легких может быть следствием болевого тормоза дыхания.

**Острая паренхиматозная дыхательная недостаточность** (нарушение альвеолярно-капиллярного газообмена) наблюдается при инфекциях с поражением легких (пневмонии), при ИТШ и дегидратационном шоке в результате уменьшения перфузии легких (“шоковое легкое”). В случаях крайне тяжелого течения гриппа ОДН иногда является следствием геморрагического отека легких. Отек легких может быть обусловлен гипергидратацией при избыточной инфузионной терапии больных с олигоанурией или острой сердечной недостаточностью.

По клиническим проявлениям и степени тяжести ОДН подразделяется на 4 стадии. I стадия протекает скрыто, о ней можно судить лишь по учащенному дыханию и появлению одышки, по чувству нехватки воздуха при легкой физической нагрузке. II (субкомпенсированная) стадия ОДН характеризуется одышкой, ощущением удушья даже в покое, появлением цианоза губ и ногтей, тахикардией, участием в дыхании

вспомогательных мышц. При *III (декомпенсированной) стадии* дыхательной недостаточности резко усиливаются цианоз и ощущение удушья, появляется психомоторное возбуждение, нарастает тахикардия, падает артериальное давление. В дыхании участвуют вспомогательные мышцы. Больные часто принимают вынужденное положение. С переходом в *IV (терминальную) стадию* резко нарушается глубина и ритм дыхания. Разлитой цианоз, пульс нитевидный. Артериальная гипотензия, резкое угнетение сознания, вплоть до комы.

При дифтерийном крупе различают 3 стадии:

- *крупозного кашля* (охриплость голоса, грубый “лающий” кашель);
- *стеноза* (одышка, шумное “пилящее” дыхание, участие в нем вспомогательных мышц, цианоз, беспокойство, чувство страха, вынужденное положение);
- *асфиксии* (распространенный цианоз, частый нитевидный пульс, артериальная гипотензия, расширенные зрачки, потеря сознания).

Отек легких протекает в 2 стадиях: *интерстициального отека* (отсутствие хрипов над легкими при прогрессирующей одышке, тахикардии, цианозе) и *альвеолярного отека*, при котором появляется кашель с пенистой мокротой и кровью, а над легкими прослушиваются обильные влажные разнокалиберные хрипы.

Для объективной оценки типа и степени тяжести ОДН используют результаты определения газов крови ( $P_{aO_2}$ ), оксигемоглобина и кислотно-основного состояния. Ключевое значение имеет исследование в динамике насыщения крови кислородом.

**Программа интенсивной терапии.** Лечение больных с ОДН проводят дифференцированно, с учетом этиологии и особенностей патогенеза инфекционного заболевания, а также типа дыхательной недостаточности.

Общими мероприятиями интенсивной терапии больных с синдромом острой дыхательной недостаточности являются обеспечение проходимости дыхательных путей, обогащение кислородом вдыхаемого воздуха, применение противовоспалительных средств, улучшение кровообращения в легких, а при необходимости — искусственная вентиляция (ИВЛ). Поддержание проходимости дыхательных путей при нейропаралитических расстройствах дыхания и коматозных состояниях достигается освобождением надгортанного пространства от скоплений слизи, остатков пищи, предупреждение регургитации содержимого желудка. В случаях параличей мышц глотки, гортани, западения языка при коме могут быть использованы специальные воздуховоды, проводят интубацию или трахеостомию. У больных с параличами основных дыхательных мышц методом выбора является ИВЛ. При крупе (дифтерия, корь) назначают глюкокортикостероиды (внутривенно по 90–120 мг преднизолона или других ГКС в эквивалентных дозах), антигистаминные препараты (димедрол, супрастин), седативные средства. При появлении психомоторного возбуждения показаны натрия оксибутират, литическая смесь, диазепам и др. Больным дифтерийным (истинным) крупом может потребоваться трахеостомия. В случаях коревого (ложного) крупа эффективным может оказаться дополнительное применение противоотечных (преднизолон, лазикс парентерально) и отвлекающих мер (горчичные ножные ванны).

При ларингоспазме у больных столбняком, бешенством решающее значение имеет противосудорожная терапия (20% раствор натрия оксибутирата по 10 мл внутривенно, литические смеси, 5% раствор диазепама 2–4 мл внутримышечно, хлоралгидрат — до 2,0 г в клизме) в сочетании с барбитуратами и миорелаксантами. Использование миорелаксантов предполагает перевод больных на ИВЛ.

Большое значение имеет постоянная санация трахеобронхиального дерева с целью обеспечения его воздухопроводимости. Необходимость ее диктуется, кроме удаления продуктов воспалительного процесса, избыточным образованием в условиях гипоксии бронхиального секрета, повышенной его вязкостью (особенно у высоко лихорадящих больных с гипертонической дегидратацией), нарушением функции мерцательного эпителия. При тяжело протекающих инфекциях в силу разных причин нередко угнетается

кашлевой рефлекс, а сам кашель становится неэффективным. Самым доступным методом разжижения мокроты является достаточное увлажнение вдыхаемого воздуха с помощью ингаляторов, а также аэрозольная терапия муколитическими средствами. Обычно применяют теплую стерильную воду, 2–4% раствор натрия гидрокарбоната, а также такие муколитические средства, как трипсин или химотрипсин (по 10 мг), ацетилцистеин (0,6–0,8 г), рибонуклеаза (25 мг) или дезоксирибонуклеаза (10 мг), бромгексин (4 мг) и др. Муколитики применяют в комплексных аэрозолях в сочетании с бронходилататорами (2,4% раствор эуфиллина 5 мл), антигистаминными средствами (1% раствор димедрола 1 мл), глюкокортикостероидами (преднизолон 30 мг и др.). Необходимо учитывать, что непременным условием для разжижения мокроты является устранение гипертонической дегидратации, а наиболее эффективное средство — вода, входящая в состав различных муколитических смесей. В качестве эффективных бронхорасширяющих препаратов целесообразно использовать стимулятор бета-2-адренорецепторов — беротек (фенотерола гидробромид) или алуцент (орципреналина сульфат) в виде аэрозолей.

Стимуляцию кашля достигают механическим раздражением слизистой глотки, надавливанием на перстневидный хрящ, под яремную вырезку, а также путем глубокого вдоха с последующим максимальным выдохом и одновременным сжатием нижней части грудной клетки. Удалению мокроты из глубоких отделов трахеобронхиального дерева способствуют также постуральный дренаж, лечебная перкуссия легких, вибрационный массаж грудной клетки. Если скопившаяся в трахее и бронхах мокрота не отходит, то прибегают к отсасыванию секрета катетером, введенным через носовой ход после обезболивания слизистой оболочки носоглотки или посредством лечебной бронхоскопии.

Улучшение состава вдыхаемой газовой смеси путем обогащения ее кислородом имеет большое значение в лечении дыхательной недостаточности и является одним из первостепенных мероприятий интенсивной терапии. Самым доступным способом при спонтанном дыхании является подача хорошо увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин через носоглоточные катетеры. При этом содержание его во вдыхаемой смеси не превышает 40%, что позволяет использовать эту процедуру в постоянном режиме.

При недостаточной эффективности вышеуказанных мероприятий и резко выраженном нарушении газообменной функции легких прибегают к ИВЛ. Показаниями для искусственной вентиляции легких являются прекращение спонтанного дыхания, резкое нарушение его ритма (учащение более 40 раз/мин), избыточная работа дыхательных мышц (участие в дыхании вспомогательной мускулатуры), прогрессирующие симптомы гиповентиляции и гипоксии. К ним относятся цианоз, серовато-землистый цвет кожи, потливость, тахипноэ или значительное затруднение дыхания, беспокойство и/или возбуждение, чувство удушья, нарушение сердечной деятельности. Кроме того, учитывают функционально-лабораторные показания к ИВЛ: снижение жизненной емкости легких менее 15 мл/кг, а также  $PaO_2$  менее 9,3 кПа (70 мм рт.ст.) при дыхании чистым кислородом и повышении более 7,3 кПа (55 мм рт.ст.).

Интенсивная терапия в случаях вентиляционно-перфузионного дисбаланса состоит в проведении мероприятий, направленных на купирование легочных и внелегочных патологических процессов, способствующих паренхиматозной дыхательной недостаточности. К ним относятся противошоковые мероприятия, лечение острой сердечной недостаточности, оптимизация кровообращения. В случаях пневмоний, включая геморрагические, на фоне активной противомикробной терапии используют глюкокортикостероиды, гепарин. Проводят активный лаваж трахеобронхиального дерева. Существенное значение имеет оксигенотерапия, при необходимости — ГБО. При отеке легких рекомендуют ингаляцию кислорода с парами 70% этилового спирта или вдыхания 10% раствора антифомсилана или других пеногасителей. Показаны салуретики с целью противоотечной (дегидратационной) терапии. В случаях острой сердечной недостаточности, особенно при артериальной гипертензии, положительный эффект оказывает уменьшение венозного возврата крови. Этому способствуют полусидячее или

сидячее положение больного, горячие ножные ванны, накладывание (временно!) жгутов на нижние конечности, нитроглицерин 0,5 мг под язык. Более эффективно внутривенное капельное введение ганглиоблокатора арфонада (50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы) со скоростью 15–20 капель/мин под контролем артериального давления. Обязательно применение сердечных гликозидов, по показаниям — коронаролитиков, купирование психомоторного возбуждения с помощью натрия оксибутирата или других средств, не угнетающих дыхательный центр.

Критериями эффективности лечебных мероприятий являются улучшение самочувствия больных, устранение проявлений энцефалопатии, одышки, чувства удушья, цианоза. К объективным показателям успешной интенсивной терапии относятся нормализация газового состава крови и ее кислотно-основного состояния.

**Острая печеночная недостаточность** — комплексный клинко-патогенетический синдром, отражающий острое нарушение дезинтоксикационной и синтетической функций печени, характеризующийся энцефалопатией в сочетании с геморрагическим синдромом. Она наблюдается при инфекциях с поражением печени (вирусные гепатиты, лептоспироз и др.), чаще у больных вирусным гепатитом В.

В патогенезе острой печеночной недостаточности существенное значение имеют массивность агрессии возбудителя болезни и/или сильный тип иммунного реагирования на инфекцию. Поэтому патогенетически она в большей мере связана с цитолитическим синдромом. Развивается, как правило, острый массивный некроз паренхимы печени или реже острый функциональный паралич гепатоцитов на фоне их диффузной дистрофии. В результате массивного цитолиза с повышением проницаемости мембран наступают гипокалиемия и метаболический алкалоз. Нарушаются детоксицирующая, синтетическая и другие функции печени. В крови накапливаются ароматические (тирозин, триптофан) и серосодержащие (метионин, цистеин и др.) аминокислоты, низкомолекулярные жирные кислоты (масляная, валериановая, капроновая), некоторые производные пировиноградной кислоты (ацетоны и 2,3-бутиленгликоль) и другие церебротоксические вещества. Хотя концентрация в крови каждого из них небольшая, порою ничтожная, все вместе они оказывают выраженный церебротоксический эффект, клинически проявляющийся энцефалопатией.

Вторым по значимости патогенетическим звеном острой печеночной недостаточности является нарушение синтетической функции печени, в частности, альбумина и в особенности факторов свертывания крови (I, II, V, VII, IX, X). В результате наступает своеобразная коагулопатия дефицита, характеризующаяся исходной гипокоагуляцией с кровоточивостью, крупными внутренними кровоизлияниями, а в терминальной стадии — массивными кровотечениями в желудочно-кишечном тракте. При этом всасывающиеся из кишечника продукты гнилостного распада крови являются дополнительным, достаточно существенным, фактором интоксикации. Тяжесть состояния больных усугубляется геморрагической анемией.

Под влиянием церебротоксических веществ, нарастающей гипоксии происходит отек-набухание головного мозга, а в результате массивных кровотечений может развиваться геморрагический шок с острой почечной недостаточностью. Все вышеизложенное характеризует печеночную недостаточность при остро протекающих инфекциях — так называемую печеночно-клеточную, “распадную”, неазотогенную печеночную кому.

У больных с хроническим гепатитом — циррозом печени развивается азотогенная, шунтовая, обходная печеночная кома, вызванная в основном аммиачной интоксикацией. Ее ведущим механизмом является портосистемное коллатеральное шунтирование. Коагулопатия дефицита обусловлена отсутствием массы печеночных клеток, способных синтезировать факторы свертывания крови. В связи с этим наблюдаются массивные, практически не поддающиеся остановке желудочно-кишечные или из расширенных вен пищевода кровотечения.

В литературе понятие острой печеночной недостаточности часто заменяется термином “печеночная кома”, что не совсем правильно. Во-первых, кома представляет собою терминальное проявление инфекционно-токсической (печеночной) энцефалопатии. Во-вторых, патогенетический каскад острой печеночной недостаточности не исчерпывается лишь одной церебральной недостаточностью. Немаловажную роль играют геморрагический синдром, нарушение выделительной и других функций печени, имеющие другие, чем ИТЭ, проявления, которые требуют соответствующего терапевтического воздействия. И наконец понятие комы ориентирует практического врача на преимущественно неврологические симптомы острой печеночной недостаточности, в то время как другие ее признаки могут появляться намного раньше, что позволяет своевременно диагностировать это критическое состояние, и следовательно, повышает эффективность терапевтических мероприятий.

**Клиническая картина** острой печеночной недостаточности у больных вирусными гепатитами вначале характеризуется нарастающей желтухой, усилением общей слабости, головокружениями. Характерны ощущения “провала”, нередко раздражительность больных, сонливость днем, бессонница ночью. Ухудшение аппетита переходит в анорексию, появляются и нарастают отвращение к пище, извращение обоняния. Нормальная при обычном течении гепатита температура тела переходит в субфебрильную, лейкопения с лимфоцитозом сменяется нейтрофильным лейкоцитозом, а брадикардия — тахикардией. Уже в ее начальном периоде довольно типичны признаки геморрагического синдрома в виде петехиальной экзантемы, повторных носовых кровотечений, кровоточивости десен. По мере нарастания печеночной недостаточности появляются признаки внутреннего кровотечения — резко положительная реакция на скрытую кровь, а затем дегтеобразный стул, рвота цвета “кофейной гущи”. К прогностическим признакам печеночной недостаточности относятся снижение протромбинового индекса, уменьшение размеров печени, которая становится мягкой и болезненной. Ранними же симптомами энцефалопатии являются изменение почерка, утрата способности правильно рисовать простые геометрические фигуры, совершать простые арифметические действия (сложение, вычитание, обратный счет), нарушение альфа-ритма электроэнцефалограммы.

На этом фоне энцефалопатия прогрессирует от неадекватного поведения, сомнолентии, сопора с приступами психомоторного возбуждения до комы с полной утратой сознания и арефлексией в терминальной стадии. По мере угнетения, а затем и выключения сознания на ЭЭГ появляются дельта-волны, медленные альфа- и дельта-волны с постепенным их угасанием.

**Программа интенсивной терапии.** Интенсивная терапия больных с синдромом острой печеночной недостаточности всегда должна быть упреждающей, до появления признаков энцефалопатии. Поэтому ее необходимо начинать при тяжелом течении болезни, особенно в случаях падения протромбинового индекса ниже 60–55%. Лечение таких больных включает систему общепринятых во всех случаях мероприятий — базисную терапию, на фоне которых осуществляется применение специальных методов лечения.

Базисная терапия предполагает должное энергообеспечение больных, энтеральную и парентеральную неспецифическую дезинтоксикацию, коррекцию нарушений водно-электролитного баланса и КОС, белкового и углеводного обменов. Ключевыми факторами являются стабилизация мембран, блокада энзимов лизосом, предупреждение и лечение коагулопатии.

Учитывая свойственные печеночной недостаточности анорексию, а нередко и повторные рвоты, энергообеспечение проводят путем внутривенного введения энергетических смесей, состоящих из концентрированных растворов глюкозы с солями калия и магния. При этом одновременно в соответствии с количеством вводимой глюкозы применяют инсулин. Для введения концентрированных растворов глюкозы необходима



катетеризация крупных вен (подключичной). Кроме парентерального питания (энергообеспечения), больным в коматозном состоянии целесообразно вводить энпиты через назогастральный зонд. Можно использовать для этих целей детские питательные смеси.

Коррекцию белкового и азотного обмена предпочтительнее проводить с использованием официальных растворов аминокислот, предназначенных специально для лечения больных с поражением печени (гепастерил). Из коллоидных инфузионных средств препаратами выбора должны быть альбумин или протеин. Количество инфузионных растворов определяется балансом жидкости, потребностями в корригирующей и заместительной терапии. Больные, находящиеся только на парентеральном питании, должны в течение суток получить не менее 6,0 калия хлорида или других препаратов калия примерно в эквивалентных дозах. Коррекцию КОС проводят только по соответствующим показателям. Учитывая характерные для острой печеночной недостаточности гипокалиемию и связанный с ней метаболический алкалоз, введение щелочных растворов (натрия гидрокарбоната) без определения КОС недопустимо.

С целью неспецифической дезинтоксикации можно использовать гемодез по 400 мл/сут в течение не более 4 дней подряд. Предупреждение и/или снижение эндогенной интоксикации, в значительной мере ухудшающей течение острой печеночной недостаточности, достигается ежедневными промываниями желудка через назогастральный зонд, высокими или сифонными клизмами, назначением энтеросорбентов (угольные сорбенты, энтеродез, полифепан, микрокристаллическая целлюлоза). Энтеральный метод детоксикации имеет существенное значение в случаях желудочно-кишечных кровотечений, так как при гнилостном разложении крови из кишечника всасываются гепатотоксические и церебротоксические вещества. Этому препятствует прием внутрь плохо всасывающихся антибиотиков (канамицин и др.) в среднетерапевтических дозах.

Оптимальное количество инфузионных растворов составляет около 3,5 л/сут. Введение их целесообразно сочетать со стимуляцией диуреза, для чего предпочтительнее использование верошпирона (по 0,025 г 3–4 раза в сутки). Использование салуретиков должно быть осторожным в связи с их способностью к стимуляции выведения калия. Оно допустимо лишь в случаях необходимости более энергичной дегидратации. Применение маннитола опасно, так как этот препарат способствует увеличению ОЦК за счет первоначального экспандерного эффекта и повышения гидростатического давления крови, что в условиях резко сниженного коагуляционного потенциала ведет к массивным кровотечениям и внутренним кровоизлияниям. Мочевина при печеночной недостаточности противопоказана. С известной степенью осторожности с целью комплексной инфузионно-дезинтоксикационной терапии может быть использован реоглюман.

Патогенетически обосновано включение в схемы интенсивной терапии больных с тяжелыми формами вирусных гепатитов перфторуглеродного кровезаменителя «Перфторан». Препарат обладает иммуномодулирующими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими, дезинтоксикационными свойствами, улучшает реологию крови, уменьшает явления гипоксии. Препарат следует назначать внутривенно по 400 мл 1-2 раза в сут, в течение 2-6 дней (800-2400 мл на курс).

Обязательными компонентами интенсивной терапии больных с острой печеночной недостаточностью являются глюкокортикостероиды (ГКС), а также ингибиторы протеиназ. Глюкокортикостероиды целесообразно использовать в качестве средства превентивного лечения. В период же развития печеночной недостаточности все противопоказания к их применению становятся относительными. Суточная доза ГКС эквивалентна 180–240 мг преднизолона, введение только парентеральное. Противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффект целесообразно усилить ингибиторами протеиназ (трасилол, контрикал, эпсилонаминокапроновая кислота в

максимальных суточных дозах при дробном их введении). Их применение способствует снижению аутолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома за счет угнетения фибринолиза. Для предупреждения кровотечений, коррекции гемостаза обязательно использование свежезамороженной плазмы. По показаниям применяют препараты фибриногена, протромбина. Геморрагическая анемия должна купироваться переливаниями свежезаготовленной одногруппной и резус-совместимой крови (взятой непосредственно перед трансфузией).

Синдром энцефалопатии (комы), характерный для острой печеночной недостаточности, предполагает использование комплекса мероприятий, применяемых при интенсивной терапии больных с ИТЭ (см. выше). Для купирования психомоторного возбуждения целесообразнее применение натрия оксидуриата, который, кроме противосудорожного эффекта, обладает антигипоксическими свойствами, но он противопоказан при выраженной гипокалиемии. Как и во всех случаях ИТЭ необходима постоянная ингаляция хорошо увлажненного кислорода через носоглоточные катетеры. Важным элементом ухода должна быть профилактика осложнений, обусловленных коматозным состоянием больных.

Специальные методы интенсивной терапии больных с синдромом ИТЭ осуществляются на фоне основных мероприятий. Наибольшим терапевтическим эффектом обладает гипербарическая оксигенация.

С целью неспецифической дезинтоксикации возможно проведение плазмо- или лимфосорбции в специальных режимах, препятствующих усилению геморрагического синдрома (коагулопатических кровотечений). Эффективной может быть операция обменного переливания крови. Используют фракционный метод с однократным извлечением не более 300 мл крови больного и ее замещением свежезаготовленной (еще теплой) донорской одногруппной и резус-совместимой кровью. Общее оптимальное количество замещенной крови составляет 2–2,5 л/сут. В настоящее время опробованы методы перфузии крови больного через ксенопечень (свиную), пласты ксенопечени, через специально обработанные гепатоциты и, наконец, орто- или гетеротопическая трансплантация печени. Однако они малодоступны для широкого практического применения, а эффективность пока что не превышает таковую при ГБО и экстракорпоральной детоксикации, осуществляемых на фоне непрерывно проводимой базисной терапии.

Результативность лечебных мероприятий оценивают по нарастанию в крови уровня протромбина и по обратному развитию энцефалопатии.

**Острая почечная недостаточность (ОПН)** — острое нарушение выделительной функции почек с задержкой воды, азотистых продуктов метаболизма, калия, магния в сочетании с метаболическим ацидозом. В зависимости от патогенетических механизмов различают преренальную, ренальную и субренальную формы ОПН. В инфекционной патологии встречаются преренальные и ренальные формы.

**Преренальная ОПН** первоначально не связана с непосредственным поражением почек, а обусловлена критическими состояниями с глубокими расстройствами системного кровообращения (инфекционно-токсический, дегидратационный или анафилактический шок). В случаях падения систолического артериального давления ниже 9,3 кПа (70 мм рт.ст.) почечный кровоток нарушается в такой степени, что клубочки перестают фильтровать первичную мочу. Длительное, более 8 ч, нарушение микроциркуляции в почках ведет к гипоксии, ацидозу и необратимым структурным изменениям.

**Ренальная ОПН** — следствие непосредственного первичного поражения нефронов, эндотелия почечных канальцев (лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом). При этом немаловажную роль играет синдром ДВС. Недостаточность функции почек может быть обусловлена обтурацией почечных канальцев дериватами гемоглобина при массивном гемолизе после приема различных химиопрепаратов больными с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемоглобинурийная лихорадка).

Независимо от точки приложения агрессивного фактора, в результате гипоксии наступает нефронекроз. Ухудшается или прекращается выделительная функция почек, в крови повышается количество мочевины, креатинина. Накопление азотистых шлаков ведет к нарушению функции ЦНС, проявляющейся энцефалопатией различной степени. Метаболический ацидоз, гиперкалиемия, повышение осмолярности плазмы со снижением объема выделяемой почками воды способствуют гипергидратации с угрозой отека легких, головного мозга, острой сердечной недостаточности.

Клиническая картина ОПН во многом зависит от характера инфекции и от стадии ОПН.

*I Начальная стадия* не имеет специфических проявлений. Для ее диагностики важны учет патогенеза инфекционного заболевания, результаты лабораторных анализов, позволяющих выявить еще клинически не манифестированные повышения в крови мочевины и креатинина. Существенное значение имеют систематический (почасовой) учет количества мочи, определение ее относительной плотности и наличия патологических элементов.

*II (олигоанурическая) стадия ОПН* характеризуется олигурией (менее 500 мл/сут) или анурией (менее 50 мл/сут). Одновременно с критическим уменьшением диуреза снижается относительная плотность мочи (до 1005–1008). Она мутная, с повышенным количеством белка, эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров и особенно клеток почечного эпителия. В крови резко возрастает концентрация креатинина, мочевины, аммиака, закономерно выявляются гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Накопление азотистых шлаков, ацидоз проявляются уремическим синдромом с преобладанием признаков поражения ЦНС. Появляются или усиливаются головная боль, иногда беспокойство, раздражительность. Кожа сухая, гиперемирована. Наблюдается мучительная жажда. Возможны рвота, метеоризм, иногда диарея. Выделяющиеся через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта азотистые шлаки способствуют ее изъязвлению и возникновению желудочно-кишечных кровотечений. Характерны одышка и тахикардия. По мере усиления анурии появляются и усиливаются расстройства сознания (энцефалопатия). Возбуждение сменяется сомноленцией, сопором, комой, для которой характерно частое шумное дыхание (респираторная компенсация метаболического ацидоза). В терминальной стадии нарушается ритм дыхания (дыхания Чейна–Стокса, Куссмауля). Смерть наступает при явлениях отека легких, отека-набухания головного мозга, которые могут быть спровоцированы избыточной инфузионной терапией. Возможна остановка сердца вследствие гиперкалиемии.

При благополучном разрешении олигоанурии наступает *III — стадия — полиурия*. Постепенно в течение 4–5 дней суточное количество мочи увеличивается до 4–6 л и более. Однако при этом экскреторная функция почек остается нарушенной, что проявляется предельно низкой относительной плотностью мочи, небольшим нарастанием еще в течение 2–3 сут гиперазотемии. В этот период при отсутствии надлежащей коррекции водно-электролитного баланса определенную опасность представляют угроза дегидратации и гипокалиемии. Тем не менее, примерно в течение 2 нед постепенно начинает снижаться содержание в крови мочевины, креатинина, остаточного азота с нормализацией диуреза и выделительной функции почек.

Прекращение полиурии и нормализация содержания в крови азотистых шлаков соответствует *фазе реконвалесценции*. Она может затягиваться до одного года и не требует специальной, тем более интенсивной терапии. Но больных следует отнести к группе повышенного риска развития почечной недостаточности при повторных инфекциях, возбудители которых обладают вазопатическим эффектом (грипп, геморрагические лихорадки, стрептококковая инфекция и т.п.).

**Программа интенсивной терапии.** Средства и методы лечения инфекционных больных в начальной фазе ОПН должны быть направлены в первую очередь на нейтрализацию агрессивного фактора, способного вызвать нарушение функции почек.

*Предупреждение и лечение преренальной почечной недостаточности* заключается в восстановлении системной гемодинамики и микроциркуляции в почках. Комплекс мероприятий при остром обезвоживании включает противошоковую и энергичную регидратационную терапию. Устранение гиповолемии, артериальной гипотензии, оптимизация реологических свойств крови достигают соответствующей состоянию больного инфузионной терапией. Устранение дегидратации и восстановление ОЦК проводят одновременно с коррекцией КОС (метаболического ацидоза) путем внутривенного введения 4% раствора натрия гидрокарбоната (200–400 мл), предупреждением ДВС синдрома, особенно в случаях инфекционно-токсического шока или заболеваний с повышенной свертываемостью крови (геморрагические лихорадки, менингококцемия и др.). На фоне стабилизации гемодинамических показателей (АД, ЦВД) целесообразно введение маннитола (20% 400 мл) или реоглюмана (400 мл) с целью предупреждения ишемии почек, стимуляции их функциональной способности. *Маннитол нельзя вводить в случаях отрицательной маннитоловой пробы* (отсутствие увеличения мочевыделения на 30–40 мл/ч после введения 100 мл 20% раствора маннитола в течение 5–15 мин), а также при уже наступивших нефронекрозе и стойкой анурии. Стимулировать почечную фильтрацию можно путем применения фуросемида (120–240 мг). Для предупреждения острой почечной недостаточности у шоковых больных на фоне энергичной инфузионной терапии показаны препараты, улучшающие почечный кровоток (допамин, эуфиллин). Необходимо иметь в виду, что допамин вызывает вазодилатацию почечных сосудов в малых дозах (50 мг препарата в 250 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 15–18 кап/мин), **при более быстрой инфузии — эффект противоположный.**

*Превентивная интенсивная терапия в случаях угрозы (I стадии) ренального типа ОПН* состоит в применении этиотропных и патогенетических средств в соответствии с нозологической формой заболевания, вызывающего поражение почек. При ГЛПС показано раннее введение гепарина (по 5000 ЕД 3–4 раза в сутки). Больным лептоспирозом необходимо применение (еще до подтверждения диагноза) антибиотиков и специфического иммуноглобулина, но обязательно в сочетании с глюкокортикостероидами для предупреждения ИТШ. При лечении больных малярией в случаях появления признаков гемолитической лихорадки отменяют препарат, вызвавший гемолиз, проводят интенсивную инфузионно-детоксикационную терапию со стимуляцией диуреза. Оптимальным вариантом в таких случаях является управляемая гемодилюция.

*В олигоанурической фазе ОПН* требуется комплексная интенсивная терапия и применение при необходимости специальных методов лечения. С целью борьбы с азотемией назначают соответствующую диету, подавляют белковый катаболизм (введение анаболических гормонов – ретаболила, неробола и др. в среднетерапевтических дозах в сочетании с концентрированными растворами глюкозы), удаляют азотистые шлаки путем повторных промываний желудка и толстой кишки 2% раствором натрия гидрокарбоната и использования энтеросорбентов (энтеродез, полифепан, микрокристаллическая целлюлоза и др.). Важно полное извлечение из желудка и кишечника воды для предупреждения гипергидратации.

Борьба с гипергидратацией является основой консервативной интенсивной терапии олигоанурии. Для этого жизненно необходимо строгое соблюдение водного баланса. Общее количество воды, которое можно ввести больному, должно суммарно соответствовать объему выделенной мочи, перспирации воды через легкие и кожу (при нормальной температуре тела — 800 мл и дополнительно по 500 мл на каждый градус повышения температуры тела сверх 37°C), а также потерям жидкости с испражнениями или рвотой. При этом необходимо учитывать, что в организме в ходе метаболизма в течение суток вырабатывается около 250 мл эндогенной воды. При наличии гипергидратации возможна стимуляция выделения жидкости внепочечными путями, в частности, с помощью диареи, вызываемой слабительными. Такая процедура

способствует одновременному удалению избытка калия и азотистых шлаков. Стимуляцию потоотделения достигают с помощью настоя малины (за сутки можно получить до 2 л пота), *но не за счет повышения температуры тела*. Учет водного баланса лучше всего контролировать с помощью кровати-весов.

Парентеральное введение жидкости ограничивают внутривенными вливаниями концентрированных (20–30%) растворов глюкозы (500 мл) с инсулином, 4–5% раствора натрия гидрокарбоната (100–200 мл), 10% раствора кальция глюконата (40 мл).

При отсутствии артериальной гипотензии следует провести одномоментную стимуляцию диуреза. Ее проводят в следующей обязательной последовательности внутривенного введения лечебных препаратов: 5% раствор натрия гидрокарбоната — 200 мл, 2,4% раствор эуфиллина — 10 мл, 1% раствор фуросемида — 10 мл. *Повторно проводить такую процедуру при отсутствии эффекта не следует. Нельзя в таких случаях применять в качестве стимулятора диуреза маннитол*, так как при наступившем нефронекрозе (полная анурия!) он не будет удален из организма, а распределится в тканях, удерживая в них воду в силу своего осмотического эффекта. *Противопоказаны мочевины и ртутные диуретики, антибиотики с побочным нефротоксическим эффектом (аминогликозиды, цефалоспорины и др.), калий и калийсодержащие препараты. Следует избегать введения глюкокортикостероидов, способствующих усилению азотемии и гиперкалиемии в связи с их катаболическим воздействием.*

При отсутствии эффекта от проводимой терапии, продолжении анурии проводят экстракорпоральный гемодиализ. Показаниями для него являются: прогрессирующее ухудшение состояния, повышение в крови мочевины свыше 33,3 ммоль/л и креатинина более 884 мкмоль/л, калия — более 7 ммоль/л. Срочный экстракорпоральный гемодиализ нужен в случаях опасной для жизни гипергидратации, особенно при угрозе отека легких, мозга или острой сердечной недостаточности.

*В стадии полиурии* терапию вначале проводят в таком же строгом режиме, как при олигоанурической фазе ОПН. В последующем с началом снижения в крови азотистых шлаков осуществляют коррекцию водно-электролитного баланса. Показано преимущественное возмещение жидкости естественным путем в соответствии с жаждой. При массивном внутривенном введении водно-электролитных растворов возможно ятрогенное удлинение полиурической стадии. Реконвалесценты подлежат длительному наблюдению в связи с медленным восстановлением функции почек.

**Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС синдром)** — одно из наиболее распространенных вторичных расстройств гемостаза. Он наблюдается при тяжелых формах менингококковой инфекции, лептоспироза, геморрагических лихорадок, брюшного тифа, риккетсиоза, шигеллеза, вирусных гепатитов, гриппа и др. Причиной его развития могут быть инфекционно-токсический шок, сепсис, обширные деструктивные и воспалительно-некротические процессы во внутренних органах.

Как известно, свертывание крови состоит из двух одновременно протекающих процессов: постоянного образования сгустков внутри сосудов и их растворения — фибринолиза. При преобладании диссеминированного внутрисосудистого свертывания происходит блокада микроциркуляторного русла рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток, что ведет к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов и их дисфункции. Нарастающая мобилизация плазменных факторов коагуляции (протромбина — тромбина — фибриногена и др.), а также тромбоцитов и других клеток крови в множественные свертки и микротромбы сопровождается активацией фибринолиза. Прогрессирующее потребление факторов коагуляции может быть настолько быстрым и значительным, что они не успевают восполняться за счет естественного поступления из мест продукции. В результате преобладает фибринолиз и кровь теряет способность к свертыванию. Наступает так называемая коагулопатия потребления с множественной массивной кровоточивостью. Следует учитывать, что при этом могут одновременно

существовать множественный микротромбоз (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) и усиленный фибринолиз. В сочетании с повышенной ломкостью сосудов развивается массивная кровоточивость. При остром синдроме ДВС возможны переходы от одного состояния (гиперкоагуляции) к другому (коагулопатии потребления), однако общая направленность этого процесса сохраняется от диссеминированного внутрисосудистого свертывания к коагулопатии потребления.

В связи с этим условно принято разграничение ДВС синдрома на отдельные клинико-коагулопатические стадии.

*I стадия ДВС — гиперкоагуляция.* Нет кровотечения или кровотечение лишь на месте механической травмы и с выраженными сгустками. Они плотные, хорошо ретрагируют, осадок эритроцитов скудный. Время свертывания крови по Ли–Уайту в пределах нормы (5–11 мин) или укорочено. Количество тромбоцитов в норме ( $175–300 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или увеличено. Тест-тромбин 5–11 с. Продукты деградации фибриногена (ПДФ) не определяются.

*II стадия ДВС — коагулопатия потребления без активации фибринолиза.* Кровотечение с образованием рыхлых, но не лизирующихся сгустков. Время свертывания крови на нижней границе нормы или удлинено до 13–15 мин. Количество тромбоцитов снижено (до  $100–150 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Сгусток крови рыхлый, выполняет весь объем пробирки, лизируется более 1 часа. Тест-тромбин увеличен до 60 с. Проба на продукты деградации фибринолиза слабо положительная (+).

*III стадия ДВС — коагулопатия потребления с начинающейся генерализацией фибринолиза.* Повышенная кровоточивость мест инъекций, петехии на коже, ее мраморность. Время свертывания крови — более 15 мин. Количество тромбоцитов снижено до  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  и менее. Сгустки небольшие, лизируются наполовину или полностью в течение 15–20 мин. Тест-тромбин 1–3 мин. Проба на продукты деградации фибриногена положительная (++)

*IV стадия ДВС — генерализованный фибринолиз или полное несвертывание крови.* Распространенная кровоточивость слизистых оболочек, мест инъекций, желудочно-кишечное, легочное кровотечение, гематурия. Петехии и экхимозы, возможны массивные кровоизлияния под кожу в местах сдавливания. Геморрагическая энантема. Время свертывания крови удлинено до 30 мин и более. Сгустки либо не образуются или они небольшие, быстро лизирующиеся. Количество тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ . Тест-тромбин — более 3 мин. Резко положительная (++++) проба на продукты деградации фибриногена.

При благоприятном течении, своевременно проводимых терапевтических мероприятиях развитие синдрома ДВС можно остановить на любой стадии, чаще — II–III. Вышеуказанными признаками далеко не исчерпываются изменяющиеся при ДВС показатели гемостаза. Более расширенный их перечень представлен в табл. 20. В то же время оценивая многочисленные, порою очень сложные тесты можно утверждать, что достаточно высокую информативность, при сравнительной простоте и оперативности выполнения, имеют признаки:

- время свертывания нестабилизированной крови по Ли–Уайту;
- уровень протромбина по Квику;
- концентрация фибриногена по Р. А. Рутенбергу;
- количество тромбоцитов в периферической крови;
- паракоагуляционные тесты;
- спонтанный фибринолиз по М. А. Котовщиковой.

При некоторых инфекциях нарушения системы свертывания крови имеют свои особенности. В частности, у больных тяжелыми формами вирусных гепатитов изначально отмечается дефицит факторов свертывания, синтезируемых печенью. В подобных случаях, по нашему мнению, более оправдан термин “коагулопатия дефицита”,

предполагающий соответствующую схему коррекции гемостаза. У больных гриппом, геморрагическими лихорадками, риккетсиозами (сыпным тифом) вследствие вазопатического действия возбудителей преобладающим является нарушение целостности эндотелия сосудов и диссеминированное образование микротромбов, а коагулопатия развивается не во всех случаях. Возможен не диссеминированный, а *очаговый (местный) ДВС-синдром* (гемоколит при шигеллезах, кишечное кровотечение у больных брюшным тифом, так называемые ранние гриппозные энцефалиты или первичные гриппозные пневмонии). Поэтому диагностика и тактика интенсивной терапии больных с ДВС-синдромом основываются прежде всего на учете особенностей патогенеза той или иной инфекции.

**Интенсивная терапия** должна быть направленной в первую очередь на купирование факторов, инициировавших и поддерживающих синдром ДВС. К этой группе мероприятий следует отнести рациональную этиотропную и энергичную патогенетическую терапию инфекций с потенциальной угрозой нарушений системы свертывания крови. Необходимы своевременные и адекватные меры по профилактике и выведению больных из таких критических состояний, как инфекционно-токсический шок, острая печеночная и почечная недостаточности (см. выше). Эти мероприятия являются фоном, на котором осуществляются меры по восстановлению равновесия свертывающих, антикоагулянтных и фибринолитических свойств крови.

На ранних стадиях ДВС основными целями интенсивной терапии являются остановка диссеминированного свертывания крови и восстановление ее реологии. Для этого вводят гепарин в малых дозах 1000—5000 ЕД через 4–8 ч внутривенно и подкожно. Повторные введения осуществляются в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% раствора глюкозы (100 мл). Количество и темп введения гепарина определяются необходимостью поддерживать время свертывания крови на уровне 15–20 мин по Ли–Уайту. Эффективность терапии гепарином возрастает, если его вводить со свежемороженой плазмой, в которой в сбалансированном количестве содержатся все факторы гемостаза. Целесообразна предварительная гепаринизация свежемороженой плазмы, для чего рекомендуется вводить 10–25 ЕД гепарина на 100 мл плазмы. Образование при этом комплекса антитромбин III-гепарин способствует более быстрому обрыву диссеминированного свертывания крови.

Таблица 20

**Изменения параметров системы гемостаза в динамике ДВС-синдрома \***

Исследуемый показатель	Норма	Стадии ДВС			
		I	II	III	IV (восста- новление)
Количество тромбоцитов, · 10 <sup>9</sup> /л	150-400	300	150	100	200
Время свертывания крови, мин	5-10	4	10	20	7-10
Каолин-кефалиновое время, мин	45-55	40	50	60	45
Свертывающая активность на 10 минуте по АКТ, %	93-103	103-108	88-100	65-79	88-103
Фибриноген, г/л	2-4	3	2-3	2	3-6
Тромбиновое время, с	25-30	28-30	30	35	25
Фактор V, %	75-140	75-100	65-80	65	70-100
Антитромбин III, %	80-110	80-90	75-80	30-60	70-100
Этаноловый тест	Отрицательный	+	++	±	–

Протаминсульфатный тест	Отрицательный	+	++	±	±
Эуглобулиновый лизис, мин	150-240	150	100	80	200-500
Фактор XIII, %	100	95-100	85-95	80	90-95
Продукты деградации фибриногена	Отрицательный	+	+	+	+
Наличие обломков эритроцитов в мазке крови	Нет	Единичные в препарате	Единичные в препарате		Единичные в препарате

\* Методическое пособие: Программы лабораторной диагностики для военных госпиталей. М.: 1990.

Для улучшения реологических свойств крови, устранения блокады микроциркуляторного русла свертками крови показано введение реополиглюкина по 400–800 мл/сут в сочетании с такими дезагрегантами, как трентал (100 мг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) или дипиридамола по 10 мг, но не более 150–200 мг/сут внутривенно при темпе инфузии до 200 мкг/мин.

В случаях выраженного геморрагического синдрома (ДВС III–IV стадии), когда фибринолиз преобладает над процессами коагуляции, приоритетными являются введение ингибиторов протеиназы и фибринолиза. С этой целью показаны введения апротинина (до 200 000 КИЕ каждые 2–3 ч), который оказывает ингибирующее действие на все ферментные системы крови, снижая ее фибринолитическую активность. Кроме того, антипротеиназы обладают антиагрегационным и дезагрегационным эффектами. Однако ингибиторы протеиназы и фибринолиза необходимо обязательно применять в сочетании с гепарином (2500 ЕД внутривенно, а затем подкожно — не более 5000–7500 ЕД). При отсутствии эффекта или в случаях профузного кровотечения показаны дополнительные введения свежзамороженной плазмы (до 1,5 л в течение короткого промежутка времени).

Больным вирусным гепатитом с геморрагическим синдромом, который является одним из ранних и объективных показателей острой печеночной недостаточности, показаны переливания свежзамороженной плазмы (1,5–2 л/сут) в сочетании с фибриногеном, сухим тромбином и другими факторами свертывания, в зависимости от показателей коагулограммы. При геморрагической анемии осуществляют заместительную терапию свежконсервированной кровью до повышения уровня гемоглобина (100 г/л) и гематокрита (не ниже 0,35 л/л). Противопоказаны осмодиуретики.

При локальных кровотечениях, в частности желудочно-кишечных, у больных брюшным тифом, наряду с воздействием на системный гемостаз, применяют местные кровоостанавливающие средства: внутрь эpsilon-аминокапроновую кислоту (5% раствор — 100 мл), гемостатическую губку, а также охлаждение (пузырь со льдом, прием охлажденной жидкости). Парентерально — адроксон (0,025% раствор — 5 мл внутримышечно), этамзилат (12,5% раствор 2 мл внутримышечно). Осуществляют контроль за гемодинамикой.

При инфекциях с выраженным вазопатическим воздействием возбудителей (сыпной тиф и другие риккетсиозы, геморрагические лихорадки, грипп и др.) с целью предупреждения диссеминированного пристеночного тромбообразования, особенно у лиц пожилого возраста, применяют антикоагулянты, в частности гепарин в дозах, указанных выше и под контролем времени свертывания крови. С профилактической целью в случаях легкого и среднетяжелого течения могут быть использованы малые дозы ацетилсалициловой кислоты (0,1 г/сут внутрь), угнетающие внутрисосудистую коагуляцию посредством стимуляции простаглицлина.



В системе мероприятий интенсивной терапии больных с синдромом ДВС, особенно на фоне предшествовавшей тяжелой инфекционной интоксикации, могут быть использованы глюкокортикостероиды и лечебный плазмаферез. Терапевтическая эффективность последнего состоит в деблокировании системы фагоцитирующих макрофагов продуктами протеолитического взрыва и другими экзогенными (микробные токсины) и эндогенными (избыток биологически активных веществ, ЦИК) токсическими субстанциями.

Рациональная терапия в случаях ДВС-синдрома трудно укладывается в определенные стандартные схемы. Она может и должна меняться в соответствии с особенностями патогенеза, состояния больного и фазности (стадийности) коагулопатических процессов. Для лечения больных должны привлекаться специалисты-гемотрансфузиологи, а по возможности специализированные реанимационно-гематологические бригады.

## **ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ**

Вопросы реабилитации и диспансеризации инфекционных больных активно разрабатываются в последние годы. Интерес к ним понятен. Инфекционные заболевания относятся к самым частым и распространенным среди населения. Они приводят в общей сложности к самым большим трудопотерям. Установлено, что каждый второй случай (56%) и каждый третий день (39%) нетрудоспособности в стране связаны с инфекционными болезнями. Доминирующую роль играют грипп и другие острые респираторные заболевания, на долю которых приходится около половины всех случаев временной нетрудоспособности, а экономический ущерб составляет около 3,5 млрд рублей в год (в ценах 1990 г.). Помимо них наиболее значимыми являются вирусный гепатит, острые кишечные инфекции, так называемые “детские” инфекции, а также менингококковая инфекция и тифопаратифозные заболевания. Если в расчете социально-экономической значимости принять тот факт, что после перенесенных инфекций нередко развиваются серьезные соматические и неврологические осложнения, лечение которых является сложной задачей, то становится понятным особое значение реабилитации инфекционных больных. Уже в остром периоде болезни и особенно в периоде ранней реконвалесценции возможно осуществление целенаправленных действий, предупреждающих нежелательные последствия и ускоряющих восстановление функций организма. Эти реабилитационные мероприятия, по существу, являются профилактическими в отношении возможных нарушений трудоспособности переболевших. Последовательная и систематическая реабилитация может привести к полному и скорейшему возвращению переболевших к активному общественно-полезному труду. Проведение собственно диспансеризации в таком случае оказывается последовательным и логическим продолжением реабилитации. Особенности диспансеризации будут вытекать не только из характера перенесенного инфекционного заболевания, но также из предшествовавших ей реабилитационных мероприятий.

Таким образом, очевидна тесная связь и преемственность реабилитации и диспансеризации инфекционных больных. Однако если в других областях клинической медицины (терапия, хирургия, психиатрия и др.) это положение давно и прочно укоренилось в представлениях врачей, то в учении об инфекционных болезнях до сих пор сам термин “реабилитация” вызывает у некоторых специалистов недоумение, а под диспансеризацией часто понимается лишь необходимость производить в течение определенного времени и с определенной частотой осмотры и бактериологические исследования, или, в лучшем случае, — “долечивание” больных в амбулаторно-поликлинических условиях. Такое положение дел уже не отвечает требованиям времени. Реабилитационное направление, широко распространившееся за последние годы вообще, закономерно внедряется и в учение об инфекционных болезнях. Оформились, в основном,

взгляды на причины и факторы, определившие интенсивное изучение проблемы реабилитации. Среди них необходимо указать следующие:

1) высокие темпы научно-технического прогресса, предъявляющие повышенные требования к физиологическим и психофизиологическим системам человека, особенно, в процессе выполнения им сложной и высококодифференцированной трудовой деятельности;

2) повышение ценности квалифицированных кадров из-за длительности и дороговизны их подготовки;

3) изменения в демографической структуре общества — относительная нехватка рабочей силы за счет уменьшения удельного веса лиц молодого работоспособного возраста; изучению реабилитации способствует также растущая тенденция к гуманизации медицины, углубление интереса различных наук к человеку как объекту изучения.

Применительно к инфекционным больным актуальность проблемы реабилитации и диспансеризации имеет дополнительные аспекты. Они заключаются, *во-первых*, в сохраняющемся высоком уровне заболеваемости при ряде массовых и высокозаразных инфекций (вирусный гепатит, острые кишечные инфекции, грипп и острые респираторные заболевания, ангина, менингококковая инфекция и др.), что определяет большую суммарную временную нетрудоспособность. *Во-вторых*, — в появлении в арсенале современного этиопатогенетического лечения новых средств, позволяющих быстро добиваться освобождения организма инфекционного больного от возбудителя и затем рано начинать собственно восстановительную терапию. В связи с этим следует заметить, что вопросы реабилитации инфекционных больных долгое время находились на второстепенном месте. Это объяснялось переоценкой значимости эпидемиологических данных. При ряде бактериальных инфекций (дизентерия, брюшной тиф и др.) заразность больных в значительной степени определяет сроки стационарного лечения. Этот фактор и сейчас остается одним из ведущих. Поэтому не случайно основное внимание обращалось на этиотропную терапию. В ней как раз и достигнуты значительные успехи. Применяя эффективные методы и средства этиотропного лечения, можно быстрее добиться освобождения организма от возбудителей при ангине, острой дизентерии, других кишечных инфекциях. Многие бактериальные инфекции стали управляемыми. Это открывает возможность более ранней выписки больных, эпидемиологически уже неопасных для окружающих. Однако полное выздоровление инфекционного больного, даже при применении высокоактивных антибактериальных средств, в конечном итоге зависит от мобилизации защитных сил организма — факторов неспецифической резистентности, иммунитета и патофизиологических реакций, направленных на восстановление гомеостаза. В этом смысле воздействие на защитные силы организма комплексной терапией с включением наряду с этиотропными препаратами патогенетических методов и средств способствует реализации конечной цели антибактериальной терапии — подавлению жизнедеятельности и уничтожению возбудителей инфекции. При тяжелом течении бактериальных инфекций существенной является патогенетическая терапия; при многих вирусных болезнях она становится самостоятельной и имеет большое значение.

Успехи антибактериальной терапии выдвинули на первый план необходимость поиска тех методов, которые позволили бы сократить период времени, потребного для восстановления нарушенных болезнью функций организма и ускорить процесс реадaptации.

Несмотря на то, что о реабилитации инфекционных больных заговорили сравнительно недавно, она уже прочно вошла в практическую деятельность инфекционистов и является одной из наиболее актуальных проблем в инфекционной патологии. Тем не менее приходится, к сожалению, констатировать, что до сих пор отсутствуют единые представления о самом понятии “реабилитация”. Принципиальными вопросами, по которым ведутся дискуссии, являются: 1) определение понятия; 2) место реабилитации в системе лечебно-профилактических мероприятий (в том числе

взаимосвязь с лечением и диспансеризацией, время начала и окончания, сроки реабилитации); 3) содержание реабилитационных мероприятий; 4) организация реабилитации.

Эти вопросы в инфекционной патологии до последнего времени в широком научном плане не решались. В отечественной и иностранной литературе имеется лишь одна монография по проблеме реабилитации и диспансеризации инфекционных больных (Лобзин Ю. В., Захаров В. И., 1994).

Семантика слова “реабилитация” (от лат. *re* — возобновление, *habilitas* — способность, пригодность; т. е. восстановление пригодности к чему-либо) дает возможность лишь в самом общем виде охарактеризовать суть понятия и не позволяет принять дословный перевод термина в качестве его определения. К тому же термин “реабилитация” часто используют не только в медицине, но и в юридической практике (снятие обвинения и полное восстановление в правах по суду).

Концепция реабилитации больных и инвалидов получила свое современное содержание в годы Второй мировой войны в Англии и США, хотя имеются указания, что отдельные мероприятия и публикации предпринимались гораздо раньше. Интересно, что еще в середине XVIII века во время Семилетней, а затем и русско-турецкой войны, высочайшим повелением в адрес командующего армией предписывалось в заграничных “гошпиталях выздоравливающих, после как из лечения выдут, для приведения их в силу до отправки к армиям и к полкам, содержать при гошпитале и довольствоваться по целому месяцу” (ЭСВМ., Т. 1, М., 1946, с. 424). К настоящему времени идеи реабилитации получили исключительно широкое распространение.

Так же как и лечение, реабилитация представляет собой прежде всего активное воздействие на объективные процессы. Именно поэтому она может и должна рассматриваться как метод подхода к больному человеку и метод воздействия на него. Таким образом, уровень рассмотрения реабилитации применительно к решению конкретных практических задач примерно соответствует тому уровню, на котором находятся и изучаются лечение и диспансеризация. Как методы, включающие в себя различного рода мероприятия, направленные на восстановление здоровья и трудоспособности, лечение, реабилитация и диспансеризация могут быть поставлены в один ряд в системе лечебно-профилактического обеспечения населения.

В этом ряду реабилитация занимает самостоятельное и особое положение. *Во-первых*, она требует от клинициста перехода от традиционного организмоцентрического к новому популяционному, а точнее “человекоцентрическому” стилю мышления. При этом решаются вопросы не только биологического выздоровления особи, но и восстановления социальных функций больного, возвращения его как полноценной личности в общество. *Во-вторых*, реабилитация выходит за пределы собственно клинической медицины, да и медицины вообще, поскольку требует привлечения специальных знаний по физиологии, психологии, психофизиологии, педагогике и др. *В-третьих*, реабилитация представляет собой метод синтетического междисциплинарного подхода, стержнем которого является единство научных проблем теоретической, профилактической и клинической медицины. Это тем более важно, что в современной медицине пока еще аналитические методы явно преобладают над синтетическими концепциями.

Таким образом, клиницистам, занимающимся реабилитацией, необходимо в первую очередь владеть категориями, используемыми физиологами и патофизиологами, чтобы достаточно четко представлять сущность процессов, происходящих в организме выздоравливающих. По сути дела, клиницист, применяя те или иные лечебно-реабилитационные воздействия, проводит эксперимент. В ходе него он обязан правильно трактовать развивающиеся в организме больного сложные физиологические и патофизиологические процессы. Помимо клинического и физиологического аспектов в реабилитации не менее важным и необходимым является социальный. Не всегда существует прямая корреляция между здоровьем и трудоспособностью. Переболевший

может восстановить биологическое здоровье, но оставаться неработоспособным. И наоборот, даже больной человек может сохранять профессиональную работоспособность. Следовательно, реабилитация требует от клинициста синтезировать в подходе к больному биологическое и социальное. Более того, исходя из конечной цели — восстановления социальной полноценности, социальная сторона является ведущей. Что касается биологического здоровья, то его восстановление сопряжено и в известной степени соподчинено решению этой главной задачи. В этой связи уместно привести формулу здоровья Р. М. Баевского, который под здоровьем понимает возможность организма человека адаптироваться к изменениям окружающей среды, свободно взаимодействуя с ней на основе биологической, психологической и социальной сущности. Другими словами, здоровье человека — это состояние его нормальной жизнедеятельности. При этом между организмом и окружающей средой устанавливаются гармонические взаимоотношения. Когда же они нарушаются, например, вследствие болезни, могут возникнуть различные отклонения в степени адаптивности. То есть, в результате процесса *дизадаптации* (например, болезни) возникает дизадаптированность, в основном являющаяся результатом того, что плата за адаптацию к экстремальным условиям (например, взаимодействие с патогенным возбудителем болезни) вышла за пределы “биосоциального бюджета” организма и неизбежным образом выдвинула перед ним новые проблемы. Главной задачей при этом является восстановление утраченной вследствие болезни адаптивности. Поэтому такое восстановление, повторное приспособление к привычным до болезни условиям жизни и социальной деятельности (к труду) может быть названо реадaptацией.

*Рeadaptация* — это возврат к состоянию нормальной адаптированности организма. Причем реадaptация — это не простое восстановление, а новое приобретение утраченной адаптированности, которая может иметь удивительное внешнее сходство с прежней, но при более глубоком изучении всегда будет в том или ином отношении иной. Осуществление такой реадaptации будет проводиться как “старыми”, уже проверенными в онто- и филогенезе механизмами, так и новыми, не существовавшими ранее. Например, при инфекционном заболевании — образование новых специфических иммунных антител. Однако новое будет чаще всего заключаться в новом функциональном взаимодействии, чем в коренном изменении структуры. В этом смысле может быть точнее отражал бы суть термин “перeadaptация”.

Таким образом, если ввести понятие о реадaptации как об общебиологической основе реабилитации, то становится понятным, что для осуществления научно-обоснованных восстановительных мероприятий необходимо, прежде всего, рационально воздействовать на реадaptационные процессы. При этом если реадaptация — это активная функция самого организма и личности больного по приспособлению после болезни к условиям окружающей среды и трудовой деятельности, то реабилитация — это активное воздействие на организм и личность больного человека, активная функция общества по отношению к личности больного. В этой связи недопустимо употребление термина реадaptация как синонима реабилитации или как ее составной части.

**Реабилитация как метод активного воздействия на инфекционного больного представляет собой систему последовательных и преемственных медицинских и социально-экономических мероприятий, направленных на скорейшее и полное восстановление нарушенной болезнью адаптированности больного, т. е. к установлению между ним и окружающей средой динамического равновесия, определяющего оптимальную жизнедеятельность (в том числе трудоспособность) в данных условиях. Таким образом, целью реабилитации является восстановление не только здоровья, но и трудоспособности переболевшего.**

Различные термины, существующие рядом с реабилитацией, — ресоциализация, социальная интеграция и другие — не имеют самостоятельного значения. Они лишь подчеркивают ее социальную направленность, не являясь полноценными синонимами

реабилитации. Неправильно говорить также о существовании медицинской, профессиональной, социальной реабилитации и т. д. Реабилитация едина, она совмещает в себе все частные варианты, которые отражают лишь преобладание того или иного метода воздействия внутри самой системы реабилитации. Термин “медицинская реабилитация”, который используется как синоним восстановительного лечения, является переходным, отражает исторический процесс переключения смыслового содержания реабилитации с юридического на медицинский аспект и, будучи по сути неверным (нет специальной медицинской реабилитации, а есть реабилитация больного), не должен употребляться в настоящее время.

Приурочив реабилитацию к процессам реадaptации, можно установить временные взаимоотношения между реабилитацией и лечением. Реабилитация должна начинаться тогда, когда возникнут процессы реадaptации. Если больной поступит к врачу уже в том периоде, когда процессы реадaptации сформировались, то следует одновременно лечить и реабилитировать больного. Реабилитация может начинаться одновременно с лечением, может запаздывать, но не может опережать лечения. При этом лечение будет направлено в первую очередь на устранение возбудителя и (или) следствий, вызванных им в организме (этиопатогенез), а реабилитация — на поддержание жизнедеятельности организма и улучшение приспособления больного к новым условиям, к окружающей среде, а затем и к социальным факторам — труду, обществу (адаптациогенез). По мере того как под влиянием лечебных воздействий восстанавливаются защитные и компенсаторные механизмы организма, намечаются первоначальные признаки восстановления функций, должны подключаться реабилитационные мероприятия с тщательно дозированной, адекватно подобранной состоянию организма нагрузкой. Неправильно говорить о реабилитации, когда патологический процесс прогрессирует и может привести к гибели больного. Реабилитация в этом случае лишена смысла. Термин “реабилитация” в этой ситуации может иметь лишь абстрактно-теоретический характер и в лучшем случае указывать на принцип подхода к больному, на возможные перспективы его восстановления, если он останется в живых.

Указать четкую грань, абсолютно точно разделить лечение и реабилитацию невозможно, так как некоторые мероприятия могут быть одновременно лечебными и реабилитационными. Это относится к мероприятиям так называемого восстановительного лечения. Нужно заметить, что сам термин “восстановительное лечение” не вполне удачный, так как не существует лечения, которое не преследовало бы в конечном счете цели восстановления. Тем не менее это понятие укоренилось. Если использовать этот термин для обозначения лечебных мероприятий, которые относятся преимущественно к восстановительным, становится понятным, что именно восстановительное лечение — это то общее, что связывает лечение и реабилитацию. Рассматривая лечение и реабилитацию в одной плоскости, а именно, в системе лечебно-профилактических мероприятий, их можно представить в виде двух пересекающихся множеств. При этом общая для обоих множеств часть и представляет собой восстановительное лечение. Такое понимание взаимосвязи лечения и реабилитации исключает существующие попытки включать реабилитацию в лечение и, наоборот, относить лечение к реабилитации. Таким образом, реабилитация в такой же мере часть лечебного процесса, как и лечебный процесс является частью реабилитации.

Применительно к инфекционным больным необходимо выделять следующие основные принципы реабилитации:

1. Возможно раннее начало восстановительных мероприятий. Они начинаются в остром периоде или в периоде ранней реконвалесценции, когда миновала угроза жизни больного и начались процессы реадaptации.
2. Строгая последовательность и преемственность восстановительных мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации.

3. Комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия.

4. Адекватность реабилитационно-восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. При этом важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия.

5. Постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами).

Указанные общие принципы должны преломляться через призму нозологического подхода, определяющего особенности реабилитации и диспансеризации при тех или иных инфекционных заболеваниях. Так, для переболевших вирусным гепатитом особенности в проведении реабилитации и диспансеризации будут в значительной степени определяться тем, какой именно гепатит перенес больной. В настоящее время можно считать доказанным, что для вирусного гепатита А переход в хронические формы не характерен, хотя и не исключается полностью. В то же время при вирусном гепатите В хронизация наблюдается значительно чаще — до 10–19%. Особенно неблагоприятным в прогностическом отношении может оказаться гепатит С. По данным зарубежных авторов, частота хронизации при этом гепатите достигает 30–54%. Понятно, что эти данные не могут не учитываться при проведении реабилитации и диспансеризации переболевших вирусным гепатитом. Следует подчеркнуть, что возможность хронизации после вирусного гепатита требует улучшения раннего распознавания и лечения хронического гепатита.

Совокупность приведенных выше принципов находит отражение в программах реабилитации и диспансеризации, разрабатываемых для определенных категорий инфекционных больных (дифференцированно, в зависимости от нозологической и клинической формы, степени тяжести, течения болезни и т. д.). Предпосылкой составления такой программы является точный диагноз, позволяющий оценивать степень нуждаемости в реабилитации. В программе должны определяться:

1) основные этапы реабилитации и диспансеризации данной категории инфекционных больных;

2) оптимальные сроки проведения восстановительных мероприятий и методы реабилитационных воздействий;

3) система оценок для контроля адекватности и эффективности реабилитационных мероприятий;

4) непосредственная реализация такой программы для каждого конкретного реконвалесцента должна осуществляться путем выполнения специально составляемых индивидуальных планов реабилитации и диспансеризации; в этих планах для каждого больного указывают время перехода от одного режима реабилитации к другому, подробно излагают методы лечебно-восстановительных воздействий, а также методики оценки восстановления нарушенных функций (в том числе профессионально-значимых); одним из важных моментов в составлении и выполнении индивидуального плана является апелляция к личности реконвалесцента, его активное включение в лечебно-восстановительный процесс.

В процессе реабилитации и диспансеризации переболевших инфекционными болезнями могут применяться самые разнообразные методы и средства воздействия. Условно можно выделить два основных направления, по которым целесообразно осуществлять управление функциональным состоянием и корректировать работоспособность реконвалесцентов. Первое направление связано с непосредственным воздействием на реконвалесцента. Второе — с воздействием на окружающие переболевшего условия труда и быта. Первое направление является ведущим на ранних стадиях реабилитации и диспансеризации. При этом могут использоваться как общие методы воздействия, применимые у всех инфекционных больных, так и дополнительные

средства, действующие целенаправленно на частные специфические механизмы восстановления функций при тех или иных инфекциях. Среди общих лечебно-восстановительных мероприятий необходимо выделять следующие.

**1. Режим.** Он является основой для осуществления лечебно-восстановительных мероприятий. Режим представляет собой научно-обоснованную регламентацию различных видов деятельности и отдыха больного с использованием разнообразных средств лечебного, восстановительного, профессионального и культурно-воспитательного воздействия. Он определяет во времени частоту, интенсивность, продолжительность и чередование лечебных процедур, приемов пищи, культурно-массовых и других мероприятий. Основным требованием при выборе и назначении режима (щадящего, щадяще-тренирующего или активирующего) является, с одной стороны, щажение динамического стереотипа, создание оптимальных условий для лечения и отдыха, а с другой, объективно обоснованная перестройка на каждом из этапов реабилитации, тренировка основных систем и всего организма в целом, достижение конечной цели — возвращения к профессиональной или другим видам трудовой деятельности.

**2. Лечебное питание.** Диета назначается с учетом тяжести и клинических проявлений перенесенного инфекционного заболевания. Она должна быть полноценной по составу и калорийности. При преимущественном поражении каких-либо органов (печени, кишечника, почек и др.) используют соответствующую этим поражением диету. Обязательным является дополнительное назначение витаминов, что связано с повышенным расходом витаминов во время лихорадочного периода болезни и антивитаминым действием некоторых антибиотиков и химиопрепаратов. Как правило, назначают поливитамины в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность.

**3. Двигательная активность реконвалесцентов и лечебная физкультура.** В настоящее время со всей определенностью можно заявить, что абсолютная неподвижность на больничной койке и даже резкое ограничение двигательной активности больного являются устаревшими методами. Во всех случаях необходимо проводить лечебную гимнастику, соответствующую тяжести состояния больного и характеру местных изменений. Регламентированная двигательная активность способствует восстановлению моторной доминанты, что оказывает существенное влияние на состояние вегетативных центров и мобилизацию защитно-приспособительных механизмов организма реконвалесцента к возрастающим физическим и нервно-психическим нагрузкам. Чем интенсивнее нагрузка в процедурах лечебной физкультуры, тем больше выражена ответная реакция организма, тем сильнее процесс восстановления и выше работоспособность. Только интенсивная и разнообразная мышечная деятельность, предъявляющая повышенные требования к организму, совершенствует и развивает его. При этом следует помнить, что критерием адекватности физической нагрузки служит физиологическая реакция на нее (нормотонический тип ответа, проявляющийся умеренным учащением ЧСС и подъемом систолического артериального давления или умеренным снижением диастолического давления наряду с учащением пульса и повышением систолического давления). Кроме того, должна учитываться функция наиболее пораженного органа или системы (например, функция печени при вирусном гепатите).

**4. Физиотерапия, физические и физиолого-гигиенические средства и методы.** У реконвалесцентов после инфекционных болезней могут широко применяться водные процедуры (душ, ванны и др.), воздушные и солнечные ванны, общее УФО, другие процедуры закаливания. По показаниям могут использоваться массаж и электрофизиологические методы — УВЧ, диатермия, диадинамик, соллюкс, токи Д'Арсонваля, отрицательная ионизация вдыхаемого воздуха, электросон (аппаратом "Ленар"), электростимуляция нервно-мышечного аппарата и др. В последнее время широко разрабатывается воздействие на биологически активные точки кожи в восстановительной терапии инфекционных больных. Эффективным средством

купирования астенического синдрома после тяжелых инфекций, сопровождающихся выраженной гипоксией, может оказаться ингаляция кислорода под нормальным или избыточном давлением (гипербарическая оксигенация).

**5. Психотерапевтические средства и методы.** Целесообразно проведение психопрофилактических бесед с реконвалесцентами. Могут использоваться аутогенная тренировка, другие методы воздействия (гипноз, функциональная музыка и т. д.).

**6. Фармакологические средства.** Среди препаратов, которые могут использоваться в целях восстановления функций и работоспособности переболевших инфекционными болезнями, можно выделить несколько основных групп:

**“психоаналептики”** или стимуляторы. К ним относятся стимуляторы фенаминового ряда, кофеин и другие препараты, которые в короткие сроки резко увеличивают работоспособность (“допинги”), но требуют в последующем длительного отдыха. Понятно, что эти препараты мало пригодны для использования у реконвалесцентов после инфекционных болезней. Они могут применяться только в исключительных экстремальных случаях и критических ситуациях;

**“психоэнергизаторы”.** Эти препараты улучшают широкий круг обменных процессов, нормализуют энергетический баланс. К ним примыкают такие перспективные препараты как ноотропы. Последние являются высокоэффективными в восстановительной терапии переболевших менингококковой инфекцией. Кроме того, ноотропные средства могут быть использованы для купирования астенического синдрома и после других инфекционных заболеваний:

в **“актопротекторы”.** Это препараты, которые экономят использование кислорода и метаболитов-макроэргов, снимают фактор гипоксии и ускоряют процесс восстановления. Один из этих препаратов — бемитил с успехом апробирован в восстановлении работоспособности переболевших вирусным гепатитом. За счет усиления препаратом протеинсинтеза отмечено положительное его влияние на ускорение купирования цитолитического синдрома;

в **“энергодающие соединения и субстраты”.** К ним относятся калия и магния аспаргинаты (панангин), янтарная кислота, витамины группы В (В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>15</sub>), глутаминовая кислота, рибоксин. Сюда же примыкают препараты, стимулирующие репаративные процессы и синтез белка — метилурацил, пентоксил и др. Основными недостатками препаратов этой группы являются необходимость длительного их применения и относительно небольшое увеличение работоспособности;

в **“адаптогены”.** Это вещества, повышающие неспецифическую сопротивляемость организма к широкому спектру факторов внешней среды. Они оптимизируют метаболические процессы, улучшают нервную и гормональную регуляцию функций, ускоряют восстановление работоспособности. Давно и хорошо известен такой адаптоген как дибазол, нашедший применение в восстановительной терапии при ряде инфекций. В последнее время особый интерес вызывают адаптогены животного (сапарал, пантокрин) и особенно растительного происхождения (элеутерококк, жень-шень, китайский лимонник, заманиха, золотой корень и др.). Однако для получения эффекта от этих препаратов также требуется длительный прием.

Адаптогены, так же как нейротропные средства (адреналин, норадреналин) и биостимуляторы, могут быть использованы в проведении неспецифической терапии на основе теории общих адаптационных реакций — тренировки и активации [Гарькави Л. Х. с соавт., 1979]. Такая терапия может оказаться перспективной в восстановлении здоровья и работоспособности переболевших инфекционными болезнями.

Помимо приведенных выше общих методов воздействия на инфекционных больных в целях ускорения их реабилитации, дополнительно могут быть использованы средства, действующие целенаправленно на частные механизмы восстановления функций отдельных органов и систем. Так, у больных менингококковой инфекцией — это средства восстановления нарушенной микроциркуляции в сосудах головного мозга (трентал,



доксиум), нормализации тканевого и клеточного обмена нервной ткани (ноотропы и др.). У больных вирусным гепатитом — это средства восстановления функций печени (гепатотропные препараты — эссенциале, легалон и др.; иммуномодуляторы и иммуностимуляторы). У больных гриппом и ОРЗ, корью — средства нормализации тонуса и секреции бронхиального дерева. У больных ангиной — средства, уменьшающие содержание токсических продуктов и иммунных комплексов в крови (дезинтоксикация, десенсибилизация, иммуномодуляторы). У больных кишечными инфекциями — средства, ускоряющие регенерацию слизистой оболочки кишечника (пентоксил, метацил и др.), и нормализующие секреторно-моторную функцию желудка и кишечника (заместительная ферментная терапия и др.). И так далее.

Вторым направлением, по которому можно улучшать восстановление функционального состояния и работоспособности переболевших инфекционными болезнями, является воздействие на окружающие реконвалесцента условия труда и быта. Это направление приобретает особое значение на завершающих стадиях реабилитации и диспансеризации. Оно включает все меры, направленные на оптимизацию объекта, содержания, условий и организации профессиональной деятельности переболевшего. Оно требует также учета возможно большего числа эргономических и психологических факторов. Рациональное трудоустройство может оказать решающее воздействие на полное восстановление здоровья и высокой профессиональной работоспособности переболевшего. При этом под рациональным трудоустройством понимается такое трудоустройство, которое не влияет отрицательно на общее состояние реконвалесцента, соответствует его способностям, обеспечивает моральное и экономическое вознаграждение. Кроме того, учитывает не только медицинские, но и социально-экономические факторы (характер труда, наличие неблагоприятных профессиональных факторов и др.).

Переходя к вопросам организации реабилитации и диспансеризации инфекционных больных, следует еще раз подчеркнуть необходимость раннего начала лечебно-восстановительных мероприятий. Они начинаются еще в стационаре, а заканчиваются, как правило, уже после того, как переболевший приступил к своей обычной повседневной трудовой деятельности. В этой связи очевидно, что реабилитация и диспансеризация не могут организовываться и осуществляться на всем протяжении одним специалистом (только врачом стационара, или только врачом реабилитационного отделения (центра), или только врачом поликлиники). На каждом этапе реабилитации и диспансеризации осуществлять восстановительные мероприятия будут различные врач-инфекционисты. В этих условиях строгая последовательность и преемственность проводимых лечебно-восстановительных мероприятий может быть обеспечена только за счет единого методологического и методического подхода к реабилитации и диспансеризации. Такой подход предполагает одинаковые представления врачей-инфекционистов разных этапов о сущности, принципах и методах реабилитации и диспансеризации инфекционных больных. В связи с этим важно определить принципиальную схему реабилитации инфекционных больных. Один из вариантов такой схемы предусматривает, что основные этапы и мероприятия реабилитации должны быть приурочены к периодам болезни. Основными этапами являются:

- 1) инфекционное отделение стационара;
- 2) реабилитационное отделение (центр) или санаторий;
- 3) поликлиника по месту жительства (КИЗ) или медсанчасть предприятия.

*На первом этапе* в остром периоде болезни и в периоде ранней реконвалесценции осуществляются медицинские мероприятия реабилитации. *На втором этапе* в условиях реабилитационного отделения (центра) или санатория в периоде поздней реконвалесценции к медицинским мероприятиям добавляются также социально-экономические (в том числе специальные профессиональные). Наконец, *на третьем этапе* (поликлиника, медсанчасть предприятия) в периоде исходов перенесенной

инфекции роль медицинского компонента существенно уменьшается, осуществляются в основном мероприятия социально-экономического характера (МСЭК, рациональное трудоустройство и др.). Следует заметить, что второй этап является факультативным и для большинства инфекционных больных основными этапами могут быть стационар и поликлиника. В некоторых случаях, когда инфекционные больные не госпитализируются, основным и единственным этапом может стать амбулаторно-поликлинический. В этой связи понятно, что ведущую роль в организации реабилитационных и диспансерных мероприятий будут играть инфекционисты кабинетов инфекционных заболеваний (КИЗ). Существование в нашей стране системы КИЗов создает благоприятные предпосылки для реализации основных положений реабилитации и диспансеризации инфекционных больных. Однако инфекционисты КИЗ должны взять на себя реабилитацию и диспансеризацию не всех инфекционных больных (что практически невозможно), а лишь тех, помощь которым требует специальных знаний, специфических методов обследования и лечения. Но одновременно инфекционисты КИЗ обязаны организовать осуществление реабилитационных и диспансерных мероприятий для всех инфекционных больных на амбулаторно-поликлиническом этапе. Даже если эти мероприятия проводит участковый терапевт (например, при ангине, ОРЗ и др.), они должны быть согласованы с инфекционистом КИЗ и проводиться по специально разработанным и научно обоснованным схемам. В этой связи возрастает роль КИЗ как организационно-методических центров. Новые возможности у инфекционистов КИЗ могут появиться в связи с проведением в стране политики на дальнейшее развитие специализированных служб, создание отделений профилактики и восстановительного лечения в поликлиниках. В сложных случаях, когда инфекционист КИЗ затрудняется в определении точного диагноза и составления адекватных программ и плана реабилитации переболевшего, он может направлять реконвалесцентов на консультацию в специализированный стационар или центр.

## **ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Под диспансеризацией понимается активное динамическое наблюдение за состоянием здоровья определенных контингентов населения (здоровых и больных), взятие этих групп на учет с целью раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения и комплексного лечения заболевших, проведения мероприятий по оздоровлению их условий труда и быта, предупреждению развития и распространения болезней, восстановлению трудоспособности и продлению периода активной жизнедеятельности. При этом основная цель диспансеризации состоит в сохранении и укреплении здоровья населения, увеличении продолжительности жизни людей и повышении производительности труда работающих путем активного выявления и лечения начальных форм заболеваний, изучения и устранения причин, способствующих возникновению и распространению заболеваний, широкого проведения комплекса социальных, санитарно-гигиенических, профилактических, лечебно-оздоровительных мероприятий.

Содержанием диспансеризации является:

- активное выявление больных в целях раннего распознавания начальных форм заболеваний;
- взятие на диспансерный учет и систематическое наблюдение;
- своевременное проведение лечебных и социально-профилактических мероприятий для скорейшего восстановления здоровья и трудоспособности; изучение внешней среды, производственных и бытовых условий и их улучшение;
- участие в диспансеризации всех специалистов.

Анализ определения, целей и содержания диспансеризации показывает, что общим для диспансеризации и реабилитации является проведение лечебных и социально-профилактических мероприятий для скорейшего восстановления здоровья и трудоспособности переболевшего.

При этом следует заметить, что мероприятия по восстановлению здоровья и трудоспособности все в большей и большей степени становятся прерогативой реабилитации. Причем дальнейшее совершенствование диспансеризации предусматривает все более активное развитие реабилитации. Таким образом, решение задач по восстановлению здоровья и трудоспособности постепенно переходит к реабилитации и приобретает самостоятельное значение.

Завершается реабилитация тогда, когда достигнуто восстановление адаптированности, закончился процесс реадaptации. Однако в тот момент, когда реабилитация завершается, лечение всегда уже закончено. Причем после окончания лечения реабилитация осуществляется одновременно с диспансерными мероприятиями. По мере восстановления здоровья и трудоспособности роль реабилитационного компонента становится все меньше, и, наконец, при полном выздоровлении и восстановлении трудоспособности реабилитация может считаться законченной. Переболевший подлежит только диспансерному наблюдению.

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами после инфекционных болезней осуществляется в соответствии с приказами и руководящими документами Минздрава (Пр. № 408 от 1989 г. и др.). Регламентирована диспансеризация переболевших дизентерией, сальмонеллезом, острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии, брюшным тифом и паратифами, холерой, вирусными гепатитами, малярией, менингококковой инфекцией, бруцеллезом, клещевым энцефалитом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом, инфекционным мононуклеозом. Кроме того, в научной литературе приводятся рекомендации по диспансеризации больных после псевдотуберкулеза, орнитоза, амебиаза, ангины, дифтерии, гриппа и других ОРЗ, кори и других “детских” инфекций. Обобщенная методика диспансеризации при основных инфекционных болезнях приведена в табл. 21.

**Дизентерия.** Перенесшие заболевание без бактериологического подтверждения выписываются не ранее трех дней после клинического выздоровления, нормализации стула и температуры тела. Имеющие непосредственное отношение к производству продуктов питания, их хранению, транспортировке и реализации и приравненные к ним подвергаются бактериологическому обследованию через 2 дня после окончания лечения. Выписываются только при отрицательном результате обследования.

Перенесшие заболевание, подтвержденное бактериологически, выписываются после отрицательного контрольного бактериологического обследования, проведенного через 2 сут после окончания лечения. Все работники питания и приравненные к ним выписываются после двукратного отрицательного бактериологического обследования.

При затяжных формах дизентерии с длительным бактериовыделением и при хронической дизентерии выписка производится после стихания обострения, исчезновения токсикоза, стойкой, в течение 10 дней, нормализации стула и отрицательного результата бактериологического обследования.

Дети из детских домов и школ-интернатов допускаются в коллективы по выздоровлении, но в течение 2-х последующих месяцев им запрещаются дежурства по пищеблоку. Дети, посещающие дошкольные учреждения, после выписки допускаются в коллективы при осуществлении диспансерного наблюдения в течение 1-го месяца с обязательным осмотром стула.

В процессе диспансеризации во время контрольных ежемесячных осмотров обращают внимание на самочувствие больного (общая слабость, повышенная утомляемость, нарушения аппетита, наличие явлений дискомфорта или болей в животе), характер стула (оформленный или неоформленный, наличие в кале примесей крови,

слизи), частоту дефекаций, состояние органов брюшной полости и, особенно, кишечника (болезненность или чувствительность, утолщение или спазм по ходу отдельных его участков), состояние печени и селезенки.

Особого внимания заслуживают реконвалесценты, перенесшие тяжелые и среднетяжелые формы болезни. У них нередко отмечаются явления астенизации, вегетодистонии, нейровегетативные расстройства кишечника. Полное выздоровление у таких реконвалесцентов может затягиваться до 2–3 мес после болезни. В этих случаях необходима активная диспансеризация с проведением комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий. Показаны назначение общеукрепляющих и седативных препаратов, а также использование физических методов лечения (хвойные ванны, электрофорез с введением ионов брома, кальция, новокаина и др. медикаментов, гемотерапия и пр.), а также лечебной физкультуры.

Всем реконвалесцентам категорически запрещается употребление любых спиртных напитков, включая пиво, а также прием жирной и острой пищи — по крайней мере, в течение ближайших 4–6 нед.

**Брюшной тиф и паратифы.** Дополнительно к приведенным в таблице рекомендациям следует иметь в виду следующее. В случае повышения температуры тела или ухудшения общего состояния (снижение аппетита, нарушение сна, появление слабости, головной боли) выполняют общий анализ крови, посевы мочи, кала и крови на выявление тифо-паратифозных бактерий, а при установлении рецидива больные вновь госпитализируются. Кроме того, если при любом из обследований, проведенных по истечению 3 мес после выздоровления, у работников пищевых предприятий хотя бы однократно была выделена культура бактерий брюшного тифа или паратифа, они считаются хроническими носителями, отстраняются от работы и должны изменить профессию.

**Холера.** Перед выпиской из стационара бактериологические исследования проводят не ранее, чем через 24 ч после окончания лечения антибиотиками. Исследованию подлежат испражнения (тремя порциями) и желчь — порции В и С (однократно). Работники пищевых предприятий, детских и лечебно-профилактических учреждений, а также больные хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей подлежат обследованию в течение 5 дней (ежедневное бактериологическое исследование испражнений и однократное — желчи).

**Амебиаз.** Перед выпиской больных на диспансерное наблюдение обязательны отсутствие патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки (при контрольной ректороманоскопии) и трехкратные отрицательные результаты исследований кала на амебу (с интервалом 3–5 дней).

**Вирусные гепатиты.** Реконвалесценты могут быть выписаны для диспансерного наблюдения при условии отсутствия жалоб, уменьшения печени до нормальных размеров или четко выраженной тенденции к их сокращению, отсутствия желчных пигментов в моче, нормализации уровня билирубина в крови. Допускается выписка при повышении активности aminотрансфераз (в 2–3 раза) или увеличении печени на 1–2 см.

Все реконвалесценты подлежат диспансеризации, организация и содержание которой зависят от нозологической формы перенесенного гепатита, а также характера остаточных явлений.

**Менингококковая инфекция.** Перенесшие генерализованные формы могут быть выписаны для диспансерного наблюдения при определенном исходе болезни, нормализации цереброспинальной жидкости и после одного отрицательного посева слизи из носоглотки на менингококк (не ранее, чем через 3 сут после окончания лечения антибиотиками).

**Ангина.** Реконвалесценты выписываются не ранее седьмого дня нормальной температуры тела при полном клиническом выздоровлении с нормализацией общеклинических исследований крови (лейкоцитоз не более  $8 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ до 15 мм/ч) и

мочи (количество лейкоцитов в препарате из осадка — до 8 клеток в поле зрения при отсутствии эритроцитов и цилиндров). Допускаются незначительные изменения ЭКГ (умеренное снижение вольтажа зубцов, расширение комплекса QRS не более чем до 0,1 с).

**Дифтерия.** Выписка реконвалесцентов осуществляется после полного клинического выздоровления и получения двух отрицательных результатов бактериологического обследования, проводимого с интервалом в 1 сутки и не ранее, чем через 3 дня после отмены антибиотиков.

**Грипп и ОРЗ.** Переболевшие выписываются при условии полного клинического выздоровления, но не ранее, чем через 3 дня после нормализации температуры тела.

**Орнитоз.** Выписка производится после полного клинического выздоровления и исчезновения рентгенологических изменений в легких.

**Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.** Выписка производится после исчезновения клинических проявлений болезни и нормализации показателей лабораторного исследования, при тяжелых формах — не ранее 3–4 нед от начала болезни. Изогипостенурия и полиурия не являются противопоказаниями для выписки.

**Инфекционный мононуклеоз.** Выписка осуществляется после полного клинического выздоровления и улучшения формулы крови (более 50% лейкоцитов — нейтрофилы).

**Псевдотуберкулез.** Выписка переболевших производится после полного клинического выздоровления (с нормализацией температуры тела и гемограммы) и двукратного отрицательного бактериологического исследования испражнений, но не ранее 21-го дня болезни, что связано с возможностью рецидива.

**Малярия.** Выписка больных проводится после окончания курса противопаразитарной терапии, при полном клиническом выздоровлении, отрицательном результате исследований мазка крови на малярийный плазмодий и нормальных результатах общих анализов крови и мочи.

## ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАБИНЕТОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кабинет инфекционных заболеваний (КИЗ) — структурное подразделение поликлиники по оказанию специализированной помощи инфекционным больным. Работа КИЗ регламентирована рядом официальных документов — приказ Минздрава Российской Федерации № 220 от 17.09.93 г. (приложение № 6 “Положение о кабинете инфекционных заболеваний”), приказ МЗМП РФ № 100 от 18.04.95 г. и др. Организация основных разделов работы врача КИЗ подробно изложена в методических рекомендациях “Организация работы кабинетов инфекционных заболеваний” (МЗ РСФСР, 1983), где также представлены общие вопросы работы КИЗ, учетные и отчетные медицинские документы по инфекционным болезням, табель оснащения КИЗ, обязанности должностных лиц поликлиники по борьбе с инфекционными болезнями на участке, примерный план работы врача КИЗ на год.

Штаты кабинета инфекционных заболеваний устанавливаются в зависимости от объема работы в соответствии с числом врачей, среднего и младшего медицинского персонала, положенным учреждению по штатному расписанию, из расчета 0,2 должности врача-инфекциониста, медицинской сестры и санитарки на 10 тыс. взрослого городского населения.

В поликлинике в составе КИЗ может функционировать дневной гельминтологический стационар. В этих случаях должности КИЗ могут быть увеличены администрацией поликлиники на величину мощности штатов дневных гельминтологических стационаров.

Допускается дифференцированный подход к определению врачебных должностей в КИЗ в зависимости от дислокации последних. В этих случаях определение расчетной величины врачебных должностей КИЗ в той или иной поликлинике производится по

следующей методике. Соответствующий дислокации КИЗ показатель (табл. 22) умножают на численность обслуживаемого населения и делят на 10 000.

Полученный таким образом результат и есть искомая численность врачебных должностей. При этом итоговые цифры 0,113—0,37 округляют до 0,25; цифры от 0,38 до 0,62 округляют до 0,5; цифры от 0,63 до 0,87 округляют до 0,75; свыше 0,86 округляются до 1,0.

Врач КИЗ непосредственно подчиняется главному врачу поликлиники и является фактически его заместителем по вопросам организации оказания медицинской помощи инфекционным больным. Методическое руководство работой КИЗ осуществляется главным инфекционистом и оргметодотделом территориальной инфекционной больницы (либо центра по профилактике и борьбе с инфекционными болезнями в крупных городах). На должность врача КИЗ назначается врач-инфекционист, получивший специальную подготовку (усовершенствование, ординатура и др.).

КИЗ должен иметь помещения и оборудование, обеспечивающие его деятельность. В частности, должен размещаться не менее, чем в двух комнатах (обязательно наличие туалета) с отдельным изолированным выходом, необходимость которого обусловлена правилами противоэпидемического режима. Основными задачами КИЗ являются:

- обеспечение раннего активного выявления инфекционных больных, оказание им неотложной помощи и их своевременная госпитализация в инфекционный стационар;
- квалифицированная диагностика, обследование и лечение в амбулаторно-поликлинических условиях больных инфекционными и паразитарными заболеваниями, не требующими обязательной госпитализации;
- реабилитация и диспансеризация переболевших инфекционными болезнями в условиях поликлиники;
- проведение организационно-методической работы (анализ инфекционной заболеваемости, уровня диагностики, качества лечения, разбор ошибок диагностики, летальных исходов);
- участие в профилактической работе (мероприятия в очагах, контроль за осуществлением плана прививок, санитарно-просветительная работа).

Для врача КИЗ работа с больными должна составлять не менее 65% рабочего времени (нагрузка 3 человека на 1 час приема), организационно-методическая работа — не более 25%, прочие виды работ — не более 10% рабочего времени. Для консультации на дому на одного больного выделяется до 1 часа.

Целесообразно рабочий день поделить по видам работ, выделяя для каждого из них фиксированные часы. В графике работы необходимо предусмотреть чередование утренних и вечерних часов приема посетителей, что позволяет полнее удовлетворять потребность населения в данном виде медицинской помощи. В часы, отведенные для работы с больными, целесообразно также выделять время для приема пациентов с острыми инфекциями (консультативно-диагностический прием), а также для приема реконвалесцентов и диспансерного контингента. Несмотря на условность такого деления, желательно указывать время приема последних категорий, ориентируя их на конец приема.

Врач КИЗ проводит свою работу по плану, составляемому с учетом эпидемиологической обстановки и выводов, вытекающих из анализа деятельности врача кабинета за предыдущий год. В плане, как правило, предусматриваются следующие разделы: организационно-методическая работа, лечебно-диагностическая работа, диспансерная работа, санитарно-просветительная работа.

КИЗ проводит свою работу не только в тесной взаимосвязи с инфекционной больницей, но и с территориальным центром санитарно-эпидемиологического надзора. В этой связи врач КИЗ принимает участие в разработке комплексных планов мероприятий по борьбе с инфекционными болезнями и контроле за их выполнением.

Кроме того, врач КИЗ обязан проводить экспертизу временной нетрудоспособности в соответствии с положением об экспертизе, а также качественно и своевременно вести медицинскую документацию, утвержденные учетно-отчетные формы и составлять отчет о своей деятельности.

Большая, многообразная, сложная и ответственная работа врача КИЗ по диагностике, лечению, диспансеризации и профилактике инфекционных болезней требует постоянного повышения квалификации путем участия в научно-практических конференциях, работе научного медицинского общества, а также на курсах усовершенствования 1 раз в 3—5 лет.

В рамках педиатрической службы Приказом МЗ РФ № 220 (приложение № 7) предусмотрено положение о кабинете профилактики инфекционных заболеваний детской городской поликлиники (центральной районной больницы). На должность врача кабинета профилактики инфекционных заболеваний назначают педиатра, имеющего специальную подготовку по вопросам инфекционной патологии и иммунопрофилактики.

В ряде крупных городов и регионов Российской Федерации, неблагоприятных по инфекционной заболеваемости, где продолжается рост заболеваемости дифтерией во всех возрастных группах на фоне недостаточного охвата профилактическими прививками, а также увеличивается заболеваемость и летальность от шигеллеза и других инфекций, в целях улучшения медицинской помощи инфекционным больным решением Комитетов по здравоохранению возможно введение вместо КИЗ отделений инфекционно-паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики в поликлиниках для взрослых (ОИПЗ). В этом случае в штат отделения включаются: врач-инфекционист — заведующий отделением; врач-инфекционист с подготовкой по клинической (инфекционной) иммунологии, три медсестры (одна из них патронажная), одна санитарка. На должность заведующего отделением назначается врач-инфекционист, получивший специальную подготовку не ниже 1-й квалификационной категории. Он назначается заместителем главного врача поликлиники по вопросам инфекционной патологии. Кроме того, усиление профилактической направленности работы достигается введением в штат лечебно-профилактических учреждений врача-эпидемиолога (в стационаре), а также врача-иммунолога, врача-эпидемиолога и помощника эпидемиолога (в амбулаторно-поликлинических учреждениях). По результатам вакцинопрофилактики в ОИПЗ производится выдача сертификатов о профилактических прививках по установленной форме.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МАССОВОМ ПОСТУПЛЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ**

При возникновении эпидемических вспышек инфекционных заболеваний эффективность оказания медицинской помощи больным в значительной степени определяется организацией диагностических и лечебных мероприятий на догоспитальном и госпитальном этапах.

**Догоспитальный этап.** Непосредственно после возникновения массовых вспышек инфекционных заболеваний основная тяжесть лечебно-диагностической работы ложится на амбулаторно-поликлиническое звено в связи с обращением за помощью к участковым врачам и врачам поликлиники большого количества больных, часть которых нуждается в неотложной помощи по жизненным показаниям. В случаях невозможности эвакуировать больных в лечебный стационар требуется увеличение объема медицинской помощи инфекционным больным на дому с привлечением всего врачебного персонала поликлинического звена. На всех этапах медицинской эвакуации до установления диагноза заболевания соблюдается противоэпидемический режим работы.

В системе противоэпидемических мероприятий особое место занимают раннее активное выявление инфекционных больных или подозрительных на инфекционное

заболевание, своевременная диагностика, оказание неотложной помощи и эвакуация в инфекционные стационары.

**Выявление больных.** При возникновении эпидемических вспышек инфекционных заболеваний раннее активное выявление инфекционных больных должно быть организовано по территориальному признаку медицинскими бригадами (врач, медицинская сестра), формирующимися на базе поликлиник, диспансеров и медицинских пунктов, с проведением опроса населения и осмотра больных или подозрительных на инфекционное заболевание. После постановки предварительного диагноза оказывается первая врачебная помощь, включая неотложную помощь больным в тяжелом состоянии, или проводится лечение больных при задержке эвакуации, одновременно производится забор материала для бактериологического исследования и направления в лабораторию СЭС.

**Ранняя клиническая и дифференциальная диагностика.** Эффективность противоэпидемических мероприятий и медицинской помощи инфекционным больным в значительной степени определяется своевременностью и правильностью диагностики.

В большинстве случаев диагностика вспышек инфекционных заболеваний не представляет для практических врачей больших затруднений, особенно в период ее разгара и поступления больных с характерными клиническими проявлениями заболевания. Тем более, что чаще всего наблюдаются эпидемические вспышки или эпидемии заболеваний, хорошо знакомых участковым врачам и врачам поликлиники: острые кишечные инфекции (шигеллез, эшерихиоз, сальмонеллез, тифопаратифозные и другие заболевания), вирусные гепатиты и острые респираторные заболевания (грипп, парагрипп, аденовирусные, респираторно-синтициальные, энтеровирусные и многие другие инфекции).

Однако во многих регионах России могут встречаться эпидемические вспышки заболеваний, менее известных широкому кругу врачей, таких, как кишечные (холера, псевдотуберкулез), природно-очаговые и трансмиссивные (лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, малярия, сыпной тиф и др.), не исключен занос в нашу страну и опасных геморрагических лихорадок (Эбола, Ласса, Марбург и др.). Кроме того, в крупных городах при авариях канализационных и водопроводных систем, в регионах с теплым и жарким климатом и в сельской местности не исключено появление эпидемических вспышек сочетанных кишечных инфекций (шигеллез, брюшной тиф, вирусный гепатит, холера и др.), при которой клиническая картина заболеваний не укладывается в какую-либо одну нозологическую форму.

В связи с этим на догоспитальном этапе в ряде случаев в процессе ранней клинической диагностики нозологической формы болезни могут возникнуть серьезные затруднения, особенно при выявлении первых больных в начальном периоде болезни, до развития характерных, наиболее типичных для того или иного инфекционного заболевания симптомов. В этих случаях целесообразно использовать принцип клинко-синдромальной диагностики путем выявления ведущих, главных синдромов заболевания.

На основании синдромального предварительного диагноза представляется возможным проведение ранней неотложной помощи, а также рациональной патогенетической и, в ряде случаев, этиотропной терапии. Это особенно важно при оказании экстренной помощи больным с тяжелыми молниеносными формами некоторых инфекционных заболеваний (менингококковая инфекция, дифтерия, сальмонеллез, холера, геморрагические лихорадки и др.). Кроме того, выделение ведущего синдрома позволяет более точно определять направление и комплекс лабораторных и специальных исследований для уточнения клинической диагностики.

**Медицинская сортировка на догоспитальном этапе.** Важнейшее условие правильной организации лечебно-эвакуационных и противоэпидемических мероприятий — осуществление медицинской сортировки инфекционных больных. Медицинская



сортировка инфекционных больных на амбулаторно-поликлиническом этапе должна предусматривать выделение однородных групп больных.

Чаще всего эпидемические вспышки или эпидемии обусловлены какой-либо одной инфекцией (моноинфекцией). В этих случаях главным является проведение медицинской сортировки по тяжести состояния и эвакуационному предназначению.

Тяжесть состояния больных определяется на основании клинико-патогенетических признаков, выявленных у больного, как крайне тяжелое, тяжелое, средней тяжести и удовлетворительное. В соответствии с тяжестью состояния больного должна быть оказана медицинская помощь и определена очередность эвакуации в инфекционный стационар.

При эпидемических вспышках, вызванных несколькими инфекциями (полиинфекцией), необходимо, кроме того, выделять однородные группы больных по предварительному диагнозу (с учетом преимущественного поражения отдельных органов и систем) и по эпидемиологической опасности.

Предварительный диагноз в ранние сроки заболевания базируется на выявляемом ведущем клиническом синдроме (пневмония, острая кишечная инфекция, гепатит, менингит и др.).

**Неотложная помощь.** Оказание неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе должно проводиться всем больным в тяжелом состоянии. В связи с тем, что диагноз нозологической формы в начальном периоде эпидемической вспышки у каждого конкретного больного может быть неизвестен, объем неотложных терапевтических мероприятий определяется на основании выявления признаков клинико-патогенетических синдромов неотложных состояний, описанных в соответствующей главе.

Неотложная помощь на догоспитальном этапе является первым этапом проведения интенсивной терапии и не должна задерживать эвакуацию больных в лечебные учреждения. Поэтому введение инфузионных средств необходимо проводить во время транспортировки, в лечебных учреждениях мероприятия неотложной помощи по своему объему и характеру должны соответствовать интенсивной терапии.

При развитии признаков **инфекционно-токсического шока** (тахикардия, артериальная гипотензия, олигоанурия) необходимо внутривенное струйное введение плазмозамещающих (реополиглюкин — 400 мл или гемодез — 400 мл) или изотонических (0,9% раствор натрия хлорида — 400 мл) растворов и глюкокортикоидов (преднизолон 60–120 мг), ингаляция кислорода, при отсутствии эффекта и продолжающемся падении артериального давления — внутривенное введение мезатона 1% раствора в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

При появлении симптомов **церебральной гипертензии** (менингеальные симптомы, общая гиперестезия, рвота) целесообразно внутримышечное введение преднизолона (30–60 мг), фуросемида (лазикса) 1% раствора 2 мл и димедрола 1% раствора 1 мл, внутривенно (медленно) эуфиллина 2,4% раствора 10 мл и глюкозы 40% раствора 10 мл или подкожно кофеина бензоата натрия 20% раствора 2 мл, ингаляция кислорода.

При **инфекционно-токсической энцефалопатии** (оглушенность, сопор, кома) показано внутривенное капельное введение гемодеза — 400 мл или 10% раствора глюкозы — 500 мл, преднизолона — 30 мг, внутримышечное введение лазикса 1% раствора 2 мл.

При **дегидратационном синдроме** (жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, тахикардия, склонность к артериальной гипотензии, снижение тургора кожи, олигоанурия) следует проводить первичную регидратацию с использованием внутривенного введения солевых растворов (“Трисоль”, “Хлосоль”, “Ацесоль”, “Лактасол”) до 2 л и более. Первые 1000 мл вводят струйно, последующие — по 120–140 капель в минуту. При сердечной слабости — внутривенно капельно коргликона 0,06% раствор 1 мл.

При **печеночной коме** внутривенно вводится 5% раствор глюкозы (1000 мл), преднизолон — 60 мг, 5% натрия аскорбинат — 5 мл; внутримышечно витамин В<sub>12</sub> — 500 мкг и 1 % раствор викасола — 1 мл, оксигенотерапия.

В случаях диагностики нозологической формы заболевания неотложная помощь на догоспитальном этапе существенно дополняется.

При **тяжелом течении гриппа**, независимо от синдрома неотложного состояния, неотложная помощь включает внутримышечное введение противогриппозного донорского гамма-глобулина (6 мл внутримышечно), а при его отсутствии — донорского противокорьевого гамма-глобулина или сывороточного полиглобулина, метициллина (500 тыс. ЕД) или пенициллина (1 млн ЕД), преднизолона (60 мг), при гипертермии — анальгина 50% раствора 2 мл.

При **генерализованных формах менингококковой инфекции** необходимо ввести внутримышечно 3 млн ЕД бензилпенициллина или 1,0 г левомецетина сукцината натрия, дифференцированные мероприятия неотложной помощи проводятся в зависимости от клинико-патогенетического синдрома неотложного состояния.

При **дифтерии, осложненной стенозом гортани**, внутримышечно (после внутрикожной и подкожной пробы) вводят: противодифтерийной сыворотки — 100 000 МЕ, преднизолона — 90 мг, бензилпенициллина — 1 млн ЕД, димедрола 1% раствора 1 мл. При локализованном крупе показана интубация, при нисходящем — трахеостомия с последующим удалением пленок из гортани, трахеи с помощью электроотсоса.

При **малярийной коме** внутривенно капельно вводят делагила 5% раствора 5 мл в 500 мл 5% глюкозы или хинина дигидрохлорида 50% раствора 1 мл в 250 мл 0,9% натрия хлорида, одновременно—преднизолон (60 мг), кофеина бензоата натрия 20% раствора 2 мл, внутримышечно сульфата магния 25% раствора 10 мл. При обезвоживании—внутривенно капельно 0,9% хлорида натрия или 5% глюкозы 1000 мл.

При **ботулизме** необходимо немедленное промывание желудка 2% раствором натрия гидрокарбоната, солевое слабительное (30 г магния сульфата в двух стаканах воды), обильное и частое питье со стимуляцией диуреза (гипотиазид 0,025 г или фуросемид 0,04 г внутрь). Обязательно парентеральное введение противоботулинических антитоксических сывороток, до установления типа ботулотоксина — внутримышечно в дозах по 15 000 МЕ типов А и Е, 5000 МЕ типа В.

**Лечение на догоспитальном этапе.** В случае задержки эвакуации объем медицинской помощи инфекционным больным, независимо от тяжести состояния, должен быть увеличен и приближен к объему медицинской помощи в инфекционном стационаре (антибиотики, антитоксические сыворотки, парентеральное введение жидкостей, оксигенотерапия, сердечно-сосудистые и другие средства).

Всем больным непосредственно после осмотра назначают этиотропное лечение. В случаях неустановленного этиологического диагноза выбор этиотропных средств зависит от преобладающего типа органических поражений у больных и резистентности возбудителей к антибиотикам и химиопрепаратам.

При лечении некоторых **тяжелых вирусных инфекций** (грипп, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, коревые менингоэнцефалиты и другие нейроинфекции, вирусный гепатит В) эффективны лейкоцитарный интерферон, реаферон и интерфероногены, при клещевом энцефалите — противоэнцефалитный донорский гамма-глобулин и рибонуклеаза.

**Терапия больных с преимущественным поражением органов дыхания** должна проводиться с учетом широкого распространения пневмококковых пневмоний, наиболее эффективными при которых остаются антибиотики пенициллиновой группы. Пенициллин может быть использован также при поражениях легких, вызванных гемолитическим стрептококком и лептоспирами. При стафилококковых пневмониях более эффективны оксациллин и метициллин.

При ряде поражений легких показано применение антибиотиков тетрациклинового ряда. К таким болезням относятся пневмонии, вызванные хламидиями (орнитоз), микоплазмами, бруцеллами. При легионеллезе антибиотиком выбора является эритромицин, при легочной форме мелиоидоза — левомицетин.

**При лечении больных с преимущественным поражением органов пищеварительной системы** применяют препараты фуразолидонового ряда, тетрациклиновой группы, бактрим, левомицетин, ампициллин, при их недостаточной эффективности — полимиксин, ко-тримоксазол, препараты фторхинолонового ряда.

При **менингококковой инфекции** используют массивные дозы препаратов пенициллинового ряда, гентамицин или рифампицин, при дифтерии — массивные дозы пенициллина, эритромицин.

**При лечении больных с выраженным синдромом общей интоксикации без локальных органных поражений** целесообразно применение этиотропных препаратов самого широкого спектра действия с возможным использованием антибиотиков резерва (ампиокс, доксицилин, гентамицин, рифампицин) в случаях тяжелого течения болезни.

**Эвакуация больных в стационар.** При эпидемической вспышке **моноинфекции** очередность эвакуации зависит от тяжести состояния больных: в первую очередь с учетом транспортабельности эвакуации в инфекционный стационар подлежат тяжелые больные, затем среднетяжелые и легкие больные.

При **полиэтиологической эпидемической вспышке** в первую очередь эвакуируются тяжелые больные и все зараженные высококонтагиозными заболеваниями и имеющие признаки поражения органов дыхания. Больные в состоянии средней тяжести и больные контагиозными инфекциями с признаками поражения органов пищеварения эвакуируются во вторую очередь, все остальные категории больных — в третью очередь.

Лечение больных легкими формами контагиозных, малоконтагиозных и неконтагиозных инфекций может в зависимости от обстоятельств проводиться в домашних условиях с использованием этиотропной терапии.

Больных **высококонтагиозными инфекциями** направляют в инфекционные больницы, где развертывают боксированные отделения, работающие в строгом противоэпидемическом режиме. Больных **контагиозными инфекциями** направляют в инфекционные отделения многопрофильных больниц. При недостатке коек размещение больных **малоконтагиозными и неконтагиозными инфекциями** осуществляют в терапевтических отделениях, переведенных на режим работы инфекционных отделений.

Часть больных может оказаться нетранспортабельными. Их количество может возрасти при длительной задержке эвакуации в лечебные учреждения. Следует учитывать, что транспортабельность инфекционных больных будет определяться, кроме тяжести состояния, условиями транспортировки (расстояние, продолжительность, вид транспорта, характер дороги при эвакуации автотранспортом, высота полета при эвакуации авиатранспортом и другие факторы).

Инфекционных больных эвакуируют в лечебные учреждения специальным санитарным транспортом. Для этого используют в первую очередь санитарные автомобили больниц, городской неотложной помощи, а также поликлиник. Категорически запрещается эвакуировать инфекционных больных совместно с соматическими больными, а также транспортом общественного пользования. В одной машине можно перевозить только больных с одним и тем же инфекционным заболеванием или с неконтагиозными инфекциями.

Авиатранспортом могут эвакуироваться все инфекционные больные, за исключением находящихся в состоянии резкого психического возбуждения (“буйный бред”). Транспорт должен быть оборудован бачками с водой, подкладными суднами, мочеприемниками, ведрами для слива выделений больных, дезинфицирующими растворами.

Тяжелобольных с контагиозными инфекциями должен сопровождать врач или фельдшер, снабженный всем необходимым для оказания неотложной помощи в пути.

**Организация приема инфекционных больных в стационар.** Прием больных должен проводиться по принципу пропускной системы и полного разобщения больных с различными инфекционными заболеваниями. Дежурный по контрольно-пропускному пункту лечебного учреждения, проверив медицинские документы и убедившись, что больные прибыли по назначению, докладывает заведующему приемного отделения.

Санитарный автомобиль после разгрузки направляют на площадку для проведения дезинфекции транспорта, где подвергают обеззараживанию силами персонала приемного отделения. О дезинфекции санитарного транспорта делают запись в журнале учета дезинфекционных мероприятий. На путевом листе ставят штамп о проведении обеззараживания.

На этапах оказания специализированной медицинской помощи в условиях поступления инфекционных больных с различной структурой инфекционных болезней первостепенное значение приобретает организация медицинской сортировки больных.

Медицинская сортировка поступающих больных проводится врачом приемного отделения инфекционной больницы, дежурным врачом-инфекционистом; при массовом поступлении к приему больных привлекают врачей профильных инфекционных отделений.

Больных распределяют по установленному в приемном отделении диагнозу или начальным клиническим признакам заболевания. При установлении этиологии заболевания больных распределяют по нозологическому принципу. Прием больных каждого потока (группы больных) проводят отдельно. С этой целью выделяют смотровые с отдельным входом и санитарные пропускники. Размещение помещений должно обеспечивать полную изоляцию между потоками и группами больных.

Больные в тяжелом состоянии и с риском развития тяжелых осложнений, нуждающиеся в неотложной помощи, направляются в отделение (блок, палату) интенсивной терапии и реанимации, где их размещают в зависимости от вида инфекции в отдельных палатах (полубоксах).

**Медицинская сортировка больных в лечебных отделениях.** На основании поставленного диагноза все поступившие направляются в лечебные отделения для однотипных (по нозологической форме и тяжести состояния) больных.

При наличии диагностического отделения больного в случае сомнительного диагноза задерживают в этом отделении до установления нозологического диагноза (до трех суток), после чего переводят в профильное отделение (палату). При отсутствии диагностического отделения больного помещают в отдельную палату.

Медицинская сортировка инфекционных больных в профильных отделениях проводится таким образом, чтобы вновь поступающие больные не находились в одной палате с выздоравливающими или больными с осложнениями.

Больные в периоде разгара заболевания (и наибольшей эпидемиологической опасности) находятся в отдельных палатах (в одной половине отделения), где им обеспечивают соответствующий уход, режим, однотипный объем диагностических и лечебных мероприятий. Больные, нуждающиеся в интенсивном наблюдении и инфузионно-трансфузионной терапии, размещаются в специальной палате. По мере выздоровления их переводят в палаты для больных в периоде ранней реконвалесценции.

Кормление больных в периоде разгара заболевания должно проводиться в палатах, а реконвалесцентов — в столовой.

Обследование и лечение больных проводят в зависимости от клинических форм и тяжести заболевания.

**Принципы организации противоэпидемического режима.** Работу лечебных учреждений по приему больных при их массовом поступлении можно разделить на два периода: с момента сигнала о появлении массовой вспышки заболевания до установления

этиологического диагноза и после получения результатов микробиологической диагностики.

*В первом периоде* при поступлении больных с клиническими признаками высококонтагиозных инфекций необходима организация строгого противоэпидемического режима. В этом случае предусматривается проведение всего комплекса противоэпидемических и защитных мероприятий, необходимых при работе с больными легочной формой чумы, натуральной оспой, опасными геморрагическими лихорадками. Все дезинфекционные мероприятия осуществляют в режиме, разработанном применительно к наиболее устойчивому спорообразующему возбудителю — сибирязвенной палочке. Медицинскому персоналу проводится экстренная профилактика химиопрепаратами по общей схеме. Медицинский персонал работает в защитной одежде I типа.

*Во втором периоде* — при установлении возбудителя высококонтагиозного заболевания — строгий противоэпидемический режим сохраняется. Режим дезинфекции определяется в соответствии с выделенным возбудителем. Медицинский персонал подвергается экстренной профилактике по специальным схемам. Медицинский состав продолжает работать в защитном костюме I типа при подтверждении диагноза натуральной оспы, легочной чумы и септической формы чумы, легочных форм сибирской язвы, сапа и туляремии, геморрагических лихорадок Ласса, Эбола, Марбург, а также при вскрытии трупов лиц, погибших от этих заболеваний. При установлении диагноза бубонной и кожной форм чумы, септической формы сибирской язвы, сапа и вирусных энцефаломиелитов лошадей следует работать в костюмах II–III типов. При обслуживании больных другими инфекциями медицинский персонал использует одежду IV типа. Однако при уходе за тяжелобольными холерой и другими диарейными инфекциями дополнительно надевают перчатки, нарукавники и фартук. При установлении диагнозов бруцеллеза, мелиоидоза, кожной формы сибирской язвы или другой нозологической формы, относящейся к неконтагиозным или малоконтагиозным инфекциям, в лечебных учреждениях объявляется обычный противоэпидемический режим работы.

**Правила выписки реконвалесцентов из стационара.** Условиям и порядку выписки выздоравливающих из инфекционных стационаров принадлежит важное место в ряду лечебно-профилактических мероприятий.

Основным условием выписки из стационаров является клиническое выздоровление. Однако при ряде инфекций исчезновение клинических проявлений болезни не совпадает с прекращением выделения микроорганизмов во внешнюю среду.

Несовпадение клинического и “микробиологического” выздоровления обуславливает необходимость специальных контрольных обследований. Таким обследованиям подлежат все переболевшие инфекциями, при которых может возникнуть реконвалесцентное бактерионосительство.

Характер, сроки и краткость микробиологических исследований при выписке предусматриваются ныне действующими инструктивно-методическими документами Министерства здравоохранения.

Решение вопросов перевода и выписки больных возлагается на заведующих лечебно-диагностическими подразделениями инфекционной больницы. В выписном эпикризе отражают основные клинические данные, характеризуют особенности течения инфекционного заболевания, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, формулируют развернутый диагноз заболевания, проведенную терапию и исход болезни. В статистической отчетности о деятельности инфекционной больницы отражают число лиц, выписавшихся из стационара.

При необходимости о выписке больного из больницы сообщают в территориальную санэпидстанцию для дальнейшего наблюдения и обследования. В поликлинику направляют выписку из истории болезни с соответствующими рекомендациями.

Все выписывающиеся из инфекционных отделений проходят санитарную обработку: перед выпиской реконвалесцент должен принять ванну или душ, надеть ранее продезинфицированное белье и личную одежду (до переодевания обработанная одежда хранится в индивидуальном мешке).

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### МЕТОДИКА ВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Клиническая история болезни (ИБ) инфекционного больного должна содержать исчерпывающую информацию, на основании которой можно установить логически аргументированные предварительный и окончательный диагнозы, составить план обследования, назначить адекватную терапию инфекционного больного, определить прогноз и составить экспертное заключение, регламентирующие дальнейшую деятельность (физическую, умственную) и качество жизни больного после выписки.

#### СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОЙ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ ИНФЕКЦИОННОГО БОЛЬНОГО

Среди медицинской документации, утвержденной МЗ РФ, история болезни имеет гриф “Форма № 12”. Каждая из них нумеруется, включая отдельно номер по архиву. Она содержит следующие разделы:

1. Титульный лист.
2. Записи дежурного врача при приеме больного.
3. Записи лечащего врача.
4. Диагноз заболевания.
5. План обследования.
6. План лечения.
7. Течение болезни.
8. Врачебные консилиумы.
9. Эпикриз.

#### 1. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Титульный лист истории болезни служит источником информации для заполнения учетной карточки стационарного больного (форма № 10). Наименование граф (признаков) титульного листа истории болезни и учетной карточки стационарного больного идентичны. Их структура позволяет получить данные для большинства таблиц годового медицинского отчета, в том числе с использованием ЭВМ.

Титульный лист содержит основные сведения о больном: Ф.И.О., год рождения, сведения об образовании и месте работы, о месте постоянного жительства, фамилиях и адресах родственников, о датах поступления, постановки диагнозов, оперативного вмешательства, выписки и количестве койко-дней, о клиническом исходе. На титульном листе указывают диагнозы направления, при поступлении и клинический (окончательный, выписной).

*Паспортные данные* дают сведения о больном, которые в известной мере способствуют диагностике заболевания и определению врачебной тактики. *Возраст больного*, в совокупности с другими данными, диагностически весьма информативен. Для людей *молодого возраста* характерны такие инфекционные заболевания как корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерия, коклюш, ветряная оспа, менингококковая инфекция, вирусный гепатит А и др. *Преклонный возраст*, как и сведения о характере службы или специальности, дают основание предположить снижение реактивности, наличие сопутствующих заболеваний и возможности возникновения осложнений.

*В пожилом возрасте* очень важно различать инфекции, осложняющие так называемые возрастные заболевания (например, инфекции мочевого тракта при

гипертрофии предстательной железы), от заболеваний, возникающих в связи с возрастным снижением иммунитета (например, обострение туберкулеза, вызванное угнетением клеточного иммунитета).

Особенностью современного этапа инфектологии является “повзросление” детских инфекций. Это особенно актуально по отношению к кори и краснухе, дифтерии и другим заболеваниям.

Сведения *о профессии* определяют, в некоторой степени, эпидемиологическую ситуацию в организованном коллективе и профессиональные вредности.

Профессиональный риск заражения возникает у пастухов, доярок, скотников, работников птицефабрик и мясокомбинатов, ветеринаров, скорняков. Эти профессии должны учитываться в диагностике бруцеллеза, сибирской язвы, ящура, эризипелоида, балантидиаза, орнитоза, сальмонеллеза и других зоонозных инфекций.

Даты *поступления и начала заболевания* косвенно указывают на период болезни, что очень важно для обоснования предварительного диагноза, определения объема индивидуализированного лечения и установления эпидемической опасности для окружающих, сроков своевременной госпитализации инфекционного больного.

Диагноз направления может отражать мероприятия на предшествовавших этапах медицинской эвакуации, противоэпидемические действия.

Главные исполнители титульного листа ИБ: дежурный врач и дежурная медицинская сестра приемного отделения.

## 2. ЗАПИСИ ДЕЖУРНОГО ВРАЧА ПРИ ПРИЕМЕ БОЛЬНОГО

Дежурный врач должен вкратце записать то, что запишет потом подробно лечащий врач. Поэтому записи жалоб, анамнеза с первыми проявлениями заболевания, указанием времени, места заболевания и предшествующего лечения должны быть краткими, лаконичными и точными. Очень важно сразу же тщательно изучить сопроводительные документы, опросить подробности анамнеза у сопровождающих больных с нарушениями сознания родственников, родителей больного ребенка (весьма важно!). Эта информация необходима потому, что после поступления больного в инфекционный стационар ее получить очень трудно, а порой из-за упущенного времени – невозможно.

При поступлении тяжелого больного, особенно с временно неуточненным диагнозом или при поступлении больного в выходные дни Дежурные врачи вносят дополнительные записи, обычно, в разделе ИБ “Течение болезни”, четко обозначая дату и время повторного осмотра.

В записях дежурного врача следует придерживаться следующих особенностей:

- записывать необходимо существенное и главное;
- состояние больного и диагноз должны логически соответствовать проявлениям болезни;
- заполнять ИБ аккуратно, ставить разборчиво подпись дежурного врача.

Записи дежурного врача имеют значение для определения тактики неотложной помощи инфекционному больному, в особых случаях возрастает их юридическая значимость.

Диагноз инфекционного заболевания при поступлении больного в лечебное учреждение имеет не только клиническое, но и эпидемиологическое значение. После получения извещения о появлении инфекционного больного в коллективе и даже дома по заранее составленному плану проводится комплекс противоэпидемических мероприятий.

После оформления документов дежурный врач определяет вид санитарной обработки и способ доставки больного в отделение. Вид и объем санитарной обработки зависят от нозологической формы инфекционного заболевания и состояния больного: ванна, душ, упрощенная. Доставка в отделение: на носилках, пешком, под руки с сопровождающим. Необходимое подчеркивается. Больных, которым дежурный врач поставил диагноз менингита, брюшного тифа или иного инфекционного заболевания,

протекающего в тяжелой форме, при подозрении на острый аппендицит, “острый живот” и т.п., доставляют из приемного отделения в лечебное на носилках.

### 3. ЗАПИСИ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

История болезни записывается лечащим врачом по классической форме, с сочетанием методики инфектологии и пропедевтики внутренних болезней. У опытного инфекциониста окончательный диагноз логически прослеживается в записях, начиная от жалоб и заканчивая назначением лабораторных исследований.

Врачебное искусство, профессиональный опыт проявляются в умении исчерпывающе собрать жалобы и анамнез заболевания, в процессе объективного обследования выявить симптомы для последующего синдромального подхода к обоснованию клинического диагноза. Клинический диагноз определяет правильные диагностическую и терапевтическую тактики.

**Жалобы больного** по своей сути являются субъективным проявлением болезни. При первичном осмотре целесообразно предоставить больному возможность их произвольного изложения. Затем активным опросом по органам и системам необходимо выявить основные и второстепенные признаки заболевания, уточняя их по времени, интенсивности, продолжительности, локализации и т.п.

Системное описание жалоб в истории болезни не всегда совпадает с рассказом больного. Оно является прерогативой врача, его профессионального опыта с умением выделить главное и второстепенное. Целесообразно в начале представить жалобы, характеризующие заболевание как инфекционное. При этом практически удобнее использовать условное разделение заболеваний на группы: инфекции с общетоксическим синдромом, с поражением центральной нервной системы, острые кишечные инфекции, инфекции дыхательных путей, инфекции с поражением кожи и слизистых оболочек.

При *инфекциях с общетоксическим синдромом* больные обычно жалуются на головную боль, общую слабость, разбитость, боли в мышцах, нарушение сна. Резко выраженная головная боль заставляет предположить нейроинфекцию, брюшной и сыпной тифы и т.п. Объективным критерием интоксикации является повышение температуры тела. Важны факты не только повышения температуры, но и суточные колебания ее, наличие ознобов, потов.

Большого внимания заслуживают повторная рвота церебрального генеза, не приносящая облегчения, общая гиперестезия, мучительная головная боль при *нейроинфекциях*.

Жалобы общетоксического генеза могут быть при любых инфекциях как проявление синдрома общеинфекционной интоксикации.

Жалобы на расстройство стула, боли в животе, тошноту, рвоту характеризуют *группу инфекционных заболеваний с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта* (острые кишечные инфекции). Важное диагностическое значение имеют выяснение частоты стула и его характер, наличия императивных позывов на дефекацию, тенезмов и т.п.

Заложенность носа, насморк, першение в горле, боли в горле и за грудиной, кашель являются признаками *инфекций с поражением дыхательных путей и легких*.

Больные инфекционными заболеваниями *с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек* обычно жалуются на высыпания различного характера. Если у них синдром общеинфекционной интоксикации не выражен, они часто сначала попадают к дерматологу (рожа, эризипеллоид, ящур и др.). Такие пациенты нередко указывают на чувство жжения, зуд кожи с последующими выраженными проявлениями на коже и слизистых оболочках.

Очень важно знать, что инфекционная болезнь не может развиваться, если нет этиологического агента. Однако присутствие его в макроорганизме вовсе не обязательно ведет к клинически выраженному заболеванию. Поэтому нередко субклинические формы



инфекции, которые можно рассматривать как скрыто протекающий патологический процесс. Число субклинических инфекций, легких или стертых форм заболевания существенно возрастает во время эпидемических вспышек.

**Анамнез болезни** включает подробную историю настоящего заболевания. Путем опроса надо выявить в хронологической последовательности развитие всех субъективных и объективных проявлений болезни. Особое внимание обращают на характерную для инфекционных заболеваний цикличность течения.

Диагностически важно выявить первые признаки данной нозологической формы инфекционного заболевания, т.е. начального периода болезни (ранняя диагностика). Согласно определению Н.И.Рагозы, под *начальным периодом* понимается период от начала болезни до формирования полной клинической картины с ее типичными проявлениями. При многих инфекционных заболеваниях начало *острое* с бурным развитием основных клинических симптомов. При таких инфекциях начальный период исчисляется часами (грипп, менингококковый менингит, отравление стафилококковым токсином, ботулизмом и др.).

В этих случаях, обычно, больные могут указать даже часы начала болезни. Некоторые инфекции с острым началом характеризуются молниеносным течением с возможным летальным исходом в течение суток (грипп, менингококцемия, холера, ботулизм, тропическая малярия у неиммунных лиц и др.).

*О подостром* начальном периоде принято указывать в случаях, когда типичные симптомы или синдромы болезни проявляются в течение 1–3 сут. Если же начало заболевания растягивается от 4 до 7 и более суток, это свидетельствует о постепенном его развитии.

Поэтому отсчет времени развития инфекционного заболевания в случаях острого начала, молниеносного течения проводится в часах. Динамика течения болезни в других случаях отмечается по дням болезни. Целесообразно стремиться к выявлению симптомов и синдромов, характеризующих инфекционное заболевание: общеинфекционного, диарейного, с поражением нервной системы, дыхательной системы, экзантемы, желтухи и т.п. Следует выяснить проводившееся до госпитализации лечение больного, уточнить, какие препараты он принимал, так как многие из них (антибиотики, сульфаниламиды и др.) могут изменить клиническое течение болезни, обусловить токсико-аллергические дерматозы и др.

Результаты клинических, инструментальных, лабораторных и других исследований, выполненных до поступления больного в лечебное учреждение, должны быть отражены в анамнезе заболевания. Выяснение анамнеза болезни должно быть вдумчивым, всесторонним, с участием самого больного и учетом его состояния, психологических особенностей, характера, интеллекта и воспитания.

**Эпидемиологический анамнез** (ЭА) является специфической частью ИБ инфекционного больного. Он позволяет получить существенную дополнительную информацию для диагностики инфекционного заболевания, особенно при эпидемических вспышках. Кроме того, по данным ЭА становится возможным провести комплекс противоэпидемических мероприятий.

Целью ЭА является установление вероятных источников инфекции, путей ее передачи, механизмов заражения и факторов им способствующих. Для этого необходимо выяснить:

- контакт с инфекционными больными, особенно с синдромосходными клиническими проявлениями;
- перенесенные в прошлом подобные заболевания;
- нахождение в очаге инфекции;
- возникновение заболевания в период эпидемической вспышки;
- пребывание больного в природном очаге инфекции или в неблагополучных по отдельным инфекциям регионах;

- возможность заражения при контакте с больными животными, при пользовании инфицированными предметами, одеждой, при употреблении инфицированных (контаминированных) пищевых продуктов или недоброкачественной воды;
- укусы животных, присасывание кровососущих насекомых, которые могут быть источниками или переносчиками трансмиссивных и некоторых контактных инфекций;
- возможность внутриутробного или перинатального заражения;
- вероятность инфицирования во время переливаний крови или ее компонентов, при проведении операций, инвазивных диагностических или лечебных манипуляций, а также половым путем.

Эпидемиологический анамнез всегда должен быть конкретизирован, исходя из предполагаемого заболевания у пациента. Необходимо учитывать продолжительность инкубационного периода, возможность латентно протекающей болезни, хроническое или рецидивирующее течение некоторых инфекций. Следовательно, при выяснении ЭА обязателен учет особенностей эпидемиологии той или иной инфекционной болезни и вариантов ее клинического течения.

Кишечным инфекциям свойственны алиментарный, водный или контактно-бытовой пути передачи. При этом учитывают санитарно-гигиенические условия питания и водоснабжения. Обращают внимание на вид блюд, условия их термической обработки, давность приготовления, возможность контаминации их возбудителями болезни через мух, работниками питания и водоснабжения. Определенное значение имеют органолептические свойства употребляемых накануне заболевания блюд. Характер принимаемой пищи в некоторых случаях позволяет предположить определенную нозологическую форму: яйца, мясо, особенно водоплавающей птицы, мясные продукты без повторной термической обработки — сальмонеллез; пирожные, кисели — стафилококковую интоксикацию; салаты, просроченное пастеризованное молоко — иерсиниозы; консервированные, копченые или вяленые продукты — ботулизм; сырое козье молоко или брынза — бруцеллез. Брюшной тиф, паратифы, дизентерия могут передаваться бактерионосителями, особенно при их участии в приготовлении и раздаче пищи. В таких случаях необходимо уточнять контакт не только с больными, но и переболевшими вышеуказанными инфекциями.

Аэрогенный, воздушно-капельный, воздушно-пылевой. Аэрозольный путь передачи характерен для инфекций с преимущественным поражением органов дыхания. Заразное начало, как правило, локализуется и выделяется через дыхательные пути, особенно при кашле, чихании. При этом определяется степень контакта с больными, проживание и нахождение с ними в одном помещении. Во время эпидемической вспышки гриппа все больные, поступающие из очага с признаками острого респираторного заболевания, на основании клинико-эпидемиологических данных расцениваются как больные гриппом. Необходимо учитывать, что для некоторых инфекций (Ку-лихорадка, орнитоз, ГЛПС, туляремия) характерен воздушно-пылевой путь передачи. Заражение легионеллезом происходит при вдыхании водяного аэрозоля с возбудителями, накапливающимися в душевых, кондиционерах и т.п.

Эпидемиологический анамнез имеет особое значение при поступлении больных во вновь сформированные коллективы в связи с возможным заносом возбудителей менингококковой инфекции, ангины, дифтерии, туберкулеза больными с субклиническими формами этих заболеваний. Многие инфекции передаются через кровососущих насекомых (комары, клещи, вши, москиты). Источниками инфекции могут быть больные люди (сыпной и возвратный тифы, малярия и др.) или животные (бруцеллез, ГЛПС, чума, туляремия). В этих случаях важными элементами эпиданамнеза являются как установление возможного источника заражения (больные люди или животные, особенно грызуны), так и путей заражения (переносчиков инфекции). При трансмиссивных зонозах особое диагностическое значение приобретает пребывание в

природных очагах инфекции, в частности в полевых условиях, при проведении земляных работ. Медицинская служба должна владеть исчерпывающей информацией о природных очагах определенных инфекционных заболеваний, пребывании в командировках или отпусках в субтропических и тропических странах. Необходимо иметь в виду, что многие трансмиссивные инфекции (чума, туляремия, Ку-лихорадка, геморрагические лихорадки, крысиный сыпной тиф и др.) могут передаваться и контактными, и алиментарными, и воздушно-пылевыми путями. Последний особенно актуален в случаях лагерного размещения в полевых условиях.

При уточнении ЭА необходимо иметь в виду группу инфекций, при которых передача возбудителей происходит через кровь без участия кровососущих насекомых. К ним относятся, в первую очередь, группа вирусных гепатитов (В, С, D, G), ВИЧ-инфекция, хламидиозы, цитомегаловирусная, герпетическая инфекции и др. Они могут передаваться как естественным, так и искусственным путем. К естественным относятся половой, трансплацентарный и перинатальный способы заражения. Искусственный, или артериальный, путь передачи инфекции возможен при переливании крови или ее компонентов (кроме альбумина), при различных медицинских манипуляциях или операциях с использованием недостаточно продезинфицированных инструментов, в случаях проведения некоторых косметических процедур, нанесения татуировок, совместного пользования бритвенными принадлежностями, полотенцем, зубной щеткой и др. Заражение с использованием нестерильных шприцев особенно типично для наркоманов. Половой путь передачи характерен в среде гомосексуалистов, при частых и неразборчивых сменах половых партнеров.

Некоторые инфекции передаются через поврежденную кожу (бешенство, ящур, сибирская язва, сап). Заражение столбняком может произойти при травмах (в том числе огнестрельных), в результате попадания в раны земли или кусочков тканей из обмундирования. Следует учитывать различные пути передачи инфекции и при отдельных нозологических формах. Например, при дифтерии, кроме основного воздушно-капельного заражения, возможно заболевание в результате инфицирования ран и т.п.

При необходимости опрос проводят с учетом всех возможных источников инфекции, путей ее передачи и механизмов заражения. В истории болезни чаще отмечается лишь частная информация, которая является дополнительным фактором подтверждения предполагаемого диагноза. Отсутствие типичных для каждого конкретного заболевания эпидпредпосылок не может быть использовано для исключения установленного предварительного диагноза.

**Аллергологический анамнез (АА).** Основными целями АА являются выяснение возможных реакций на лекарственные препараты, изменений клинической картины инфекции сопутствующими аллергическими реакциями, а также проведение дифференциальной диагностики аллергических болезней с синдромосходными инфекционными заболеваниями, особенно сопровождающихся экзантемами.

В первую очередь подлежат выяснению факты непереносимости антибиотиков и других медикаментов, наличие в прошлом реакций на прививки, непереносимость отдельных пищевых продуктов (молока, шоколада, цитрусовых и т.п.). Особое внимание уделяют выяснению применения препаратов, обладающих повышенными свойствами сенсibilизации организма (гетерогенные сыворотки, антибиотики, в частности ампициллин и др.). Учитываются различные клинические формы аллергических заболеваний (поллинозы, бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница, болезнь Лайела и др.), так как этих пациентов необходимо отнести в группу повышенного риска тяжелых аллергических реакций.

При оценке аллергологического анамнеза следует учитывать тот факт, что некоторые болезни (бруцеллез, кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез, трихинеллез и некоторые другие глистные инвазии) протекают иногда с выраженным аллергическим

компонентом, а очаговые инфекции (одонтогенная, тонзиллогенная) способствуют аллергизации организма.

В случаях благополучного аллергологического анамнеза допустимо ограничиться записью “Аллергических заболеваний и реакций, непереносимости пищевых продуктов и лекарств в прошлом не было”.

**Анамнез жизни.** Этот раздел истории болезни должен дать своеобразную социально-биологическую характеристику больного, как субъекта обследования, результатом которого должен быть диагноз заболевания, предположение о возможном его прогнозе. По сути дела он отражает известное положение о роли социальных факторов в заболеваемости.

Анамнез жизни включает сведения об условиях жизни, характере деятельности больного. Проживание или работа в прошлом в неблагоприятных в санитарно-гигиеническом отношении местностях, в природных очагах инфекций может навести на мысль об определенной группе болезней (капельные, вирусный гепатит А, малярия, энцефалиты, геморрагическая лихорадка и др.). Пребывание в неблагоприятных климатических условиях, работа в неблагоприятных экологических условиях способствуют снижению резистентности организма.

Для распространения некоторых болезней имеют значение условия проживания в организованных коллективах (заболевания менингококковой инфекцией, дифтерией при большой скученности, вспышки острых кишечных инфекций в случаях несоблюдения санитарно-гигиенических условий).

Уточнение особенностей условий и характера работы, учебы могут выявить влияние неблагоприятных профессиональных факторов (химические, радиационные, СВЧ-воздействия, хронические, профессиональный и экологический стрессы и др.) на восприимчивость к той или иной инфекции, а также на тяжесть ее течения.

**Перенесенные болезни.** В этом разделе в хронологическом порядке указывают все перенесенные в течение жизни заболевания. Целесообразно отметить атипичность или тяжесть течения болезней. Указания на перенесенные инфекции могут способствовать исключению некоторых заболеваний у обследуемого больного, например, кори, краснухи, ветряной оспы, так как эти болезни в связи со стойким постинфекционным иммунитетом практически не повторяются. При некоторых нозологических формах такая невосприимчивость непродолжительна (грипп, брюшной тиф и др.). Поэтому необходимо принимать во внимание давность перенесенных болезней. Анализируя перенесенные инфекционные заболевания, необходимо иметь в виду их возможный рецидив (малярия, сыпной тиф), хроническое или латентное течение (вирусные гепатиты, боррелиоз, бруцеллез, токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция и др.). Частые острые респираторные заболевания, герпетическая инфекция могут быть косвенным признаком иммунодефицитного состояния.

Неинфекционные заболевания представляют интерес как фактор риска тяжелого или осложненного течения инфекции у данного больного. Кроме того, возможно обострение некоторых хронических заболеваний у инфекционного больного (почек при ГЛПС, органов дыхания при гриппе и других острых респираторных заболеваниях и т.п.). Хронические сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы требуют особой осторожности выбора средств и темпа инфузионной терапии. Таким образом, полученные сведения используют для диагностики, дифференциальной диагностики, прогноза течения болезни и ее исходов, выбора средств и методов патогенетической терапии в каждом конкретном случае.

**Привычки.** Обычно в этом разделе отмечают отношение больного к приему алкогольных напитков, курению, употреблению наркотических веществ. Эти так называемые вредные привычки, подавляя иммунную систему, отражаются на тяжести заболевания. Лица, склонные к алкоголизму, более подвержены к исходу вирусных гепатитов в острую печеночную недостаточность или переходу этих болезней в

хроническое течение. Для злостных курильщиков опасность представляют грипп и другие острые респираторные заболевания.

**Наследственность** может в значительной мере повлиять на течение и исходы инфекционных заболеваний. Это относится в первую очередь к больным, родители которых страдают приобретенным иммунодефицитом под влиянием употребления алкоголя, токсико- или наркоманией и другими пороками. Следует учитывать, что некоторые патологические состояния, передающиеся по наследству, требуют дифференциальной диагностики с различными инфекциями (пигментные гепатозы с вирусными гепатитами, ферментопатии с кишечными инфекциями и т.п.).

Наследственные заболевания следует рассматривать как возможную скрытую сопутствующую патологию, которая требует дополнительного обследования и лечения инфекционного больного.

**Прививки.** Сведения о прививках нужны для ориентировочной оценки защиты против определенных инфекционных заболеваний. Необходимо привести перечень всех проведенных прививок (со слов больного или из представленных медицинских документов). Записи типа “прививки по плану” недопустимы. При отсутствии точных сведений следует указать, освобождался или уклонялся ли больной от прививок. В этом разделе целесообразно отметить возможные реакции на прививки и осложнения после них. Следует учитывать, что факт проведения предохранительной прививки не исключает возможности заболевания, а в некоторых случаях они могут изменить клиническую картину болезни, способствовать стертости или abortивному ее течению.

Важно указать, проводилась ли ревакцинация, в том числе по эпидпоказаниям (клещевой энцефалит, дифтерия и др.).

**Данные объективного исследования.** Объективное исследование инфекционного больного проводят по общепринятой в терапевтической клинике методике в порядке, указанном в бланке истории болезни.

Записи должны быть только объективным отражением истины. Нередко решающими являются “малые” симптомы, если еще не успевают выявиться весь комплекс характерных признаков инфекционного заболевания.

Данные тщательного наблюдения в конечном итоге обеспечивают направление клинического мышления врача в правильное диагностическое русло, а иногда даже противоречат первоначальному суждению, сложившемуся после беседы с больным.

Особенно важны для диагностики инфекционных заболеваний патогномичные симптомы, присущие только определенным болезням. Но даже и они не имеют абсолютного значения, так как их отсутствие не исключает соответствующего диагноза.

Необходимость отражения всей объективной картины болезни в виде записи дисциплинирует процесс осмотра больного. При описании результатов объективного обследования сначала отмечается общее состояние больного, хотя в принципе оно должно определяться в конце осмотра с учетом всех выявленных отклонений от нормы.

**Состояние больного** оценивают выраженностью интоксикации, состоянием сознания (ясное, сомноленция, сопор, кома, возбуждение, бред и т.п.), степенью расстройства функций органов и систем.

Далее описывают *телосложение* (крепкое, среднее, слабое), состояние питания (пониженное, среднее, хорошее, избыточное). Обращают внимание на положение тела (активное, пассивное, вынужденное).

Особое значение имеет *окраска кожи лица* — гиперемия, бледность, цианоз. При некоторых заболеваниях может быть его одутловатость, асимметрия.

В диагностике инфекционных болезней ключевую информацию имеют *высыпания на коже и слизистых оболочках* (эффлоресценции). Сыпи на коже (экзантемы) очень информативны в диагностическом плане, так как некоторые из них присущи только определенным болезням. Подробные описания экзантем при инфекционных заболеваниях и их диагностическое значение даны профессором кафедры инфекционных болезней

ВМедА А. И. Ивановым (1970). Придерживаясь его терминологии, различают следующие элементы высыпаний и образований на коже: розеолы, пятна, папулы, эритемы, бугорки, волдыри, пузырьки, геморрагии, эрозии, язвы, чешуйки, корки, рубцы. Каждый элемент сыпи имеет морфологические границы и соответствующее определение (табл. 23).

Таблица 23

Элементы сыпи на коже у инфекционных больных

1. **Очаговая гиперемия кожи** (исчезает при надавливании или растягивании кожи).

1.1. *Розеолы* — диаметром 2...–5 мм, розового или красного цвета, чаще округлой формы.

1.2. *Пятно мелкое* — диаметром 5...–10 мм.

1.3. *Пятно крупное* — диаметром 10–20 мм.

1.4. *Эритема* — диаметром больше 20 мм.

2. **Кровоизлияния в кожу** (не исчезают при надавливании или растягивании кожи).

2.1. *Петехии первичные* — диаметром (до 2 мм) на фоне нормальной кожи.

2.2. *Петехии вторичные* — на фоне розеол.

2.3. *Пурпура* размерами от 2 до 5 мм.

2.4. *Экхимозы* — размерами более 5 мм.

3. **Сыпь, возвышающаяся над уровнем кожи.**

3.1. *Папула* — поверхностный инфильтрат (узелок) диаметром до 5 мм.

3.2. *Узел* — инфильтрат в глубоких слоях дермы диаметром от 1 до 5 см.

3.3. *Волдырь* — острый ограниченный отек кожи, бледный в центре, розовато-красный по периферии.

3.4. *Везикула* — пузырек диаметром до 5 мм с серозной или с серозно-геморрагической жидкостью.

3.5. *Пустула* — пузырек до 5 мм с гнойной жидкостью.

3.6. *Пузырь* — полостное образование диаметром от 5 мм до 10 см и более с серозным или серозно-геморрагическим содержимым.

Примечание. Возможны сочетания элементов сыпи (розеолезно-петехиальная, пятнисто-папулезная, папулезно-везикулезная и т.п.).

Во время осмотра инфекционного больного указывают: сыпи на коже нет, а если она есть, то дают ее подробное описание. Стилистически неправильно писать “кожа чистая”. Перед описанием экзантемы сначала указывают фон кожи (при скарлатине – ярко розовый), количество элементов (единичные, необильные, обильные), размеры элементов (в миллиметрах), их локализация, этапность высыпания.

При дифференциальной диагностике приходится учитывать, что сыпи встречаются не только при инфекционных, но и многих кожных болезнях, укусах насекомых, токсико-аллергических реакциях, в том числе на лекарственные препараты. Подкожную клетчатку характеризуют степенью ее развития, наличием в ней болезненных узелков.

*Видимые слизистые оболочки* описывают по следующим параметрам: цвет, зернистость, высыпания (энантема), налеты, афты, некроз, отечность и др. В состоянии конъюнктив отмечают: влажность, отек, гиперемия, фолликулы, налеты, инъекция сосудов, кровоизлияния.

При ряде болезней изменения на слизистых оболочках типичны для некоторых инфекций уже в начальном периоде, например, пятна Бельского–Филатова–Коплика при кори, симптом Мурсона при эпидемическом паротите, везикулы на мягком небе и небных миндалинах при герпангине, инъекция эписклеральных сосудов в виде треугольника с основанием у наружного края глаза с верхушкой, обращенной к роговой оболочке — симптом Пика при лихорадке папатачи.

Изменения *лимфатических узлов* имеют большое дифференциально-диагностическое значение с учетом их размеров (в миллиметрах), консистенции,

подвижности, болезненности, наличия или отсутствия входных ворот инфекции. Региональные лимфадениты (бубоны) по отношению к входным воротам образуются при чуме, туляремии, доброкачественном лимфоретикулезе. Особенно типичен тонзиллогенный (углочелюстной) лимфаденит при стрептококковой ангине. Распространенный, генерализованный лимфаденит характерен для инфекционного мононуклеоза, бруцеллеза, туберкулеза, краснухи, ВИЧ-инфекции. Необходимо иметь в виду, что распространенная лимфаденопатия встречается при тяжелых заболеваниях неинфекционной природы (лейкозы, лимфогрануломатоз, лимфосаркома и др.). Изолированное увеличение паховых лимфатических узлов типично для сифилиса.

При описании *небных миндалин* отмечают размеры, гиперемию, отечность, наличие фолликулов, гной в лакунах или на поверхности миндалин, фибриновые налеты, очаговые некрозы, рубцовые изменения, спаянность с передними дужками, казеозное содержимое в лакунах и т.п. Обязательно обращают внимание на распространение налетов за пределы миндалин.

Собственно воспаление миндалин обозначают термином “тонзиллит”. Однако его используют лишь для обозначения синдрома при различных инфекционных заболеваниях (инфекционный мононуклеоз, скарлатина, туляремия и др.). В то же время при ангине острый тонзиллит является ведущим проявлением болезни. Таким образом, воспаление миндалин может быть ангиной, обострением хронического тонзиллита или острым тонзиллитом при других заболеваниях. Нередкие ошибки в описании миндалин возможны из-за плохого освещения, некачественного осмотра только одним шпателем и т.п.

Состояние опорно-двигательной системы регистрируют очень подробно при таких заболеваниях, как лептоспироз, бруцеллез, эпидемическая миалгия, токсоплазмоз, трихинеллез и др. При этих острых и хронических инфекциях поражение мышц и/или суставов составляет основу симптоматики. Следует различать понятия “миозиты” и “миалгии”. Первые, как правило, ограничены группой мышц и сопровождаются признаками воспаления. Миалгии же чаще обусловлены синдромом общей интоксикации (грипп и другие ОРЗ) или нарушениями микроциркуляции (риккетсиозы, лептоспироз) и, как правило, охватывают все или отдельные группы мышц.

Последовательность описания опорно-двигательной системы: мышцы (болезненность, ригидность, судороги), кости (аномалия строения, деформация или деструкция, периоститы и т.п.), суставы (форма, подвижность, болезненность, отечность, синовиты и бурситы), сухожилия и связки (болезненность, уплотнения, узлы). Обращается внимание на болезненность при движениях, окраску кожи и т.д.

*Сердечно-сосудистая система* при острых инфекциях страдает всегда. Поэтому надо обращать внимание на самые разнообразные проявления этих патологических изменений: сердцебиение, боли в области сердца или эпигастрия, одышку, верхушечный толчок, границы сердечной тупости, тоны сердца и их характер, частота пульса, ритм (аритмия, дикротия, дефицит), наполнение и напряжение, артериальное давление. При некоторых инфекциях (дифтерия, ангина) поражение сердечно-сосудистой системы может быть довольно частым проявлением заболевания. У подавляющего большинства инфекционных больных (свыше 80%) в начальном периоде клиническими методами исследования нарушения функции сердечно-сосудистой системы не выявляются. Их можно установить с помощью специальных и инструментальных методов исследований.

*Дыхательная система* характеризуется возможными болями в груди, одышкой, кашлем (сухим, влажным, лающим), выделениями мокроты (жидкой, пенистой, слизистогнойной, кровянистой), выделениями из носа (обильными, скудными, густыми, бесцветными, гнойными, кровянистыми).

Немаловажное значение имеют нарушения дыхания через нос, движения крыльев носа, носовое кровотечение, экскориации, корки, состояние слизистой оболочки носа: гиперемирована, отечна, покрыта налетами. Состояние функции внешнего дыхания характеризует число дыханий в 1 мин, глубокое дыхание или поверхностное, его ритм.

Данные сравнительной и топографической перкуссии определяют верхние и нижние границы легких, дыхательную экскурсию легочных краев, изменения перкуторного звука. При аускультации легких определяется характер дыхания (везикулярное, ослабленное, жесткое), хрипы: сухие и влажные (крепитирующие, мелко-, крупнопузырчатые), шум трения плевры. Бронхофония, голосовое дрожание.

*Система органов пищеварения* должна оцениваться по таким данным как сухость во рту, слюнотечение, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, запор, понос.

Описание начинают со слизистой оболочки полости рта: окраска (гиперемирована, бледная, желтушная), энантемы, налеты, изъязвления, афты, пятна Бельского–Филатова–Коплика; состояние зубов и десен. Особо отмечают изменение языка: влажный, сухой, “лакированный”, “малиновый”, обложенный. Характер налета на нем (густой, поверхностный, белый, серовато-белый, желто-бурый, темно-коричневый). Необходимо обратить внимание на глотание – свободное или затруднено.

Состояние органов брюшной полости описывают по традиционной схеме. Живот: его величина, форма (вздутый, втянутый), симметричность, участие в акте дыхания. Перкуссия живота: состояние печеночной тупости, тимпанит, размеры печени по Курлову, симптом Падалки. Напряжение брюшной стенки. Симптомы раздражения брюшины. При болях в животе обязательная проверка симптомов раздражения брюшины с записью ее результатов. В случаях болезненности при пальпации точно указывают ее локализацию. Отмечают также урчание, диаметр, тонус толстой кишки (спазм), размеры селезенки (определяются в правом боковом положении больного методом Н.И.Рагозы и пальпацией). Оценивают на сколько селезенка выступает из подреберья, какова ее консистенция, характер поверхности, края, степень болезненности. Оценивают мезентериальные лимфатические узлы: размеры, плотность, болезненность (в том числе в точке Трусевича).

Особое диагностическое значение имеет гепатолиенальный синдром и степень его проявления. Сочетание поражения печени и селезенки можно объяснить тесной связью обоих органов с системой воротной вены, с изменениями элементов ретикулогистиоцитарной системы и общностью иннервации. Гепатолиенальный синдром разной степени выраженности может наблюдаться при многих инфекционных заболеваниях.

При обследовании *мочеполовой системы* обращают внимание на мочеиспускание — произвольное, непроизвольное, болезненное, безболезненное, его частоту, суточное количество и цвет мочи. Боли в поясничной области — острые, тупые, ноющие, приступообразные, продолжительность их. Важна окраска мочи: соломенно-желтая, насыщенно-желтая, кровянистая, в виде “мясных помоев”, “темная” моча.

Осмотр поясничной области: выпячивание, припухлость, симптом поколачивания по поясничной области. Перкуссия и пальпация области мочевого пузыря. Выделения из мочеполовых органов. Орхиты, эпидидимиты, утолщение семенного канатика. При показаниях исследуют предстательную железу. У женщин отмечают также цикличность менструаций, при необходимости проводят гинекологическое исследование.

При исследовании *нервной системы* необходимо выявлять: двигательные реакции – есть ли парезы или параличи, мышечную атрофию, фибриллярное подергивание, дрожание, клонические или тонические судороги, оживление или снижение рефлексов, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского (верхний, средний, нижний), Гийена, Маринеску–Радовичи, Бабинского, Оппенгейма, Гордона, скованность, маскообразное лицо, птоз, реакцию зрачков на свет и аккомодацию, особенности зрения, нарушения различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной). При необходимости для оценки неврологического статуса привлекают невропатолога.

#### 4. ДИАГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ



**Предварительный диагноз.** Осмотр завершается формулировкой предварительного диагноза, который должен представлять собою логический вывод из полученной информации. Он, как правило, устанавливается на основании субъективных и объективных клинических проявлений болезни с учетом имеющихся эпидемиологических предпосылок.

Диагностический алгоритм строится на основании сопоставления имеющихся синдромов заболевания. Следует учитывать, что некоторые синдромы (гастроэнтероколитический, менингеальный и др.) могут быть проявлением неинфекционного заболевания, следствием отравления, травмы. В это же время для большинства инфекций типичным является синдром общей инфекционной интоксикации (лихорадка, головная боль, озноб, боли в мышцах, костях и суставах, общая слабость).

Предварительный диагноз, как правило, должен отражать нозологическую форму заболевания, т.е. его этиологию. В случаях спорадических синдромосходных заболеваний (острые диарейные кишечные инфекции, острые респираторные заболевания) допускается общая формулировка предварительного заболевания с указанием ведущего синдрома. Например, “Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита”, “Острый гастроэнтерит”. При этом необходимо указать предположение о возможной нозологической форме заболевания. Но если больной поступает из очага известной инфекции, то нозологическая диагностика обосновывается клиническими проявлениями болезни и эпидемиологическими данными.

В предварительном диагнозе обязательно указывать тяжесть состояния больного, клиническую форму заболевания в соответствии с общепринятой классификацией.

При поступлении больного после первичного осмотра, кроме предварительного диагноза, указывают осложнения или сопутствующие заболевания.

Осложнениями основного заболевания являются такие патологические процессы, синдромы, нозологические единицы, которые с ним связаны патогенетически (непосредственно или опосредованно) и усугубляют его клиническое течение.

При некоторых инфекционных заболеваниях к осложнениям относят также редкие, не свойственные типичному течению поражения отдельных органов и систем. Например, менингиты у больных лептоспирозом и эпидемическим паротитом, орхит и панкреатит у больных эпидемическим паротитом и т.п. К осложнениям относятся также критические состояния.

К сопутствующим относят заболевания, которые этиологически и патогенетически не связаны с основным заболеванием. Некоторые из них являются факторами риска тяжелого, неблагоприятного течения основного заболевания или возможного развития критических состояний. Их необходимо учитывать при назначении дополнительных средств патогенетической терапии.

При тяжелой болезни, отягощенной сопутствующей патологией или факторами риска неблагоприятного течения, обязательно указать синдром критического состояния или угрозу его развития.

**Окончательный диагноз.** При типичном течении инфекционного заболевания, наличии патогномичных симптомов (пятна Бельского–Филатова–Коплика и др.) возможно установление сразу окончательного диагноза.

Окончательный диагноз предполагает установление нозологической формы заболевания, для чего учитываются результаты лабораторных и специальных методов исследований. Выделение возбудителя не всегда является основанием для окончательного суждения о нозологической форме заболевания. Более достоверными являются результаты серологических исследований, особенно при нарастании титров антител в динамике болезни (через 7–10 дней). При острых респираторных заболеваниях, краснухе, кори, эпидемическом паротите диагностическим считается не менее чем четырехкратное нарастание титров специфических антител по сравнению с начальным периодом болезни.

В случаях лихорадок неясной этиологии с выделенным из крови возбудителей, особенно относящихся к условно-патогенной флоре, обязательно ставят реакцию агглютинации с аутокультурой. Отрицательная реакция, особенно в динамике, позволяет исключить этиологическую роль данного микроорганизма в возникновении заболевания. Допустимо ретроспективное уточнение окончательного диагноза в случае, когда серологические исследования получены после клинического выздоровления и выписки больного.

## 5. ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ

План обследования больного должен разделяться:

- по основному заболеванию;
- по осложнению;
- по прогнозу неблагоприятного течения болезни;
- по критическому состоянию;
- по сопутствующим заболеваниям.

В плане обследования условно могут быть выделены следующие отдельные разделы:

1. **Общеклинические исследования**, которые проводятся всем стационарным больным:

- общеклинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- исследования испражнений на яйца глистов и простейшие;
- рентгенография органов грудной клетки (флюорограмма).

2. Обязательные исследования на ВИЧ-инфекцию и на сифилис по эпидемиологическим и клиническим показаниям в соответствии с действующими директивными документами.

3. Исследования для подтверждения предварительного диагноза:

- бактериологические;
- вирусологические;
- серологические;
- аллергологические и др.

*Бактериологические исследования* включают посеvy крови, испражнений, мочи, отделяемого с небных миндалин, мокроты и др. Их необходимо начинать до назначения этиотропных средств лечения.

*Серологические исследования* должны проводиться в парных сыворотках (при поступлении и через 7–10 дней).

Отрицательные результаты исследований не дают основания для исключения клинического диагноза определенных нозологических форм.

Однако по существующим директивным документам Госсанэпиднадзора иерсиниозы, псевдотуберкулез, тифы, сальмонеллезы, кишечные инфекции, малярия, обусловленные условно-патогенной флорой и некоторые другие заболевания без соответствующего подтверждения, как правило, не регистрируются, особенно в спорадических случаях.

4. Исследования для исключения синдромосходных инфекционных заболеваний. Они включают соответствующие (см. выше) микробиологические и другие методы.

5. Специальные инструментальные, биохимические, рентгенологические и другие исследования по соответствующим клиническим показаниям.

Объем исследований определяется основным заболеванием, его осложнениями и сопутствующей патологией.

План обследования — руководство к действию. Он может и должен быть дополненным по соответствующим показаниям.

## 6. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

При определении тактики лечения инфекционного больного необходимо в каждом конкретном случае стремиться определить главное звено патогенеза, воздействие на которое будет решающим (например, этиотропная терапия). В плане лечения необходимо отразить следующие мероприятия:

- лечебное питание;
- особенности режима и ухода за больным;
- необходимость наблюдения дежурным врачом;
- воздействие на возбудителя болезни (этиотропная терапия);
- воздействие на патологические проявления в организме больного (патогенетическая терапия);
- профилактику осложнений основного заболевания, обострений или декомпенсации сопутствующей патологии.

В периоде реконвалесценции назначают средства, способствующие восстановлению нарушенных функций и систем (реабилитационная терапия).

Лечащий врач должен тщательно выбирать лекарственные средства с учетом переносимости и совместимости препаратов, а также наличия сопутствующих заболеваний и осложнений. Все назначения должны быть обоснованы. В плане лечения необходимо обязательно учитывать неотложные мероприятия. В последующем в лечение вносят коррективы.

В критических состояниях или угрозе их развития проводится неотложная помощь и интенсивная терапия.

## 7. ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Этот раздел истории болезни имеет форму дневника. Существующий форменный бланк содержит четыре рубрики: дата, температура тела, собственно текст дневника (течения болезни) и назначения.

Записи дневника — врачебное искусство. В дневнике не должно быть упущено существенное из того, что произошло с больным за прошедший период времени. Записи врача должны отражать динамику болезни и мнение лечащего врача о характере ее течения. Недопустимы стереотипные одинаковые записи.

В дневнике дается оценка результатов клинических, микробиологических, биохимических, иммунологических исследований по дням болезни, обосновываются новые (дополнительные) диагностические и лечебные назначения. В нем приводятся дополнительные данные к анамнезу болезни, полученные в процессе наблюдения за больным, результаты консультаций, консилиумов и т.п.

В связи с ухудшением состояния, проведением консилиумов, переводом в палату интенсивной терапии может быть по 3–5 записей в день.

По правому краю страницы истории болезни выделяют графу ежедневных лечебно-диагностических назначений. Обязательно над ежедневным назначением пишут дату — день назначения, а при отмене — дату отмены препарата. Лечебные и диагностические назначения могут записываться в отдельном листе назначений.

Лечащий врач ежедневно оформляет температурный лист с условными (“боткинскими”) знаками как составную часть истории болезни (табл. 24). На температурном листе в цвете и цифрами отражается динамика температуры тела, АД, пульса, дыхания, массы тела, стула, диуреза, количество мокроты, основные средства и методы лечения (антибиотики, гормональная терапия, оксигенотерапия и др.), при необходимости — суточный баланс жидкости. На больных с крайне тяжелым течением болезни, (в случаях появления критических состояний или угрозы их развития) ведется карта интенсивной терапии. Таким образом, табло температурного листа должно быть графическим отражением истории болезни.

Обходы (осмотры) инфекционных больных заведующим отделением, профессором, доцентом, заместителем главного врача делятся на плановые и внеплановые. Осмотры больных заведующим отделением осуществляются в первые сутки с момента поступления больного в стационар и ежедневно до установления окончательного диагноза или в случаях тяжелого течения болезни. Число внеплановых осмотров определяется трудностями диагностики заболевания, тяжестью состояния больного, изменениями тактики лечения.

Результаты обходов заведующего отделением и других должностных лиц оформляются в разделе дневниковых записей. В них излагается день болезни, состояние больного, выявленные патологические изменения, заключения в отношении предполагаемого диагноза. Подробно записываются рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению больного. Запись скрепляется подписью лица, проводившего обход.

## 8. ВРАЧЕБНЫЕ КОНСИЛИУМЫ

Результаты проведения врачебного консилиума оформляются на отдельной странице (листе) истории болезни. Указывают дату, состав консилиума, занимаемую должность, фамилию, имя, отчество членов консилиума, выносимые на консилиум вопросы. В заключение, кроме течения болезни, подробно излагают клинические данные по состоянию больного на день проведения консилиума, обоснования предполагаемого диагноза, рекомендации по тактике его дальнейшего обследования и лечения. Запись закрепляется личной подписью каждого участника врачебного консилиума.

## 9. ЭПИКРИЗ

**Эпикриз** — это достаточно подробный и беспристрастно-объективный итог пребывания больного в стационаре с обязательно полным изложением диагноза, результатов исследований в динамике, видов лечения, констатации клинического исхода, экспертных решений, прогноза и рекомендаций после выписки.

Исход заболеваний представляется в одной из следующих формулировок: 1) полное выздоровление; 2) переход заболевания из острой формы в хроническую; 3) без изменений; 4) ухудшение; 5) умер.

*Этапный эпикриз* обязательно составляется при существенном изменении состояния больного, уточнении диагноза, изменении лечебной тактики (замена антибиотиков и прочее). При хронических заболеваниях этапный эпикриз пишется через каждые 2–3 недели.

В этапном эпикризе излагают основные особенности течения заболевания, результаты лабораторных и других диагностических исследований, возможные изменения диагноза и его обоснования, программа дополнительного обследования и лечения.

*В выписном эпикризе* должны быть кратко представлены основные клинические данные (по синдромам), особенности течения инфекционного заболевания, вариант начального периода, продолжительность лихорадки и ее максимальные показатели, продолжительность диареи, желтухи, экзантемы и других ключевых проявлений болезни, результаты различных исследований, особенно контрольных, выписной развернутый диагноз, терапия, исход болезни. Даются рекомендации по диспансерному наблюдению.

*Посмертный эпикриз* обычно составляют после обсуждения истории болезни с начальником и врачами отделения. В нем должны быть кратко, но исчерпывающе, изложены течение болезни, результаты лабораторных и специальных исследований, проводимое лечение, включая хирургические вмешательства, диагностические или лечебные врачебно-медицинские манипуляции.

Посмертный эпикриз заканчивается развернутым клиническим диагнозом. Он должен формулироваться по нозологическому принципу с подтверждающими его результатами лабораторных и других исследований.

В клиническом диагнозе выделяются следующие рубрики:

- основное заболевание;
- осложнение основного заболевания;
- сопутствующие заболевания и их осложнения;
- реанимационные мероприятия (интенсивная терапия);
- хирургические вмешательства, диагностические или врачебно-медицинские манипуляции.

Посмертный эпикриз подписывается лечащим врачом, начальником отделения, а в клинике, кроме того, помощником начальника клиники по лечебной работе или заместителем главного врача по медицинской части.