

БИШЕК М.Ю.¹, ДАНИЛЮК Д.Р.²

АНТИБІОТИК-ІНДУКОВАНЕ ВИВІЛЬНЕННЯ ЕНДОТОКСИНУ В КРИТИЧНО ХВОРИХ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПАЦІЄНТА З ВОГНЕПАЛЬНИМ ПОРАНЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова²Відділення нейрохірургії, Клініка неврології та нейрохірургії,
Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону

Вступ. Ефективна антибіотикотерапія у критично хворих передбачає застосування навантажувальних доз для швидкого досягнення бактерицидних концентрацій, однак у частини пацієнтів такий підхід може спричиняти швидке погіршення стану внаслідок масивного вивільнення ендотоксину, активації SIRS, гемодинамічних розладів та поліорганної дисфункції.

Опис випадку. Після ескалації антибіотика із застосуванням високих доз Цефтазидиму-авібактаму в комбінації з інгаляційним Колістином у перші 24-72 години зафіксовано різке клінічне погіршення стану пацієнта. Відзначалося наростання фебрильної температури тіла, прогресування дихальної недостатності та поглиблення інфільтративних змін у легенях. Лабораторно виявлено виражену лейкемоїдну реакцію нейтрофільного типу, зсув лейкоцитарної формули вліво та надмірний реактивний тромбоцитоз. Чітка часова залежність між початком масивної бактерицидної терапії та розвитком негативної динаміки, за відсутності ознак резистентності збудника, свідчила на користь антибіотик-індукованого вивільнення ендотоксинів.

Висновки. Навантажувальна доза бактерицидного антибіотика у критично хворих пацієнтів може індукувати надмірну ендотоксин-опосередковану відповідь. Представлений випадок підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу до застосування високих доз антибіотиків та ретельного моніторингу ранніх клініко-лабораторних змін.

Ключові слова: навантажувальна доза антибіотика, антибіотик-індукований бактеріоліз, SIRS, ендотоксинемія.

ВСТУП

Ефективна антибіотикотерапія залишається пріоритетним питанням у лікуванні тяжких інфекцій, особливо у пацієнтів із нестабільним або критичним станом. Однією зі стратегій, яку використовують для швидкого досягнення терапевтичної концентрації лікарського засобу, є введення навантажувальної (ударної) дози. Це фармакокінетичний підхід, який враховує об'єм розподілу лікарського засобу і бажану концентрацію в плазмі, щоб прискорити досягнення стабілізації стану. Якщо препарат має тривалий період напіввиведення, то без навантажувальної дози може знадобитися багато часу, аби концентрація досягла терапевтичного рівня. У контексті антибіотиків це особливо важливо, коли швидке інфікування загрожує жит-

тю або має гострий перебіг (наприклад сепсис або тяжка пневмонія).

Застосування високих доз антибіотиків є поширеною терапевтичною стратегією у пацієнтів з тяжкими вогнепальними пораненнями головного мозку, що ускладнені приєднанням важких бактеріальних інфекцій, де надзвичайно важливо швидко досягти бактерицидних концентрацій препарату. Введення навантажувальної дози дозволяє у найкоротший час досягти плазмових рівнів, необхідних для ефективної елімінації збудника, що відповідає сучасним рекомендаціям інтенсивної антибактеріальної терапії критичних станів.

Попри клінічну доцільність такого підходу, у певної когорти пацієнтів спостерігається парадоксальне швидко прогресуюче погіршення клінічно-

го стану після початку навантажувальної антибіотикотерапії. Одним із можливих механізмів цього феномену є інтенсивний антибіотик-індукований бактеріоліз з масивним вивільненням ліпополісахаридних (ЛПС) ендотоксинів грамнегативних бактерій. Цей процес здатен запускати системну запальну відповідь (SIRS), поглиблювати порушення гемодинаміки та сприяти розвитку поліорганної дисфункції, що особливо небезпечно у пацієнтів з уже наявним тяжким ушкодженням мозку або дихальної системи [1].

ОПИС ВИПАДКУ

Клінічний випадок представлено з дотриманням етичних стандартів, включно з конфіденційністю персональних даних пацієнта відповідно до вимог локального етичного комітету та міжнародних рекомендацій CARE Guidelines for Case Reports. Усі персональні дані пацієнта деперсоналізовано.

Пацієнт – чоловік, віком 46 років, у ході бойових дій отримав поранення, етапами медичної евакуації доставлений та госпіталізований у нейрохірургічне відділення, умови VAPIT, з проникаючим вогнепальним пораненням головного мозку, відкрита рана лобно-тім'яної ділянки, забій мозку III ступеня, внутрішньошлуночковий крововилив, численні травми кісток таза та передньої черевної стінки, а також симульований тяжкий інфекційний процес.

На попередніх етапах виконано декомпресійну краніотомію, первинну хірургічну обробку ран (ПХО), стабілізацію переломів за допомогою апарату зовнішньої фіксації (АЗФ «таз-стегно») і нижню трахеотомію. Інформація щодо призначення антибіотиків на попередніх етапах не була повністю доступною, бактеріологічні дослідження з попередніх госпіталізацій не надавалися.

Через тяжкість стану та медикаментозну седацию пацієнт не висував скарг. Загальний стан –

тяжкий, стабільний. Шкіра та слизові блідо-рожевого кольору, підшкірна жирова клітковина розвинена рівномірно, периферичні лімфовузли не збільшені. Виявлялися набряки верхніх та нижніх кінцівок. Неврологічний статус: медична седация, релаксация. Зіниці D=S, фотореакції збережені. Спостерігалось «плаваюче» положення очних яблук, симетрія обличчя збережена. Сухожилльні і періостальні рефлексії не викликалися, патологічні рефлексії не відмічалися. Помірна ригідність потиличних м'язів до рівня 2-3 пальців.

На момент надходження вентиляція здійснювалась через трахеостомічну трубку в режимі PRVC: FiO₂ 35 %, T_{insp} 490 мл, PEEP 4 см H₂O, частота дихання 12/хв. Аускультативно дихання везикулярне, жорстке, помірно ослаблене в нижніх відділах, хрипів не виявлено. SpO₂ – 100 %.

Початкові лабораторні показники характеризувалися анемією запалення (Hb 93 – 115 г/л), помірним лейкоцитозом (8,5 – 12,5×10⁹/л) та раннім наростанням тромбоцитозу (452 – 623×10⁹/л) у перші дні спостереження.

З огляду на тяжкий перебіг інфекційного процесу та підозру на нозокоміальну інфекцію, пацієнту було призначено емпіричну антибактеріальну терапію у стандартних терапевтичних дозах. Протягом наступних днів клінічно значущого покращення стану не відзначалося, що зумовило необхідність мікробіологічної верифікації збудника та корекції лікувальної тактики.

За результатами бактеріологічного дослідження гемокультури було ідентифіковано паличку Фрідлендера (*Klebsiella pneumoniae*). З урахуванням визначеного збудника та його профілю чутливості, пацієнту було призначено етіотропну масивну антибактеріальну терапію, що включала системне застосування Цефтазидиму-авібактаму у високих дозах у поєднанні з інгаляційним Колістином (Рис. 1).

У перші 24-72 години після ескаляції антибактеріальної терапії відзначалося значне клінічне по-

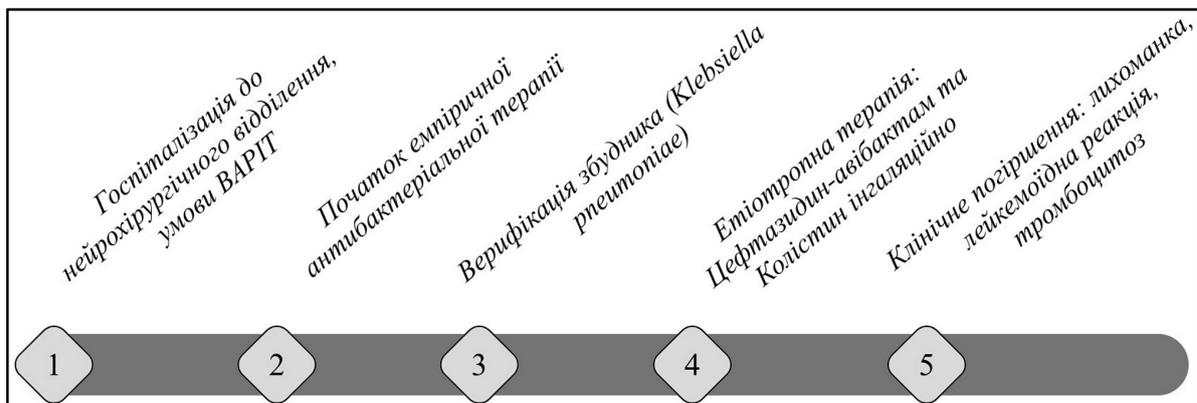
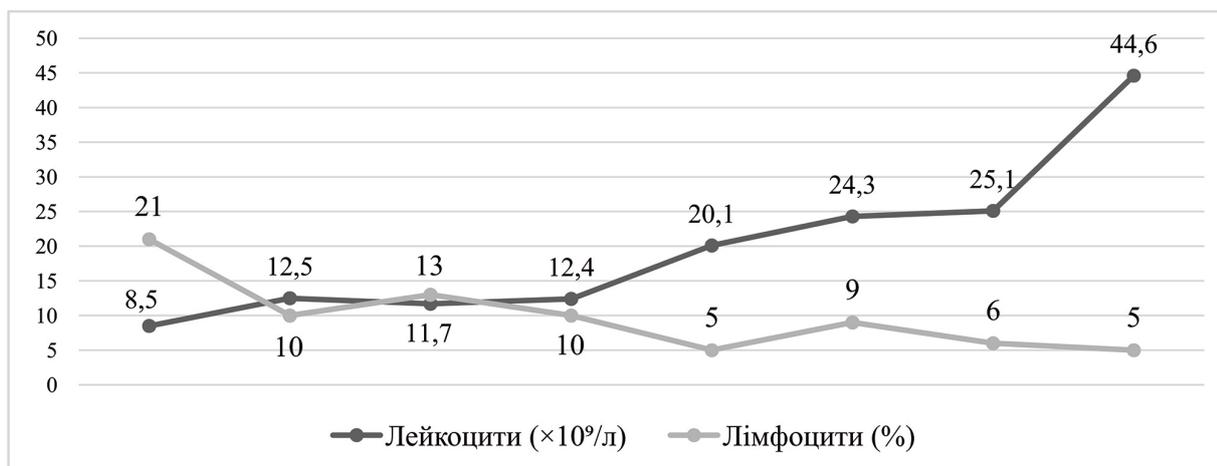


Рис. 1. Хронологія ескаляції антибактеріальної терапії та подальшого погіршення клінічних та лабораторних показників.



Графік 1. Зміна кількості лейкоцитів та лімфоцитів у динаміці на тлі системної запальної реакції.

гіршення стану пацієнта. У динаміці зберігалася та періодично наростала фебрильна температура тіла (до 38,1-38,2 °C), що поєднувалася з прогресуванням дихальної недостатності. Пацієнт потребував тривалої інвазивної респіраторної підтримки через трахеостомічну трубку з переходом на режими СРАР та підвищенням параметрів вентиляції (FiO_2 до 45%, підтримуючий тиск до 9 см H_2O). Незважаючи на відносно стабільні показники оксигенації (SpO_2 96-99%), аускультативно відзначалося наростання ознак дифузного ураження легень: жорстке дихання, різке ослаблення в базальних відділах та поява вологих провідних хрипів, які лише частково регресували після повторних санаційних фібробронхоскопій.

Інструментальні методи підтвердили прогресування легеневого процесу. За даними серійних рентгенограм та спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки виявлено двобічні інфільтративні зміни з переважним ураженням верхньої та середньої часток правої легені, а також задньобазальних сегментів обох легень, наявність зон консолидації за типом «матового скла», малий двобічний ексудативний плеврит та формування ШВЛ-асоційованої пневмонії.

Паралельно з клінічним погіршенням спостерігалася виражена негативна лабораторна динаміка з боку системи крові. Показники загального аналізу крові свідчили про різке посилення стимуляції мієлопоезу: кількість лейкоцитів зросла з $8,5 \times 10^9/\text{л}$ до максимальних значень $44,6 \times 10^9/\text{л}$, що супроводжувалося глибоким зсувом лейкоцитарної формули вліво з підвищенням частки паличкоядерних нейтрофілів (до 25%), появою проміжних метамієлоцитів, мієлоцитів та юних форм (до 1-2%) на тлі вираженої відносної лімфопенії ($\leq 5\%$) (Графік 1).

Одночасно відзначалося прогресуюче наростання реактивного тромбоцитозу з підвищенням рівня тромбоцитів з $452 \times 10^9/\text{л}$ у перші дні госпіталізації до $1270-1297 \times 10^9/\text{л}$. Поєднання екстремального тромбоцитозу з лейкомоїдною реакцією нейтрофільного типу без бластозу та без ознак патологічного проліферативного процесу кісткового мозку свідчить про реактивну гіперплазію мієлоїдного паростка у відповідь на тяжке запалення та інтенсивний бактеріоліз.

З урахуванням чіткої часової залежності між початком масивної цілеспрямованої бактерицидної антибактеріальної терапії та розвитком різкого клініко-лабораторного погіршення, отримані дані свідчать, що зафіксована негативна динаміка з високою ймовірністю була зумовлена інтенсивною імунною запальною відповіддю організму на масивний бактеріоліз грам-негативного збудника з вивільненням ендотоксинів.

У представленому клінічному випадку погіршення стану пацієнта після введення навантажувальної дози антибактеріального препарату нагадує механізм, подібний до реакції Яріша-Герксгеймера або ендотоксин-опосередкованого погіршення при лікуванні грам-негативних інфекцій [2].

Такі зміни свідчать про масивну стимуляцію гранулопоезу, що характерно для цитокін-опосередкованої активації кісткового мозку. Інтенсивне руйнування грам-негативних бактерій супроводжується масивним вивільненням ЛПС, що є потужними лігандами для TLR4-рецепторів макрофагів і моноцитів [3]. Активація цього сигнального шляху запускає гострий «цитокіновий каскад» із викидом $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 – ключових медіаторів SIRS [4, 5].

У пацієнтів із тяжкими вогнепальними пораненнями головного мозку, ускладнених тяжкою

пневмонією така раптова системна запальна реакція може перевищувати можливості компенсаторних механізмів, особливо на тлі вже наявного ушкодження тканин, гіпоксії та порушень мікроциркуляції. Це призводить до розвитку запальної дисрегуляції, що клінічно проявляється погіршенням загального стану, наростанням дихальної недостатності та ризиком поліорганної дисфункції.

ВИСНОВОК

Введення навантажувальної дози бактерицидного антибіотика у нейрохірургічного пацієнта з тяжким вогнепальним пораненням головного мозку та супутньою тяжкою інфекцією може супроводжуватися раповим клінічним погіршенням, зумовленим інтенсивною системною запальною відповіддю. Клініко-лабораторні дані у представленому випадку свідчили про розвиток вираженої SIRS, зокрема лейкоїдної реакції нейтрофільного типу та реактивного тромбоцитозу, що, ймовірно, було наслідком антибіотик-індукованого масивного вивільнення ендотоксину грамнегативних бактерій.

Представлений клінічний випадок демонструє важливість інтерпретації раннього погіршення стану пацієнта після ескалації антибактеріальної терапії не лише як прогресування інфекційного процесу, а і як можливого прояву ендотоксинопосередкованої відповіді, подібної до реакції Яріша-Геркстеймера.

Практичне значення цього клінічного спостереження полягає у необхідності індивідуалізованого

підходу до застосування навантажувальних доз антибіотиків у критично хворих пацієнтів, а також у важливості ретельного клінічного та лабораторного моніторингу в ранній період після їх введення. Врахування такого механізму погіршення може сприяти більш точній клінічній інтерпретації стану пацієнта та оптимізації терапевтичної тактики в умовах інтенсивної терапії.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Всі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінської декларації 1964 р. з поправками та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена комісією з питань біомедицинської етики ДДМУ (протокол № 3 від 16.11.2022 р.) / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 06.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 11.02.2026

Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2026

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2026

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Prins JM, van Deventer SJ, Kuijper EJ, Speelman P. Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(6):1211–1218. doi:10.1128/AAC.38.6.1211.
- [2] Lepper PM, Held TK, Schneider EM, Bölke E, Gerlach H, Trautmann M. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med*. 2002;28(7):824–833. doi:10.1007/s00134-002-1330-6.
- [3] Maskin B, Fontán PA, Spinedi EG, Gammella D, Badolati A. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia. *Crit Care Med*. 2002;30(2):349–354. doi:10.1097/00003246-200202000-00014.
- [4] Horn DL, Opal SM, Lomastro E. Antibiotics, cytokines, and endotoxin: a complex and evolving relationship in gram-negative sepsis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1996;101:9–13.
- [5] Hurley JC. Antibiotic-induced release of endotoxin: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):840–854. doi:10.1093/clinids/15.5.840.

BYSHEK M.YU., DANYLIUK D.R.

ANTIBIOTIC-INDUCED ENDOTOXIN RELEASE IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH A GUNSHOT BRAIN INJURY

Introduction. Effective antibiotic therapy in critically ill patients often involves the use of loading doses to rapidly achieve bactericidal drug concentrations. However, in some patients this approach may lead to rapid clinical deterioration due to massive endotoxin release, activation of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), hemodynamic disturbances, and the risk of multiple organ dysfunction.

Case description. After escalation of antibiotic therapy with high-dose ceftazidime–avibactam in combination with inhaled colistin, marked clinical deterioration was observed within the first 24–72 hours. The patient developed febrile fever, progression of respiratory failure, and worsening pulmonary infiltrative changes. Laboratory findings revealed a pronounced neutrophilic leukemoid reaction with a left shift of the leukocyte formula and excessive reactive thrombocytosis. The clear temporal association between initiation of intensive bactericidal therapy and clinical deterioration, in the absence of pathogen resistance, suggested antibiotic-induced endotoxin release.

Conclusions. A loading dose of bactericidal antibiotics in critically ill patients may induce an excessive endotoxin-mediated inflammatory response. This case highlights the importance of an individualized approach to high-dose antibiotic therapy and careful monitoring of early clinical and laboratory changes.

Key words: antibiotic loading dose, antibiotic-induced bacteriolysis, SIRS, endotoxemia.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

БИШЕК МАРИНА – участь у веденні клінічного випадку, збір,

систематизація та аналіз клінічних даних, підготовка первинного варіанту рукопису;

ДАНИЛЮК ДМИТРО – науковий керівник, клінічний супровід пацієнта, науково-консультативна підтримка, критичне рецензування змісту рукопису та його редагування, фінальне затвердження версії до публікації.