

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной  
химиотерапии

Научно-исследовательский  
институт антимикробной  
химиотерапии  
Смоленской государственной  
медицинской академии

**Учредитель:**

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

**Издатель:**

Издательский дом «РМ-Вести»

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
30.09.1999 г. (№ 019273)  
Тираж 5000 экз.

**Подписные индексы:**

**38290** – для индивидуальных  
подписчиков

**38041** – для предприятий и  
организаций (по объединенному  
каталогу "Подписка-2000", том I)

**КМ 1003** – для индивидуальных  
подписчиков

**КМ 1004** – для предприятий и  
организаций (по Российскому  
медицинскому каталогу)

**Адрес для корреспонденции:**

125284, г. Москва, а/я 74,  
редакция журнала  
"Клиническая микробиология  
и антимикробная химиотерапия"  
Тел./факс: (095)263-5372.

**Адрес электронной почты:**

smac@cliph.keytown.com

Электронная версия журнала  
находится в Интернет  
на веб-сайтах

<http://www.ipcom.ru/~rmvesti>

<http://www.microbiology.ru/smac>

Присланные в редакцию статьи  
рецензируются

Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несут  
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал  
обязательна

## Содержание

### Болезни и возбудители

К.К. Шмитт, К.С. Мейсик, А.Д. О'Бразн – Бактериальные токсины:  
друзья или враги? .....4

Р.С. Козлов – Нозокомиальные инфекции:  
эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль .....16

### Антимикробные препараты

А.И. Синопальников, Ю.А. Первов, М.Б. Богданов, А.Л. Раков –  
Пилотное исследование длительной профилактики  
азитромицином острых бактериальных инфекций  
дыхательных путей у военнослужащих .....31

Дж. Д. Вильямс – Жизненно важные антимикробные препараты,  
рекомендуемые ВОЗ .....37

К. Карбон, М.Д. Пул – Значение новых макролидов при лечении  
внебольничных инфекций дыхательных путей:  
обзор экспериментальных и клинических данных .....47

Комментарий редакции к статье К. Карбона, М.Д. Пула .....59

### Лабораторная диагностика

И.С. Тартаковский – Современные подходы к диагностике  
атипичных пневмоний .....60

### Методические рекомендации для клиницистов

Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита  
и пиелонефрита у взрослых .....69

Антибактериальная терапия пневмонии у детей .....77

### Методические рекомендации для микробиологов

Выделение, идентификация и определение чувствительности  
к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* .....88

### Информация

Единые требования к рукописям, представляемым  
в биомедицинские журналы: правила для авторов .....99

Международная конференция МАКМАХ/ASM/ESCMID/APUA  
"Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века" ...110

Новый сайт КМАХ .....114

**Главный редактор:**  
Синопальников А.И.

**Исполнительный директор:**  
Пискунов Г.Г.

**Редакторы:**  
Зубков М.Н. Москва  
Козлов Р.С. Смоленск  
Лобзин Ю.В. С.-Петербург  
Руднов В.А. Екатеринбург  
Сидоренко С.В. Москва  
Страчунский Л.С. Смоленск  
Фирсов А.А. Москва

**Ответственный секретарь:** Дехнич А.В.

**Редакционная коллегия:**  
Богомильский М.Р. Москва  
Евстропов А.Н. Новосибирск  
Илькович М.М. С.-Петербург  
Каганов Б.С. Москва  
Катосова Л.К. Москва  
Малеев В.В. Москва  
Падейская Е.Н. Москва  
Рокицкий М.Р. Казань  
Самсыгина Г.А. Москва  
Скрипченко Н.В. С.-Петербург  
Тартаковский И.С. Москва  
Тец В.В. С.-Петербург  
Шляпников С.А. С.-Петербург

**Международный редакционный совет:**  
Акар Ж. Париж, Франция  
Берган Т. Осло, Норвегия  
Бенниш М. Бостон, США  
Березняков И. Харьков, Украина  
Вильямс Д. Лондон, Великобритания  
Гриневич В. Варшава, Польша  
Гарау Д. Барселона, Испания  
Дзюблик А. Киев, Украина  
Леви С. Бостон, США  
Лернер С. Детройт, США  
Лоде Х. Берлин, Германия  
Миттермайер Х. Линц, Австрия  
Набер К. Мюнхен, Германия  
Норд К. Гудинге, Швеция  
Рубинштейн Э. Тель-Авив, Израиль  
Семенов В. Витебск, Белоруссия

**Редактор номера:** Ляшенко Н.И.

**Editor-in-Chief:**  
Sinopalnikov A.I.

**Production Manager:**  
Piskunov G.G.

**Editors:**  
Zubkov M.N. Moscow  
Kozlov R.S. Smolensk  
Lobzin J.V. S.-Petersburg  
Rudnov V.A. Ekaterinburg  
Sidorenko S.V. Moscow  
Stratchounski L.S. Smolensk  
Firsov A.A. Moscow

**Editorial Manager** Dekhnitch A.V.

**Editorial Board:**  
Bogomilski M.R. Moscow  
Evstropov A.N. Novosibirsk  
Ilkovitch M.M. S.-Petersburg  
Kaganov B.S. Moscow  
Katosova L.K. Moscow  
Maleev V.V. Moscow  
Padejskaja E.N. Moscow  
Rokitcki M.R. Kazan  
Samsigina G.A. Moscow  
Skriptchenko N.V. S.-Petersburg  
Tartakovski I.S. Moscow  
Tetz V.V. S.-Petersburg  
Shliapnikov S.A. S.-Petersburg

**International Editorial Council:**  
Acar J. Paris, France  
Bergan T. Oslo, Norway  
Bennish M. Boston, USA  
Bereznakov I. Charkov, Ukraine  
Williams J. London, UK  
Hryniewicz W. Warsaw, Poland  
Garau J. Barselona, Spain  
Dzublik A. Kiev, Ukraine  
Levy S. Boston, USA  
Lerner S. Detroit, USA  
Lode H. Berlin, Germany  
Mittermayer H. Linz, Austria  
Naber K. Munich, Germany  
Nord K. Hudinge, Sweden  
Rubinstein E. Tel-Aviv, Israel  
Semenov V. Vitebsk, Byelorussia

**Editor of Issue** Ljashenko N.I.

Interregional Association  
for Clinical Microbiology  
and Antimicrobial Chemotherapy

Institute of Antimicrobial  
Chemotherapy of Smolensk State  
Medical Academy

**Publisher:**  
"Russian Medical News"

Journal is registered by  
Russian Committee  
on Press and Mass Media  
30 September 1999 (No 019273)  
Print run 5,000

**Corresponding Address:**  
Journal "Clinical Microbiology  
and Antimicrobial Chemotherapy",  
125284, Moscow, Russia, PO Box 74  
Tel./Fax: +7 095 946-0716  
Email: cmac@cliph.keytown.com

**Internet address:**  
<http://www.ipcom.ru/~rmvesti>  
<http://www.microbiology.ru/cmac>

The publisher and the Interregional  
Association for Clinical Microbiology  
and Antimicrobial Chemotherapy  
disclaim any responsibility  
for reliability of advertisements

Submitted materials are peer reviewed

All rights reserved

Proper citation is required

## Contents

---

### Diseases and Pathogens

- C.K. Schmitt, K.C. Meysick, A.D. O'Brien – Bacterial Toxins:  
Friends or Foes? .....4
- R.S. Kozlov – Nosocomial Infections: Epydemiology, Pathogenesis,  
Prevention and Control .....16

### Antimicrobials

- A.I. Synopalnikov, J.A. Pervov, M.B. Bogdanov, L.A. Rakov – Pilot Study  
of Long-term Azithromycin Prophylaxis of Acute Bacterial Infections  
of Respiratory Tract in Military Persons .....31
- J.D. Williams – The WHO Model List of Essential Drugs .....37
- C. Carbon, M.D. Poole – The Role of Newer Macrolides in the Treatment  
of Community-Acquired Respiratory Tract Infections.  
A Review of Experimental and Clinical Data .....47
- Editorial comments to the Article of C. Carbon and M.D. Poole .....59

### Laboratory Diagnostics

- I.S. Tartakovski – Modern Approaches to Diagnosis  
of Atypical Pneumonia .....60

### Guideline for Clinicians

- Antibacterial Therapy of Acute Uncomplicated Cystitis  
and Pyelonephritis in Adults .....69
- Antibacterial Therapy of Pneumonia in Children .....77

### Guideline for Microbiologists

- Isolation, Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing  
of *Streptococcus pneumoniae* .....88

### Information

- Instructions for Authors: Uniform Requirements for Manuscripts  
Submitted to Biomedical Journals .....99
- Conference of IACMAC .....110
- New Internet Address of CMAC .....114

УДК 579.222

## Бактериальные токсины: друзья или враги?

Клер К. Шмитт, Карен С. Мейсик, Алисон Д. О'Браэн  
Объединенный университет медицинских наук, Бетесда, Мэриленд, США

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции журнала  
«Emerging Infectious Diseases» 1999; 5(2): 224-33

Многие бактерии выделяют токсины, являющиеся основными факторами вирулентности. Мы остановимся на семи бактериальных токсинах, продуцируемых хорошо известными патогенными микроорганизмами. Эти токсины отличаются различными механизмами действия в макроорганизме и включают:  $\beta$ -токсин *Staphylococcus aureus*, шигеллезный токсин, цитотоксический некротизирующий фактор первого типа, термостабильный токсин кишечной палочки *Escherichia coli* ботулотоксин, столбнячный нейротоксин и токсин *S. aureus*, вызывающий ток-

сический шок. В данной статье будут обсуждены структура и синтез, механизм действия и вклад токсинов в вирулентность, а также роль некоторых из них в передаче сигналов в эукариотических клетках и полезное использование токсинов и анатоксинов (токсоидов). Авторы стремились показать важность изучения бактериальных токсинов как для фундаментальной, так и для прикладной науки.

**Ключевые слова:** токсины, токсоиды, суперантигены, бактерии, инфекции.

### Bacterial Toxins: Friends or Foes?

Clare K. Schmitt, Karen C. Meysick, Alison D. O'Brien

Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland, USA  
Translated and reprinted with permission from *Emerging Infectious Diseases* 1999;5(2):224-33

Many emerging and reemerging bacterial pathogens synthesize toxins that serve as primary virulence factors. We highlight seven bacterial toxins produced by well-established or newly emergent pathogenic microbes. These toxins, which affect eukaryotic cells by a variety of means, include *Staphylococcus aureus*  $\beta$ -toxin, Shiga toxin, cytotoxic necrotizing factor type 1, *Escherichia coli* heat-stable toxin, botulinum and tetanus neurotoxins, and *S. aureus* toxic-shock syndrome toxin. For each, we

discuss the information available on its synthesis and structure, mode of action, and contribution to virulence. We also review the role certain toxins have played in unraveling signal pathways in eukaryotic cells and summarize the beneficial uses of toxins and toxoids. Our intent is to illustrate the importance of the analysis of bacterial toxins to both basic and applied sciences.

**Key words:** toxins, toxoids, superantigens, bacteria, infections.

### Введение

С тех пор, как Ру (Roux) и Йерсен (Yersin) выделили в 1888 г. дифтерийный токсин [1], микробные токсины были признаны основными факторами вирулентности различных патогенных бактерий. Бактериальные токсины были определены как раство-

Контактный адрес:  
Alison D. O'Brien,  
Uniformed Services University of the Health Sciences,  
Department of Microbiology and Immunology,  
4301 Jones Bridge Road, Bethesda, MD 20814, USA  
Fax: 301-295-3773; e-mail: aobrien@mxh.usuhs.mil

римые вещества, которые изменяют нормальный метаболизм клеток хозяина и оказывают тем самым вредное влияние на макроорганизм [2].

Действительно, основные симптомы заболеваний, вызываемых *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия), *Bordetella pertussis* (коклюш), *Vibrio cholerae* (холера), *Bacillus anthracis* (сибирская язва), *Clostridium botulinum* (ботулизм), *Clostridium tetani* (столбняк) и энтерогеморрагической *Escherichia coli* (кровавая диарея и гемолитико-уремический синдром), являются результатом действия токсинов, продуцируемых перечисленными микроорганизмами. Знания о ведущей роли токсинов в возникновении симптомов этих и ряда других заболеваний позволили использовать инактивированные токсины (токсоиды) в качестве вакцин, что внесло большой вклад в сохранение и укрепление здоровья общества.

В данной статье приводится обзор различных бактериальных токсинов, разделенных в соответствии с механизмом их действия на следующие группы (см. таблицу):

- повреждающие клеточные мембраны;
- ингибирующие белковый синтез;
- активирующие пути метаболизма, контролируемые вторичными мессенджерами;
- ингибирующие высвобождение нейромедиаторов;
- активирующие иммунный ответ макроорганизма.

Подробно обсуждаются токсины, которые продуцируются как хорошо изученными (Stx-токсин энтерогеморрагической *E. coli*), так и недавно привлечшими всеобщее внимание ( $\alpha$ -токсин полирезистентного *S. aureus*) микроорганизмами: шигеллезный токсин (Stx-токсин), цитотоксический некротизирующий фактор первого типа (CNF1), термостабильный токсин кишечной палочки (ST), ботулотоксин, столбнячный нейротоксин и токсин *S. aureus*, вызывающий токсический шок (TSST). Кроме того, на примере выбранных веществ можно получить представление о различной структуре и механизмах действия токсинов (ST, CNF1, нейротоксины и TSST).

### Где тонко, там и рвется

Многие бактериальные экзотоксины (гиалуронидазы, коллагеназы и фосфолипазы) способны повреждать экстрацеллюлярные структуры или плазматическую мембрану эукариотических клеток с помощью ферментативного гидролиза или в результате формирования пор. Эти повреждения могут вызвать не только прямой лизис клеток, но также способствовать распространению бактерий в ма-

кроорганизме. Яркими представителями этой группы являются:  $\alpha$ -токсин *Clostridium perfringens*, который действует подобно фосфолипазе C, стрептокиназа *Streptococcus pyogenes*, гидролизующая плазминоген (профибринолизин) до плазмина (фибринолизин) и растворяющая тромбы, и клостридиальные коллагеназы [3–5].

Порообразующие токсины в соответствии со своим названием формируют трансмембранные поры и нарушают селективный вход и выход ионов через плазматическую мембрану. Эта группа токсинов включает RTX-токсины грамотрицательных бактерий, стрептолизин O, выделяемый *S. pyogenes*, и  $\alpha$ -токсин *S. aureus*.

$\alpha$ -Токсин *S. aureus* может рассматриваться в качестве прототипа олигомеризующих порообразующих цитотоксинов. Ген, кодирующий  $\alpha$ -токсин, находится в виде единичной копии в хромосоме большинства патогенных штаммов *S. aureus*, и его экспрессия регулируется внешними факторами на уровне транскрипции дополнительным геном-регулятором (*agr*) [6,7]. Токсин синтезируется в виде молекулы-предшественника, состоящей из 319 аминокислот и имеющей на N-конце сигнальную последовательность из 26 аминокислотных остатков. Выделяемый готовый токсин (протомер) представляет собой гидрофильную молекулу молекулярной массой около 33 кДа, в которой отсутствуют остатки цистеина [6–8].

В настоящее время изучена кристаллографическая структура завершённой поры, образованной  $\alpha$ -токсином [9]. На поверхности плазматической мембраны 7 протомеров токсина образуют грибовидный гептамер (232 кДа), содержащий 3 различных домена (рис. 1А) [9, 10]. Домены, формирующие "шляпку" и "край", расположены на внешней поверхности плазматической мембраны, а домен "ножки" служит трансмембранным каналом.

$\alpha$ -Токсин обладает цитолитическими свойствами в отношении различных типов клеток, включая моноциты, лимфоциты, эритроциты, тромбоциты и эндотелиоциты человека. Различают три последовательные стадии повреждения клеточной мембраны под действием  $\alpha$ -токсина. Протомеры токсина сначала связываются с мембраной клетки-мишени при помощи неустановленных рецепторов или неспецифически абсорбируются фосфотидилхолином или холестерином, входящими в состав билипидного слоя мембраны [6, 8]. Во-вторых, связанные с мембраной протомеры олигомеризуются в нелитический гептамерный комплекс. И в заключение, гептамер претерпевает ряд конформационных изменений, конечным результатом которых является формирование "ножки", которая проникает

### Характеристика бактериальных токсинов\*

Микроорганизм	Токсин	Механизм действия	Мишень	Заболевание	Роль в развитии инфекции
1	2	3	4	5	6
<b>Повреждающие мембраны</b>					
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Аэролизин	Образование пор	Гликофорин	Диарея	(+)
<i>Clostridium perfringens</i>	О-перфринголизин	«	Холестерин	Газовая гангрена**	?
<i>Escherichia coli</i>	Гемолизин***	«	Плазматическая мембрана	ИМВП	(+)
<i>Listeria monocytogenes</i>	О-листериолизин	«	Холестерин	Пищевые системные инфекции, менингит	(+)
<i>Staphylococcus aureus</i>	α-Токсин	«	Плазматическая мембрана	Абсцессы**	(+)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Пневмолизин	«	Холестерин	Пневмония**	(+)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	О-стрептолизин	«	«	Тонзиллофарингит, скарлатина**	?
<b>Ингибиторы синтеза белков</b>					
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерийный токсин	АДФ-рибозил-трансфераза	Фактор элонгации 2	Дифтерия	+
<i>E. coli</i> , <i>Shigella dysenteriae</i>	Токсин Шига	N-гликозидаза	28S рРНК		Геморрагический колит, ГУС*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Экзотоксин А	АДФ-рибозил-трансфераза	Фактор элонгации 2	Пневмония**	(+)
<b>Активаторы вторичных мессенджеров</b>					
<i>E. coli</i>	CNF	Деамидаза	Rho G-белки	ИМВП	?
	LT	АДФ-рибозил-трансфераза	G-белки	Диарея	+
	ST***	Стимулирует гуанилатциклазу	Рецептор гуанилатциклазы	«	+
	CLTD***	Блокирует G2	Неизвестно	«	(+)
	EAST	Подобен ST (?)	«	«	?
<i>Bacillus anthracis</i>	Отечный фактор	Аденилатциклаза	АТФ	Сибирская язва	+
<i>Bordetella pertussis</i>	Дермонекротический токсин	Деамидаза	Rho G-белки	Ринит	(+)
	Коклюшный токсин	АДФ-рибозил-трансфераза	G-белки	Коклюш	+
<i>Clostridium botulinum</i>	Токсин С2	«	Мономерный G-актин	Ботулизм	?
	Токсин С3	«	Rho G-белок	Ботулизм	?
<i>Clostridium difficile</i>	Токсин А	Гликозил-трансфераза	Rho G-белки	Диарея/псевдомембранозный колит	(+)
	Токсин В	«	«	«	?
<i>Vibrio cholerae</i>	Холерный токсин	АДФ-рибозил-трансфераза	G-белки	Холера	+
<b>Активаторы иммунного ответа</b>					
<i>S. aureus</i>	Энтеротоксины	Суперантиген	Рецептор Т-клеток и HLA II	Пищевые интоксикации**	+
	Эксфолиатины	Суперантиген (и сериновая протеаза?)	«	Синдром “ошпаренной” кожи**	+

1	2	3	4	5	6
	Токсин синдрома токсического шока	Суперантиген	«	Синдром токсического шока**	+
<i>S. pyogenes</i>	Пирогенные экзотоксины	Суперантигены	Рецептор Т-клеток и МНС II	Скарлатина/ синдром токсического шока**	+
<b>Протеазы</b>					
<i>B. anthracis</i>	Летальный фактор	Металлопротеаза	MARKK1/MARKK2	Сибирская язва	+
<i>C. botulinum</i>	Нейротоксины А-Г	Zn-металло-протеаза	VAMP/синаптобrevин, SNAP-25, синтаксин	Ботулизм	+
<i>Clostridium tetanus</i>	Столбнячный токсин	Zn-металло-протеаза	VAMP/синаптобrevин	Столбняк	+

\* Аббревиатуры: CNF – цитотоксический некротизирующий фактор; LT – термолабильный токсин; ST – термостабильный токсин; CLTD – цитолетальный разрыхляющий токсин; EAST – термостабильный токсин энтероагрегативной *E. coli*; МНС II – главный комплекс гистосовместимости класса II; MARKK – митогенактивируемая киназа протеинкиназа; VAMP – везикулоассоциированный мембранный белок; SNAP-25 – синаптосомальноассоциированный белок; ИМВП – инфекции мочевыводящих путей; ГУС – гемолитико-уремический синдром.

\*\* Другие заболевания также связаны с данным микроорганизмом.

\*\*\* Токсин продуцируют также бактерии других родов.

+ – имеются доказанные причинно-следственные взаимоотношения между токсином и заболеванием.

(+) – роль данных токсинов в патогенезе показана на животных моделях или на клеточной культуре.

? – роль данных токсинов в патогенезе неизвестна.

сквозь цитоплазматическую мембрану [9, 10]. Через образовавшуюся пору происходит вход и выход небольших молекул и ионов, что ведет к набуханию и гибели клеток, имеющих ядро, и осмотическому лизису эритроцитов.

Кроме того, отмечено, что при образовании пор запускаются вторичные процессы, которые также могут обуславливать развитие патологических последствий. Эти процессы включают активацию эндонуклеаз, увеличение экзоцитоза тромбоцитов, высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, а также выделение эйкозаноидов [6, 8]. На примере нескольких экспериментальных моделей на животных было показано, что  $\alpha$ -токсин является фактором вирулентности *S. aureus* [6, 8], однако его точная роль в развитии стафилококковых заболеваний у человека остается неясной.

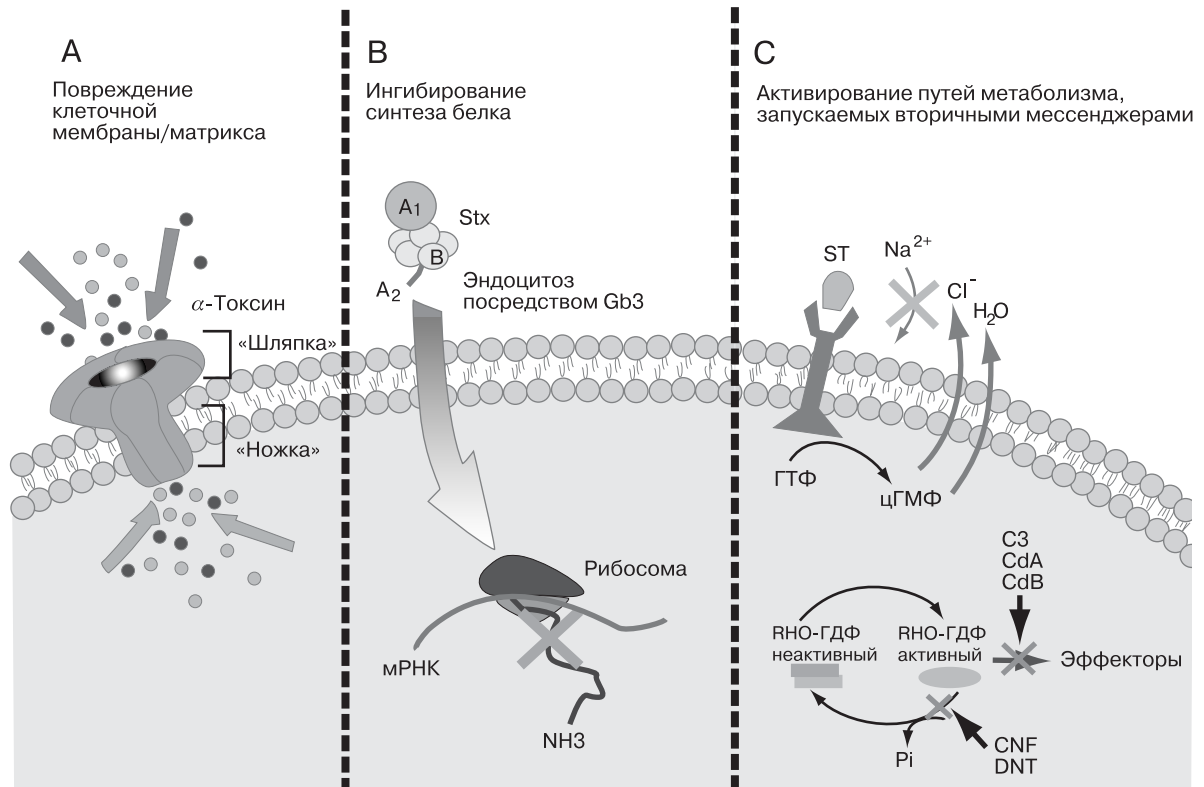
### Именем токсина, остановитесь

Бактериальные токсины, объединенные во второй класс, поражают клетки-мишени в результате подавления синтеза белков. Субстратами для этих токсинов являются фактор элонгации и рибосомальная РНК. Так, дифтерийный токсин и экзотоксин А *Pseudomonas* spp. вызывают АДФ-рибозилирование фактора элонгации 2 (EF2) [11, 12], нарушая синтез белка. *Shigella dysenteriae* серотипа 1 и некоторые другие клинически значимые бактерии, например Stx-продуцирующие *E. coli* (STEC), вырабатывают Stx-токсины (веротоксины). Stx-токсины инактиви-

руют рибосомальную РНК, нарушая ее взаимодействие с факторами элонгации [13, 14]. Подавление белкового синтеза данной группой токсинов приводит в конечном итоге к гибели клетки-мишени.

Stx-токсины являются мощными цитотоксинами и могут быть разделены на две группы, отличающиеся по антигенным свойствам и имеющие 50 – 60% гомологии: Stx/Stx1- и Stx2-токсины [15–17]. Stx-токсин *S. dysenteriae* серотипа 1 и Stx1-токсин *E. coli* отличаются только одной аминокислотой. Различные модификации Stx2-токсинов обнаружены у штаммов *E. coli*. Хотя Stx2-токсин рассматривается в качестве прототипа этой группы, были найдены различные модификации, отличающиеся по антигенным свойствам, степени родства к рецепторам и способности активироваться под действием интестинальной слизи. Некоторые из перечисленных свойств обусловлены различиями в одном-двух нуклеотидах кодирующих генов.

Ген *stx* у *S. dysenteriae* всегда расположен на хромосоме, тогда как гены, кодирующие Stx1 и Stx2, могут входить в состав бактериальной хромосомы или генетического материала лизогенных бактериофагов. Гены, определяющие А и В субъединицы Stx-токсинов (*stxA* и *stxB* соответственно), объединены в оперон. Оперон Stx/Stx1-токсинов (но не Stx2) содержит область, ответственную за регуляцию экспрессии Stx- и Stx1-токсинов, которая в свою очередь зависит от наличия ионов железа. На экспрессию Stx2-токсина не влияют ни наличие же-



**Рис. 1.** Механизм действия некоторых бактериальных токсинов. А – повреждение клеточных мембран под действием  $\alpha$ -токсина *S. aureus*. После связывания и олигомеризации «ножка» гептамера  $\alpha$ -токсина внедряется в пораженную клетку и нарушает вход и выход ионов. В – подавление белкового синтеза токсином Шига (Stx). Токсин, состоящий из ферментативно-активной (А) и пяти связывающих (В) субъединиц, проникает в клетку с помощью глоботриазил-церамидного (Gb3) рецептора. Субъединица А, действуя подобно N-гликозидазе, отщепляет адениновый остаток от 28S рРНК, что останавливает синтез белков. С – механизм действия бактериальных токсинов, активирующих вторичные мессенджеры. Связывание термостабильных энтеротоксинов (ST) с рецептором гуанилатциклазы приводит к увеличению образования циклического ГМФ (цГМФ), который отрицательно влияет на транспорт электролитов. Экзоэнзим С3 *C. botulinum* (С3) и токсины А и В *C. difficile* (CdA и CdB) вызывают соответственно рибозилирование или гликозилирование АДФ, что инактивирует Rho ГТФ-связывающие белки. Цитотоксический некротизирующий фактор (CNF) *E. coli* и дермонекротический токсин (DNT) *Bordetella* spp. активирует Rho за счет дезаминирования

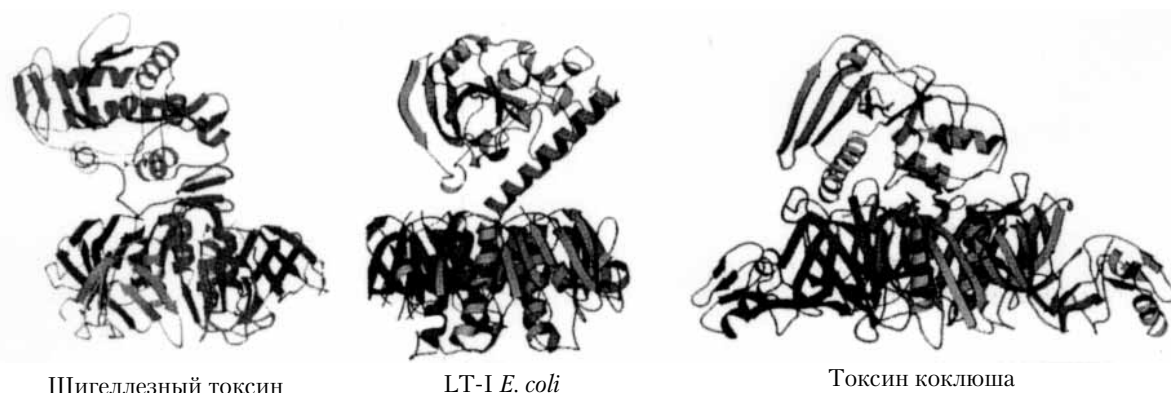
леза, ни другие внешние факторы. Однако кишечная слизь усиливает активность некоторых разновидностей Stx2-токсина [18]. Stx-токсины, которые имеют типичные лидерные последовательности на N-конце, не способны активно выделяться через стенку бактериальной клетки. Предполагается, что в данном случае токсин выходит во внешнюю среду при лизисе клетки.

Stx-токсины имеют типичную АВ-структуру, то есть ферментативно активная субъединица А нековалентно связана с субъединицей В, непосредственно взаимодействующей с мишенью. Уже хорошо изучена кристаллическая структура пентамера В в Stx1-токсине [19] и холеротоксина в Stx-токсине [20] (рис. 2). Подобная АВ-структура токсина характерна для термолабильного токсина *E. coli* [21], холерного токсина и токсина коклюша [22] (рис. 2).

Зрелые мономерные субъединицы А и В имеют молекулярную массу около 35 и 7,5 кДа соответственно, при этом холеротоксин содержит 5 молекул субъединицы В. Пентамер субъединицы В регулирует связывание холеротоксина с гликолипидными рецепторами на поверхности чувствительных эукариотических клеток. После связывания полипептид А расщепляется на ферментативно активную часть А<sub>1</sub> и часть А<sub>2</sub>, соединенные дисульфидной связью. А<sub>2</sub>-часть служит связующим звеном между фрагментом А<sub>1</sub> и пентамером В.

Субъединица А, обладающая ферментативной активностью, действует как N-гликозидаза, отщепляя единичный адениновый остаток от 28S рибосомальной РНК [13, 14]. Подобная депуринизация в конечном итоге подавляет синтез белка в пораженной клетке (рис. 1В). При этом к действию N-гли-





**Рис. 2.** Кристаллическая структура токсина Шига (*S. dysenteriae*) [20], термолабильного токсина I *E. coli* (LT-I) [21] и коклюшного токсина [22]

козидазы одинаково чувствительны рибосомы про- и эукариот [23].

STEC лишь недавно приобрела статус "проблемного" микроорганизма [24] после вспышки в 1983 г. геморрагического колита, вызванного употреблением гамбургеров, подвергнутых недостаточной термической обработке [25, 26]. STEC O157:H7 ежегодно вызывает в США около 20 тыс. случаев геморрагического колита [27], тысячу случаев гемолитико-уремического синдрома и 100 летальных исходов [27].

### Не стреляйте в мессенджер

Бактериальные токсины могут нарушать функции различных клеточных белков, не вызывая непосредственной гибели клеток. Активация или модификация вторичных мессенджеров под действием токсинов может обусловить значительные нарушения процессов передачи сигналов, имеющих критическое значение в поддержании разнообразных функций клеток. Чтобы продемонстрировать различия подобных токсинов, рассмотрим термостабильные энтеротоксины и токсин CNF типа 1 (CNF1).

### Цитотоксический некротизирующий фактор (CNF)

CNF типа 1 и 2 (CNF1/2), продуцируемый *E. coli*, принадлежит к группе бактериальных токсинов, модифицирующих Rho-подсемейство небольших ГТФ-связывающих белков, которые являются регуляторами актинового цитоскелета [28, 29]. Большинство токсинов этого семейства, включающего основные клостридиальные цитотоксины и С3-экзоэнзим *C. botulinum*, инактивируют Rho [29]. CNF1, CNF2 и дермонекротический токсин *Bordetella* spp. являются уникальными представителями своего семейства, так как обладают способно-

стью активировать Rho (рис. 1B) [29–32]. CNF1 сходен с CNF2 по аминокислотному составу на 99%, однако далее будет детально рассмотрен лишь CNF1 в связи с его ролью в развитии внекишечных инфекций, вызванных *E. coli*, особенно инфекций мочевыводящих путей.

Ген, кодирующий CNF1, локализован на хромосоме уропатогенных *E. coli* в составе так называемого "островка патогенности" [33, 34]. Токсин синтезируется в виде гидрофильного полипептида с молекулярной массой примерно 115 кДа, который сохраняется первое время в цитоплазме из-за отсутствия сигнальной последовательности [33]. Недавние исследования структуры и действия CNF1 показали, что токсин имеет два различных четко выраженных домена: связывающий и ферментативный [35]. N-концевая часть CNF1, включающая два потенциальных трансмембранных домена, содержит домен, ответственный за связывание с клеткой-мишенью. Эта часть молекулы сходна по аминокислотному составу с токсином *Pasteurella multocida* – мощным митогеном, который считают этиологическим фактором развития прогрессирующего атрофического ринита у свиней [33, 35]. С-концевая часть представляет собой ферментативный домен токсина. Он имеет участок длиной 100 аминокислотных остатков, гомологичный дермонекротическому токсину, который, возможно, является активным центром токсина [33, 35].

В эукариотических клетках, пораженных CNF1, развивается ряд характерных явлений: складчатость мембраны, фокальная адгезия и напряженные актиновые волокна, а также ДНК-репликация без клеточного деления – феномен, в результате которого образуются гигантские многоядерные клетки (рис. 3). Столь драматические изменения в клетках, подвергшихся воздействию CNF1, являются результатом способности токсина модифицировать

Rho [29, 30, 32]. Недавно установлено, что эта модификация заключается в дезаминировании остатка глутамина в позиции 63 с образованием глутаминовой кислоты. Подобное изменение аминокислоты вызывает образование доминирующего активного Rho белка, не способного гидролизовать ГТФ [30, 32]. *In vivo* CNF1 вызывает некроз кожи у кроликов после внутрикожной инъекции и персистирующее воспаление у мышей [36]. Эпидемиологические данные подтверждают значение CNF1 как фактора вирулентности при внекишечных инфекциях у человека, однако прямые доказательства роли токсина в развитии данных заболеваний еще предстоит доказать [29, 37].

### Термостабильный токсин (ST)

Описано два семейства термостабильных токсинов (ST), являющихся причиной диареи: STa (или STI) и STb (или STII). STa-токсины продуцируются самыми разнообразными бактериями, вызывающими заболевания желудочно-кишечного тракта: энтеротоксигенными *E. coli* (EТЕС), *V. cholerae*,

*Vibrio mimicus*, *Yersinia enterocolitica*, *Citrobacter freundii* и *Klebsiella* spp.

Патогенные для человека штаммы EТЕС могут продуцировать или STa, или термолабильный токсин I, или оба токсина. STa-токсины различных штаммов EТЕС являются родственными, но отличными друг от друга токсинами [38]. STb вырабатываются штаммами, выделяемыми у человека, в то время как STr преимущественно обнаруживаются у штаммов, полученных от свиней.

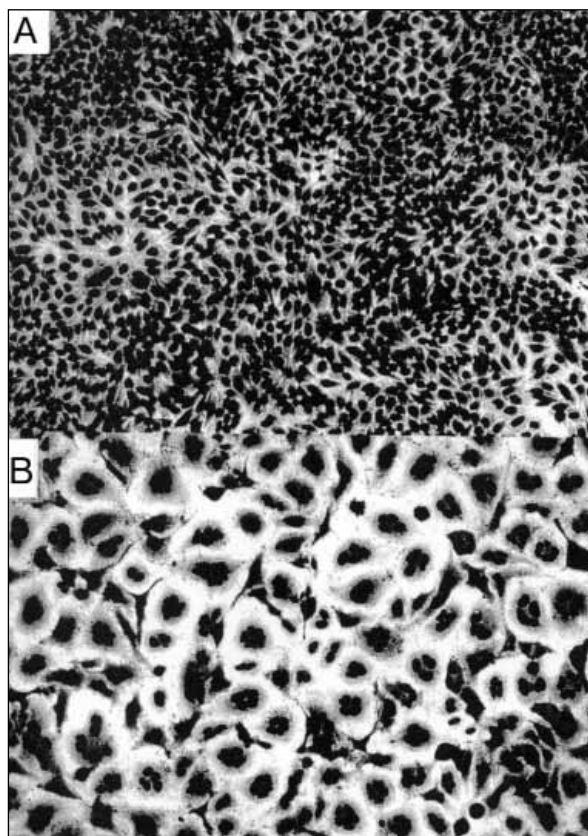
Гены, кодирующие STa (*estA*) у EТЕС, входят в состав мобильного генетического элемента. Они обнаружены во множестве репликонов [39, 40]. STa транслируется в виде молекулы-прекурсора, состоящей из 72 остатков аминокислот, которая после двукратного расщепления в процессе "созревания" выделяется во внешнюю среду.

Зрелые ST – небольшие пептиды, содержащие от 19 до 53 аминокислотных остатков. STb и STr содержат 19 и 18 аминокислотных остатков соответственно. Токсины, относящиеся к семейству STa, имеют на С-конце последовательность протяженностью 13 аминокислотных остатков, определяющую токсичность и термостабильность токсина. Шесть остатков цистеина, связанных между собой тремя дисульфидными "мостиками", в составе данного домена обуславливают токсичность этой молекулы.

Связывание STa со специфичным клеточным рецептором приводит к активации мембраноассоциированной гуанилатциклазы, которая в свою очередь превращает внутриклеточный ГМФ в циклический ГМФ (рис. 1С) [41]. Такое увеличение концентрации цГМФ нарушает транспорт электролитов в кишечнике: подавляется абсорбция ионов натрия и повышается секреция ионов хлора. Изменения ионных потоков приводят к развитию секреторной диареи, характерной для инфекций, вызванных EТЕС. EТЕС вызывают диарею путешественников и являются основным этиологическим фактором диареи у детей во всем мире.

### Мощь некоторых токсинов

Нейротоксины *C. botulinum* (BoNT серотипов А–G) и *C. tetani* (TeNT) формируют другую категорию бактериальных токсинов на основании сходства структуры, ферментативной активности и мишеней – клеток нервной системы. Токсины BoNT наиболее часто связаны с ботулизмом у новорожденных и пищевым ботулизмом и существуют в природе в виде больших комплексов, включающих нейротоксин и один или несколько белков, которые, как полагают, обеспечивают защиту и стабильность молекулы токсина в желудочно-кишечном тракте [42,



**Рис. 3.** Эффект действия цитотоксического некротизирующего фактора 1 типа (CNF1) на эукариотические клетки: А – Нер-2 клетки, В – Нер-2 клетки, обработанные CNF1

43]. TeNT, синтезируемый в ранах вегетативными формами *C. tetani*, не формирует комплексов с белками [42, 43].

Гены, кодирующие BoNT и TeNT, локализованы на плаزمиде (TeNT, BoNT/A, G и, возможно, B) или в составе бактериофагов (BoNT/C, D, E, F). Нейротоксины синтезируются в виде неактивных полипептидов с молекулярной массой до 150 кДа [44]. Они высвобождаются при лизисе бактериальной клетки и активируются путем протеолитического расщепления незащищенной петли полипептида [45]. Каждая активная молекула нейротоксина состоит из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепочек, соединенных единичной бисульфидной связью [42, 45]. Тяжелая цепочка BoNT и TeNT содержит два домена: участок, ответственный за транслокацию токсина в N-концевой части, и область на C-конце, регулирующую связывание токсина с клеткой [45, 46]. Легкие цепочки BoNT и TeNT содержат цинксвязывающие последовательности, необходимые для осуществления протеазной активности токсина, зависящей от ионов цинка [45, 46].

Клеточными мишенями BoNT и TeNT является группа белков, необходимых для стыковки и соединения синаптических пузырьков с пресинаптическими плазматическими мембранами с последующим высвобождением нейромедиаторов. BoNT связываются с рецепторами на пресинаптической мембране моторных нейронов периферической нервной системы. Протеолиз белков-мишеней в этих нейронах ингибирует высвобождение ацетилхолина, препятствуя таким образом мышечным сокращениям [47, 48]. BoNT/B, D, F и G разрушают везикулоассоциированный мембранный протеин и синаптобревин; BoNT/A и E поражают синаптосомаальноассоциированный белок SNAP-25; BoNT/C гидролизует синтаксин и SNAP-25 [42, 45, 46].

TeNT воздействует на центральную нервную систему, поражая два вида нейронов. Он первоначально связывается с рецепторами пресинаптической мембраны моторных нейронов, но затем с помощью обратного везикулярного транспорта перемещается в спинной мозг, где может внедриться в тормозные и вставочные нейроны [45, 47]. Расщепление везикулоассоциированного мембранного протеина и синаптобревина в этих нейронах приводит к высвобождению глицина и гамма-аминомасляной кислоты, которые в свою очередь вызывают мышечные сокращения (контрактуры) [47, 48]. Различия в клинических проявлениях интоксикации BoNT и TeNT (пониженный тонус мышц и спастический паралич соответственно) являются прямым следствием воздействия данных токсинов на раз-

личные нейроны и блокирования различных нейротрансмиттеров [45–47].

### **Бактериальные суперантигены: слишком много хорошего**

Некоторые бактериальные токсины действуют непосредственно на Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки иммунной системы. При нарушении функций этих клеток, вызванном токсином, развиваются заболевания. Одна из больших групп этой категории токсинов – пирогенные токсины, обладающие свойствами суперантигенов (PTSAg). Их отличительная особенность – мощное стимулирующее действие на клетки иммунной системы, пирогенность и усиление эндотоксического шока [49–51]. Эти термостабильные токсины с молекулярной массой от 22 до 30 кДа включают стафилококковые энтеротоксины серотипов А–Е, G и H, пирогенные экзотоксины стрептококков группы А (серотипы А–С и F), суперантиген стрептококков группы А и стафилококковый TSST-1.

Все токсины, относящиеся к PTSAg, имеют сходную биологическую активность, при этом среди членов данного семейства выделяется TSST-1, имеющий менее 30% гомологии по аминокислотному составу с другими токсинами данного семейства [52–54]. Ген, кодирующий TSST-1, локализован на хромосоме и в то же время у штаммов *S. aureus* ген *tsf* входит в состав различных мобильных генетических элементов [49, 52, 55]. Токсин синтезируется в виде молекулы-предшественника, состоящей из 234 аминокислотных остатков, причем первые 40 остатков являются сигнальной последовательностью, которая отщепляется в процессе образования зрелого токсина массой 22 кДа [49].

Экспрессия TSST-1 зависит от концентрации кислорода, температуры, pH и уровня глюкозы и регулируется *agr* локусом *S. aureus* [49, 51]. По данным кристаллографического анализа, TSST-1 так же, как и ряд других токсинов, относящихся к PTSAg, состоит из двух различных доменов, но в отличие от других членов семейства TSST-1 не нуждается в ионах цинка в качестве ко-фактора [51–54]. Домен А TSST-1 (аминокислотные остатки 1–17 и 90–194) представляет собой  $\beta$ -захватывающую последовательность, а домен В состоит из пятицепочечной  $\beta$ -содержащей последовательности, которая формирует олигосахарид-/олигонуклеотидсвязывающую складку.

В целом мощное иммуностимулирующее свойство PSTAg является прямым результатом связывания токсина с различными участками снаружи от пептидсвязывающего участка молекул основного фактора гистосовместимости второго класса (рас-

положенных на поверхности антигенпрезентирующих клеток) и специфических  $V\beta$ -элементов на рецепторах Т-клеток. В частности, В-домен TSST-1 сначала связывается с  $\alpha$ -цепочкой молекул человеческого лейкоцитарного антигена DR1, в то время как А-домен специфически связывается с  $V\beta$ -элементами рецепторов Т-клеток [51–53, 56].

Связывание TSST-1 с  $V\beta$ -элементами рецепторов Т-клеток приводит к массивной пролиферации (до 20%) периферических Т-клеток – явление, которое радикально изменяет набор  $V\beta$  у Т-клеток [53, 56]. Т-клетки, образовавшиеся в результате пролиферации, могут существовать в состоянии анергии или подвергаться апоптозу [56]. Пролiferация Т-клеток сопровождается массивным высвобождением лимфоцитарных (интерлейкин [ИЛ]-2,  $\alpha$ -фактор некроза опухолей,  $\gamma$ -интерферон) и моноцитарных (ИЛ-1, ИЛ-6,  $\alpha$ -фактор некроза опухолей) цитокинов [51, 56]. Они вызывают гипотензию, высокую температуру тела и диффузную эритематозную сыпь, которые характерны для синдрома токсического шока. На протяжении длительного времени TSST-1 рассматривают как ключевую субстанцию в развитии синдрома стафилококкового токсического шока, однако в последние годы его стали связывать и с развитием синдрома Кавасаки – ведущей причины приобретенных пороков сердца у детей в США [50, 54].

### **Доктор Джекилл или мистер Хайд?**

Некоторые из сильных болезнетворных токсинов используют при изучении биологии клеток и в медицинских целях. Например, холерный токсин и родственный ему термоллабильный токсин *E. coli* так же, как и токсин *B. pertussis*, применялись при исследовании механизма активации аденилатциклазы и роли циклического АМФ как вторичного мессенджера эукариотических клеток [57–59]. Дериваты некоторых из этих токсинов, холерный токсин и термоллабильный токсин *E. coli* входят в состав вакцин [60, 61].

Активность некоторых мощных цитотоксинов использовалась в качестве потенциальной терапии ряда онкологических заболеваний. Токсины могут использоваться непосредственно для лечения или в качестве компонентов иммуноксенов [62–64]. Например, Stx-токсин связывается с гликолипидом CD77, который экспрессируется В-клетками некоторых В-клеточных лимфом [65, 66]. Это открытие послужило толчком к исследованиям, показавшим, что Stx-токсин может "очищать" костный мозг мышей (потенциально – и человеческий) от злокачественных CD77<sup>+</sup> В-клеток перед аутологичной пересадкой костного мозга [67]. Другие токсины, ин-

гибирующие белковый синтез, такие, как дифтерийный токсин, экзотоксин А у штаммов *Pseudomonas* spp. или токсин растительного происхождения рицин, часто используются в качестве цитотоксических компонентов иммуноксенов. Эти "волшебные пули", сочетающие в себе ферментативно активную часть молекулы токсина и моноклональные антитела (или рецептор), проходят клинические испытания для лечения больных с В-клеточными лимфомами, лейкоемией и при трансплантации костного мозга.

Мощный ботулинический нейротоксин типа А (BoNT/A) имеет несколько клинических показаний [46, 68]. Один из них – лечение мышечной гиперактивности. Микродозы инъекций очищенного токсина в определенные точки вызывают паралич мышцы-мишени и устраняют мышечный спазм. Терапию следует постоянно продолжать, так как действие токсина продолжается только несколько месяцев. Впервые BoNT/A был применен для лечения нарушений функции глазодвигательных мышц [69]. Эффективность BoNT/A показана также при многих других расстройствах, включая дистонию мышц шеи и гортани, писчий спазм, гемифасциальный спазм, тремор и тик [46, 68]. BoNT/A используется и в косметических целях для уменьшения глубоких морщин, вызванных контрактурой мышц лица [70].

Другой бактериальный токсин, используемый в медицине, – стрептокиназа некоторых патогенных штаммов стрептококков, которая является мощным активатором плазминогена. Протеолитическая активность стрептокиназы используется для восстановления проходимости тромбированных артерий при инфаркте миокарда [71, 72].

### **Вакцинировать не мешкая**

Вакцины, нацеленные на токсический компонент бактериальных патогенов, являются доказанным эффективным средством профилактики некоторых болезней. Большинство лицензированных токсидных вакцин сравнительно мало очищены, однако эффективны. Такие вакцины состоят из частично очищенных токсинов, полученных из супернатанта культуры бактерий, в частности *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *B. anthracis*. При изготовлении вакцин применяют формальдегид для устранения токсичности дифтерийного или столбнячного токсина; вакцина против сибирской язвы содержит защитный антиген и небольшое количество летального и отечного факторов. Опытные образцы вакцины против ботулизма состоят из 5 неочищенных ботулинических анатоксинов; препарат производится центрами по контролю и предупреждению заболе-

ваний (CDC, США) и распространяется среди исследователей, работающих с токсином или микроорганизмом. Бесклеточная вакцина против коклюша, имеющая в своем составе либо один анатоксин коклюша, либо еще несколько компонентов, обладает одинаковой эффективностью и значительно меньшей реактогенностью по сравнению с вакциной, содержащей цельные убитые клетки [73]. Данная вакцина была недавно разрешена для применения у новорожденных и детей старшего возраста.

На различных стадиях разработки (синтез, доклинические испытания, I, II и III фазы клинических испытаний) находятся новые антитоксические вакцины [74]. Будущее поколение вакцин, содержащих анатоксины, можно разделить на три категории: очищенные анатоксины, инактивируемые химическим или генетическим способом; живые ослабленные штаммы возбудителей, продуцирующие генетически измененный анатоксин; живой ослабленный несвязанный векторный штамм, например *V. cholerae* или *Salmonella* spp., продуцирующий необходимый анатоксин. Примеры каждого из этих подходов и достижения в разработке специфических анатоксинов описываются ежегодно в "Jordan Report" [74].

Антитоксины, полученные против анатоксинов дифтерии, столбняка и ботулизма, используются уже многие годы при лечении тяжелооболзлых. Исследуется возможность применения специфической антисыворотки против Stx-токсинов, выделяе-

мых *E. coli* O157:H7 и другими STEC, с целью предупреждения опасного для жизни осложнения – гемолитико-уремического синдрома.

## Заключение

Микробные токсины, способные прерывать или гиперстимулировать многие важные функции эукариотических клеток, эволюционируют вместе со своими бактериями-носителями. Вероятно, эти токсины выгодны бактериям либо на стадии взаимодействия "паразит – хозяин", либо в какой-либо экологической нише во внешней среде, где встречаются данные бактерии. Некоторые бактериальные токсины приводят к необратимым повреждениям клеточной мембраны или изменяют нормальную передачу сигнала в клетке, другие проявляют ферментативную активность только лишь при попадании в цитоплазму чувствительных к ним клеток путем эндоцитоза. Кроме того, существуют токсины, выключающие или замыкающие нормальные функции клеток хозяина.

Вредные для чувствительных клеток при инфекции свойства некоторых бактериальных токсинов нашли применение в исследованиях биохимических реакций в эукариотических клетках и в медицине.

Таким образом, изучение микробных токсинов предоставляет новые данные не только о их роли в развитии заболеваний, но и о свойствах клеток-мишеней.

## Литература

1. Roux E, Yersin A. Contribution a l'etude de la diphtherie. Ann Inst Pasteur 1888; 629-61.
2. Schlessinger D, Schaechter M. Bacterial toxins. In: Schaechter M, Medoff G, Eigenstein Bl, editors. Mechanisms of microbial disease. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. p. 162-75.
3. Songer JG. Bacterial phospholipases and their role in virulence. Trends Microbiol 1997;5:156-61.
4. Lottenberg R, Minning-Wenz D, Boyle MD. Capturing host plasmin(ogen): a common mechanism for invasive pathogens? Trends Microbiol 1994; 2:20-4.
5. Harrington DJ. Bacterial collagenases and collagen-degrading enzymes and their potential role in human disease. Infect Immun 1996;64:1885-91.
6. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Alpha-toxin of Staphylococcus aureus. Microbiol Rev 1991;55:733-51.
7. Tomita T, Kamio Y. Molecular biology of the pore-forming cytolysins from Staphylococcus aureus,  $\alpha$ - and gamma-hemolysins and leukocidin. Biosci Biotechnol Biochem 1997;61:565-72.
8. Bhakdi S, Bayley H, Valeva A, Walev I, Walker B, Weller U, et al. Staphylococcal alpha-toxin, streptolysin-O and

- Escherichia coli hemolysin: prototypes of pore-forming bacterial cytolysins. Arch Microbiol 1996;165:73-9.
9. Song L, Hobaugh MR, Shustak C, Cheley S, Bayley H, Gouaux JE. Structure of staphylococcal alpha-hemolysin, a heptameric transmembrane pore. Science 1996;274:1859-66.
10. Lesieur C, Vecsey-Semjen B, Abrami L, Fivaz M, Gisou van der Goot F. Membrane insertion: the strategies of toxins. Mol Membr Biol 1997;14:45-64.
11. Collier RJ, In: Moss J, Vaughan M, editors. ADP-ribosylating toxins and g proteins. Washington: Am Soc Microbiol; 1990. p. 3-19.
12. Wick MJ, Iglewski BH. In: Moss J, Vaughan M, editors. ADP-ribosylating toxins and g proteins. Washington: Am Soc Microbiol; 1990. p. 11-43.
13. Endo Y, Tsurugi K, Yutsucio T, Takeda Y, Ogasawara Y, Igarashi K. Site of action of a Vero toxin (VT2) from Escherichia coli. O157:147 and Shiga toxin in eucaryotic ribosomes. Eur J Biochem 198;171:45-50.
14. Saxena SK, O'Brien AD, Ackerman KJ. Shiga toxin, Shiga-like toxin II variant, and ricin are all single-site RNA N-glycosidases of 28 S RNA when microinjected Xenopus oocytes. J Biol Chem 1989;264:596-601.
15. Tesh VL, O'Brien AD. The pathogenic mechanisms of

- Shiga toxin and the Shiga-like toxins. *Mol Microbiol* 1991;5:1817-22.
16. O'Brien AD, Tesh VL, Donohue-RoIfe A, Jackson MP, Oisnes S, Sandvig K, et al. Shiga toxin: biochemistry, genetics, mode of action, and role in pathogenesis. In: Sansonetti PJ, editor. *Pathogenesis of shigellosis*. 180th ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. p. 66-94.
  17. O'Brien AD, Kaper JB. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: yesterday, today, and tomorrow. In: Kaper JB, O'Brien AD, editors. *Escherichia coli O157:H7 and other Shiga toxin-producing E. coli strains*. Washington: Am Soc Microbiol; 1998. p. 1-11.
  18. Melton-Celsa AR, O'Brien AD. Activation of Shiga-like toxins by mouse and human intestinal mucus correlates with virulence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O91:H21 isolates in orally infected, streptomycin-treated mice. *Infect Immun* 1996;64:1569-76.
  19. Stein PE, Boodhoo A, Tyrell GT, Brunton J, Read RJ. Crystal structure of the cell-binding B oligomer of verotoxin-1 from *E. coli*. *Nature* 1992;355:748-50.
  20. Frasier ME, Chernaia MM, Kozlov YV, James MNG. Crystal structure of the holotoxin from *Shigella dysenteriae* at 2.5 Å resolution. *Nature Structural Biol* 1994;1:59-64.
  21. Sixma TK, Kalk KH, van Zanten BA, Dauter Z, Kingma J, Witholt B, et al. Redefined structure of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin, a close relative of cholera toxin. *J Mol Biol* 1993;230:890-918.
  22. Stein PE, Boodhoo A, Armstrong GD, Cockle SA, Klein MH, Read RJ. The crystal structure of pertussis toxin. *Structure* 1994;2:45-57.
  23. Suh J-K, Hovde CJ, Robertus JD. Shiga toxin attacks bacterial ribosomes as effectively as eukaryotic ribosomes. *Biochemistry* 1998;37:9394-8.
  24. Centers for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:1-18.
  25. O'Brien AD, Lively TA, Chen M, Rothman SW, Formal SB. *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with hemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) like cytotoxin. *Lancet* 1983;i:702.
  26. Centers for Disease Control. Isolation of *E. coli* O157:H7 from sporadic cases of hemorrhagic colitis – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:580-5.
  27. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:364-8.
  28. Aktories K. Rho proteins: targets for bacterial toxins. *Trends Microbiol* 1997;5:282-8.
  29. Oswald E, Sugai M, Labigne A, Wu HC, Fiorentini C, Boquet P, et al. Cytotoxic necrotizing factor type 2 produced by virulent *Escherichia coli* modifies the small GTP-binding proteins Rho involved in assembly of actin stress fibers. *Proc Nati Acad Sci USA* 1994;91:3814-8.
  30. Schmidt G, Sehr P, Wilm M, Selzer J, Mann M, Aktories K. Gin-63 of Rho is deamidated by *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor-1. *Nature* 1997;387:725-9.
  31. Flatau G, Lemichez E, Gauthier M, Chardin P, Paris S, Fiorentini C, et al. Toxin-induced activation of the G protein p21 Rho by deamidation of glutamine. *Nature* 1997;387:729-33.
  32. Horiguchi Y, Inouc N, Masuda M, Kashimoto T, Katahira J, Sugimoto N, et al. *Bordetella bronchiseptica* dermonecrotizing toxin induces reorganization of actin stress fibers through deamidation of Gin-63 of the GTP-binding protein Rho. *Proc Nati Acad Sci USA* 1997;94:11623-6.
  33. Falbo V, Pace T, Picci L, Pizzi E, Caprioli A. Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding cytotoxic necrotizing factor 1 of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993;61:4909-14.
  34. Blum G, Falbo V, Caprioli A, Hacker J. Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Prs-fimbriae and -hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. *FEMS Microbiol Lett* 1995;126:189-96.
  35. Lemichez E, Flatau G, Bruzzone M, Boquet P, Gauthier M. Molecular localization of the *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor CNFI cell-binding and catalytic domains. *Mol Microbiol* 1997;24:1061-70.
  36. DeRycke J, Gonzalez EA, Blanco J, Oswald E, Blanco M, Boivin R. Evidence for two types of cytotoxic necrotizing factor in human and animal clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1990;28:694-9.
  37. Andreu A, Stapleton AE, Fennell C, Lockman HA, Xercavins M, Fernandez F, et al. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. *J Infect Dis* 1997;176:464-9.
  38. Nair GB, Takeda Y. The heat-stable enterotoxins. *Microb Pathog* 1998;24:123-31.
  39. So M, McCarthy BJ. Nucleotide sequence of transposon Tnl681 encoding a heat-stable toxin (ST) and its identification in enterotoxigenic *Escherichia coli* strains. *Proc Nati Acad Sci USA* 1980;77:4011-5.
  40. So M, Boyer HW, Betlach M, Falkow S. Molecular cloning of an *Escherichia coli* plasmid determinant that encodes for the production of heat-stable enterotoxin. *J Bacteriol* 1976;128:463-72.
  41. Giannella RA. *Escherichia coli* heat-stable enterotoxins, guanylin, and their receptors: what are they and what do they do? *J Lab Clin Med* 1995;125:173-81.
  42. Singh BR, Li B, Read D. Botulinum versus tetanus neurotoxins: why is botulinum neurotoxin but not tetanus neurotoxin a food poison? *Toxicon* 1995;33:1541-7.
  43. Jahn R, Hanson PI, Otto H, Ahnert-Hilger G. Botulinum and tetanus neurotoxins: emerging tools for the study of membrane fusion. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1995;60:329-35.
  44. Henderson I, Davis T, Elmore M, Minton NP. The genetic basis of toxin production in *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*. In: Rood JI, McClane BA, Songer JG, Titball RW, editors. *The clostridia: molecular biology and pathogenesis*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 261-94.
  45. Schiavo G, Montecucco C. The structure and mode of action of botulinum and tetanus toxins. In: Rood JI, McClane BA, Songer JG, Titball RW, editors. *The*

- clostridia: molecular biology and pathogenesis. San Diego: Academic Press; 1997. p. 295-322.
46. Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicology* 1997;18:761-70.
  47. Halpern JL, Neale EA. Neurospecific binding, internalization and retrograde axonal transport. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;195:221-41.
  48. Arnon SS. Human tetanus and human botulism. In: Rood JI, McClane BA, Songer JG, Titball RW, editors. *The clostridia: molecular biology and pathogenesis*, San Diego: Academic Press; 1997. p. 95-115.
  49. Rago JV, Schlievert PM. Mechanisms of pathogenesis of staphylococcal and streptococcal superantigens. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998;225:81-97.
  50. Lee PK, Schlievert PM. Molecular genetics of pyrogenic exotoxin "superantigens" of Group A streptococci and staphylococcus. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;174:1-19.
  51. Schlievert PM. Searching for superantigens. *Immunol Invest* 1997;26:283-90.
  52. Bohach GA, Stauffacher CV, Ohiendorf DH, Chi YI, Vath GM, Schlievert PM. The staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxin family. In: Singh BR, Tu AT, editors. *Natural Toxins II*. New York: Plenum Press; 1996. p. 131-54.
  53. Papageorgiou AC, Acharya KR. Superantigens as immunomodulators: recent structural insights. *Structure* 1997;5:991-6.
  54. Prasad GS, Radhakrishnan R, Mitchell DT, Earhart CA, Dinges MM, Cook WJ, et al. Refined structures of three crystal forms of toxic shock syndrome toxin-I and of a tetramutant with reduced activity. *Protein Sci* 1997;6:1220-7.
  55. Betley MJ, Borst DW, Regassa LB. Staphylococcal enterotoxins, toxic shock syndrome toxin and streptococcal pyrogenic exotoxins: a comparative study of their molecular biology. *Chem Immunol* 1992;55:1-35.
  56. Stevens DL. Superantigens: their role in infectious diseases. *Immunol Invest* 1997;26:275-81.
  57. Harnett MM. Analysis of G-proteins regulating signal transduction pathways. *Methods Mol Biol* 1994;27:199-211.
  58. Bokoch GM, Katada T, Northup JK, Hewlett EL, Gilman AG. Identification of the predominant substrate for ADP-ribosylation by islet activating protein. *J Biol Chem* 1983;258:2072-5.
  59. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 1995;80:249-57.
  60. Snider DP. The mucosal adjuvant activities of ADP-ribosylating bacterial enterotoxins. *Crit Rev Immunol* 1995;15:317-48.
  61. Holmgren J, Lycke N, Czerkinsky C. Cholera toxin and cholera-B subunit as oral mucosal adjuvant and antigen vector systems. *Vaccine* 1993;11:1179-84.
  62. Pastan I. Targeted therapy of cancer with recombinant immunotoxins. *Biochim Biophys Acta* 1997;1333:01-6.
  63. Ghetie MA, Ghetie V, Vitetta ES. Immunotoxins for the treatment of B-cell lymphomas. *Mol Med* 1997;3:420-7.
  64. Winkler U, Barth S, Schnell R, Diehl V, Engert A. The emerging role of immunotoxins in leukemia and lymphoma. *Ann Oncol* 1997;8:139-46.
  65. Murray LJ, Habeshaw JA, Wiels J, Greaves MF. Expression of Burkitt lymphoma-associated antigen (defined by the monoclonal antibody 38.13) on both normal and malignant germinal-centre B cells. *Int J Cancer* 1985;36:561-5.
  66. Taga S, Mangeney M, Tursz T, Wiels J. Differential regulation of glycosphingolipid biosynthesis in phenotypically distinct Burkitt's lymphoma cell lines. *Int J Cancer* 1995;61:261-7.
  67. LaCasse EC, Saleh MT, Patterson B, Minden MD, Garipey J. Shiga-like toxin purges human lymphoma from bone marrow of severe combined immunodeficient mice. *Blood* 1996;88:1551-67.
  68. Wheeler AH. Therapeutic uses of botulinum toxin. *Am Fam Physician* 1997;55:541-8.
  69. Averbuch-Heller L, Leigh RJ. Medical treatments for abnormal eye movements: pharmacological, optical and immunological strategies. *Aust NZJ Ophthalmol* 1997;25:7-13.
  70. Carter SR, Seiff SR. Cosmetic botulinum toxin injections. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:69-79.
  71. Maseri A, Andreotti F. Targeting new thrombolytic regimens at specific patient groups: implications for research and cost-containment. *Eur Heart J* 1997;18:F28-35.
  72. Levine SR. Thrombolytic therapy for stroke: the new paradigm. *Hosp Pract (Off Ed)* 1997;32:57-73.
  73. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:890-6.
  74. National Institutes of Health. *The Jordan report: accelerated development of vaccines*. 1998.
  75. Kraulis PJ. MOLSCRIPT: A program to produce both detailed and schematic plots of protein structures. *J Applied Crystallography* 1991; 24: 946-50.

УДК 616.9-022.36

## Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль

Р.С. Козлов

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии  
Смоленской государственной медицинской академии

Предлагаемый обзор литературы посвящен одной из самых актуальных проблем современной медицины – *нозокомиальным инфекциям* (НИ). Рассмотрены критерии НИ, вопросы эпидемиологии, патогенеза, происхождения, факторы риска развития НИ. Особое внимание уделено экономическим потерям от развития НИ на основе данных контролируемых исследований стоимости лечения пациентов с НИ различной локализации. Приведены данные о фенотипах и механизмах антимикробной резистентности этих групп микроорганизмов. Отражены современные подходы к профилактике и контролю НИ с указанием преимуществ и недостатков ряда широко используемых методов. Приведены данные о структуре НИ, их особенностях в мно-

гопрофильных стационарах и у особых категорий пациентов. Указаны независимые факторы риска развития отдельных видов НИ. Сформулированы общие принципы антимикробной терапии НИ. Подчеркнута важность проведения многоцентровых исследований резистентности возбудителей НИ согласно международным стандартам, так как данные, полученные в хорошо спланированных многоцентровых исследованиях антимикробной резистентности, представляют не только эпидемиологическую ценность, но и служат основой для выработки рекомендаций по включению/исключению антибиотиков в локальные лекарственные формуляры.

**Ключевые слова:** нозокомиальные инфекции, эпидемиология, антибиотикорезистентность.

## Nosocomial Infections: Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Control

R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical Academy, Russia

This review is devoted to the one of the actual problems of modern medicine - nosocomial infections (NI). Criteria, epidemiology, pathogenesis, origin, risk factors for the development of NI are listed. A special attention is drawn to the economical burden of NI on the basis of data of controlled trials of the cost of therapy of patients with different NI. Phenotypes and mechanisms of antimicrobial resistance are also described. Modern approaches to prophylaxis and control of NI are discussed with a

special attention to the advantages and disadvantages of widely used methods. Data on structure of NI, their specific features in multi-purpose hospitals depending on patient' groups are indicated. Independent risk factors of development of different NI are reviewed. General principles of antimicrobial chemotherapy of NI are listed. The importance of multicenter studies of resistance of nosocomial pathogens in accordance with internationally recognised methodology is emphasised by the fact that the data from such studies of resistance provide not only epidemiological information, but could be used as a basis for development of recommendations for updating of hospital formularies of antimicrobials.

**Key words:** nosocomial infections, epidemiology, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Р.С. Козлов

214019, Смоленск, а/я 5

Тел.: (0812) 61-1301

Факс: (0812) 61-1294

Эл. почта: roman@cliph.keytown.com



## Актуальность проблемы

Нозокомиальные (лат. *nosocomium* – больница, греч. *nosokomeo* – больница, ухаживать за больным) инфекции продолжают оставаться одними из наиболее частых осложнений у госпитализированных больных. Они являются четвертой по частоте причиной летальности в США после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов [52].

Так, по прогнозу специалистов Центров по контролю и профилактике болезней (CDC), у 2 млн пациентов, госпитализированных в стационары США в 1998 г., развились нозокомиальные инфекции [50]. По данным официальной статистики, в России в 1997 г. зарегистрировано 56 тыс. больных нозокомиальными инфекциями, хотя их предполагаемое число составило 2,5 млн [2].

Понятие “нозокомиальная инфекция” впервые разработано Европейским региональным бюро ВОЗ в 1979 г. и предлагалось как “любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его поступления в больницу, обращения в нее за лечебной помощью, или любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении вне зависимости от времени появления симптомов заболевания (до или во время пребывания в больнице)” [1].

По мнению Комиссии по проведению второго обзорного исследования частоты встречаемости нозокомиальных инфекций в Великобритании, к нозокомиальной инфекции можно отнести следующие случаи [3]:

- 1) если пациент повторно поступает в стационар с установленной инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации;
- 2) если инфекция развилась через 48 ч и более после поступления в лечебное учреждение.

Общепризнанным является положение о том, что в первую очередь должны существовать клинические признаки наличия инфекции [3], которые выявляются или путем непосредственного (“прямого”) наблюдения за пациентом, или при анализе первичной документации пациента (например, график динамики температуры тела).

Дополнением к клиническим признакам инфекции являются результаты параклинических методов исследования (например, рентгенологического исследования при нозокомиальной пневмонии), а также данные лабораторных исследований (микробиологические, серологические и экспресс-методы диагностики) [42].

При комплексном анализе этих данных необходи-

мо принимать во внимание, что некоторые внебольничные инфекции имеют инкубационный период более 48 ч, например брюшной тиф, а внутриутробные инфекции, симптомы и признаки которых появляются через короткое время после рождения, также не относятся к нозокомиальным инфекциям [42].

## Эпидемиология нозокомиальных инфекций

В зависимости от действия различных факторов число больных, у которых развиваются нозокомиальные инфекции во время пребывания в стационаре, колеблется от 3 до 5%. В исследовании, проведенном V. Chaudier-Delage et al. в 1996 г. в 271 стационаре Юго-Восточной Франции, средняя частота нозокомиальных инфекций составила 7,6% [97]. В подобном исследовании, проведенном P. Gastmeier et al. в 72 стационарах Германии, аналогичный показатель составил 3,5% [43].

По данным W.J. Hierholzer и M.J. Zervos [48], 90% всех нозокомиальных инфекций имеют бактериальное происхождение, а вирусные, грибковые возбудители и простейшие встречаются значительно реже.

Развитие этих инфекций увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре и дополнительные расходы по его лечению.

В табл. 1 представлены обобщенные данные контролируемых исследований, проведенных в различных странах, показывающие длительность лечения больных с различными типами нозокомиальных инфекций и его стоимость.

По данным исследования Департамента экономики здравоохранения Великобритании (Office of Health Economics), нозокомиальные инфекции возникают у 6% госпитализированных больных, являются непосредственной причиной 5000 летальных исходов в год и способствуют возникновению еще 15 000 таких же исходов. При анализе этих данных показано, что снижение частоты нозокомиальных инфекций на 20, 32 и 50% приведет соответственно к ежегодной экономии 16, 29 и 50 млн фунтов стерлингов (после вычета затрат на программы инфекционного контроля и содержание медицинских работников, их осуществляющих) [87].

Исследование эпидемиологии нозокомиальных инфекций обеспечивает получение необходимой информации для принятия решений в случае возникновения вспышек инфекционных заболеваний в тех или иных отделениях, анализа структуры возбудителей, уровня и фенотипов их антимикробной резистентности, распространенности “редких” возбудителей.

Так, по мнению С. Ruef, повышение уровня зна-

Таблица 1. Контролируемые исследования стоимости лечения нозокомиальных инфекций [обобщенные данные, 87]

Авторы	Годы исследования	Страна	Абс. число больных	Типы инфекций/ группы больных	Увеличение сроков лечения в стационаре, дни	Стоимость лечения 1 пациента, фунты стерлингов
Givens, Wenzel	1973–1978	США	24	Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей/хирургические больные	2,4	250
Girard et al.	1978	Франция	61	Все типы инфекций/новорожденные	6,7	709
De Clercq et al.	1983	Бельгия	8	Все типы инфекций/пациенты ОИТ	5,9	21 (только стоимость препаратов)
Poulsen et al.	1985–1988	Дания	291	Раневые инфекции	5,7	–
Li Liu-yi, Wang Shu-gun	1986–1987	Китай	60	Все типы инфекций/пациенты кардиохирургического отделения	14	290
French, Cheng	1986–1989	Гонконг	163	Все типы инфекций/все группы пациентов	23	–
Coello et al.	1988	Великобритания	67	Все типы инфекций / пациенты хирургических отделений	8,2	1041
Pittet et al.	1988–1990	США	86	Ангиогенные инфекции/пациенты ОИТ хирургического профиля	24	25 753 (у выживших)
Coello et al.	1989	Испания	196 107 83	Раневые инфекции: – после холецистэктомии; – после грыжесечения; – после колонэктомии	9,5 12,2 23,7	1206 1549 3010
O'Donoghue et al.	1990	Великобритания	10	Раневые инфекции у пациентов ортопедического отделения (вспышка)	17	2220

ний в области эпидемиологии нозокомиальных инфекций необходимо:

1) для прогнозирования возникновения потенциальных проблем, связанных, например, с переводом пациентов, колонизированных или инфицированных множественно-резистентными штаммами микроорганизмов;

2) для мониторинга частоты и распространенности нозокомиальных инфекций;

3) для выявления эпидемического распространения определенных клонов возбудителей, например, грамотрицательных бактерий с  $\beta$ -лактамазами расширенного спектра (БЛРС), метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), пенициллинорезистентных пневмококков;

4) для повышения эффективности мероприятий в области инфекционного контроля на местном уровне путем адаптации методов, используемых в мировой практике [84].

Кроме того, эти исследования являются неотъемлемой частью мероприятий по эпидемиологическому надзору, проводимых в целях выявления “проблемных” возбудителей, анализа их резистент-

ности и разработки схем лечения вызываемых ими инфекций.

Наиболее информативным методом эпидемиологического надзора является мониторинг за возбудителями во всех отделениях стационаров (hospital-wide surveillance). Однако данный метод требует больших временных и экономических затрат и в современных условиях является иррациональным. Именно поэтому оптимальным, с точки зрения полноты получаемой информации соотношения стоимость/эффективность и простоты внедрения, является направленный мониторинг (targeted surveillance) [29].

Такой тип эпидемиологического надзора подразумевает проведение исследований в “проблемных” отделениях стационаров (отделениях интенсивной терапии – ОИТ, ожоговых, трансплантационных и онкологических отделениях) [9]. Это позволяет сконцентрировать имеющиеся ресурсы на решении неотложных проблем и, что немаловажно, добиться существенной экономии средств в сравнительно небольшие сроки. В ОИТ в среднем поступает только около 5–10% стационарных больных. Однако час-

тота возникновения нозокомиальных инфекций у них составляет 20–25% [108].

Однако необходимо отметить, что частота развития инфекций зависит от типа ОИТ (терапевтическое, хирургическое, сердечно-сосудистое), вида исследуемого стационара, а также особенностей пациентов (возраст, сопутствующие заболевания). Так, например, в исследовании J.M. Maillet et al. частота нозокомиальных инфекций у больных в возрасте до 75 лет составляла 19,0% по сравнению с 22,3 и 11,7% у пациентов соответственно в возрасте 75–84 лет, 85 лет и старше [62].

В крупных городских стационарах частота развития нозокомиальных инфекций обычно выше по сравнению с небольшими. Так, например, в 196 ОИТ многопрофильных стационаров США в 1986–1989 гг. частота развития нозокомиальных инфекций составила 9,2 на 100 выписанных больных и 23,7 на 1000 пациентов/дней [105].

### **Патогенез нозокомиальных инфекций**

Нозокомиальные инфекции развиваются в результате взаимодействия между микро- и макроорганизмом в специфической окружающей среде – стационаре.

Существует группа факторов, которая способна влиять на результат подобного взаимодействия. Эндогенные (то есть связанные с пациентом) и экзогенные (то есть связанные со стационаром) факторы могут потенцировать патогенность возбудителя или нарушать защитные механизмы макроорганизма [39].

**Микроорганизмы.** В зависимости от источника возбудителя нозокомиальные инфекции можно разделить на *эндогенные* и *экзогенные*. Более 80% всех нозокомиальных инфекций имеют эндогенное происхождение, то есть вызываются микроорганизмами, которые колонизировали пациента до его поступления в стационар [24, 54, 78].

После госпитализации микрофлора стационара быстро колонизирует пациентов. Таким образом она становится частью комменсальной микрофлоры. На последующих стадиях при определенных обстоятельствах эти микроорганизмы могут вызывать так называемые экзогенные инфекции [55, 68]. Эти инфекции являются более редкими по сравнению с эндогенными, и большинство их возбудителей передается путем непосредственного контакта с пациентом, например, через руки [26, 40, 41, 59], хотя определенная роль принадлежит передаче через контаминированное оборудование или материалы.

Примерно половина всех нозокомиальных инфекций связана с проведением инвазивных диагно-

стических и терапевтических процедур (например, с постановкой мочевыводящих и внутрисосудистых катетеров, с подключением аппаратов искусственной вентиляции легких) [95].

**Макроорганизм. Эндогенные факторы.** На частоту нозокомиальных инфекций оказывают влияние пол, возраст, иммунный статус, клинические симптомы, состояние питания, наличие и тяжесть сопутствующих болезней [11, 30, 53]. Указанные факторы определяют риск развития инфекции у пациента в момент поступления его в стационар.

Увеличение продолжительности жизни, особенно у пациентов с тяжелыми хроническими болезнями, привело к повышению численности более чувствительной к возникновению инфекции популяции. Очевидно, что существенно влиять на реализацию этих факторов представляется маловероятным. Поэтому они часто являются одними из определяющих частоту развития инфекций [46].

Значение состояния иммунного статуса является очевидным: его роль можно проследить в свете возникшей эпидемии СПИДа. Кроме того, например, пациент с хроническим бронхитом (то есть с нарушением защитных механизмов слизистых оболочек дыхательных путей) имеет значительно более высокий риск развития инфекции по сравнению с больным, находящимся в стационаре по поводу вправления неосложненной грыжи.

Кроме наличия сопутствующих заболеваний, вероятность развития нозокомиальных инфекций в значительной мере определяют нарушения физиологических функций у пациента [5].

**Экзогенные факторы.** К ним относятся факторы риска, которые увеличивают вероятность контакта между инфекционным агентом и макроорганизмом, способствуя инвазии тканей, повышая патогенность микроорганизмов или нарушая защитные механизмы макроорганизма [63].

Все инвазивные мероприятия, от постановки мочевыводящего катетера при цистоскопии до сложных хирургических операций, относят к указанным факторам риска (табл. 2).

Другими экзогенными факторами являются лечебные мероприятия: антимикробная терапия, переливание крови и кровезаменителей, лечение кортикостероидами и цитостатиками [39].

### **Антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций**

Особенностью нозокомиальных инфекций является то, что они могут вызываться не только облигатными патогенами, но и оппортунистическими возбудителями со сравнительно невысокой пато-

Таблица 2. Экзогенные факторы риска развития нозокомиальных инфекций [39]

- Окружающая среда стационара
- Медицинский персонал стационара
- Медицинский инструментарий:
  - внутрисосудистые устройства
  - мочеводящие катетеры
  - эндотрахеальные трубки
  - аппараты искусственной вентиляции легких
- Терапевтические манипуляции:
  - применение антибиотиков
  - иммуносупрессивная терапия
  - переливание крови и кровезаменителей
  - лучевая терапия
- Хирургические манипуляции

генностью, особенно у больных с тяжелым течением патологического процесса.

“Проблемными” являются микроорганизмы, которые широко распространены в окружающей среде, устойчивы к действию многих внешних факторов и быстро приобретают резистентность к антимикробным препаратам [65, 74]. Селективное давление антибиотиков – важный фактор, влияющий на структуру нозокомиальных инфекций, что подтверждается эволюционными изменениями возбудителей за последние 40 лет.

В начале эры антибиотиков, когда пенициллин внедрялся в клиническую практику и 65% всех инфекций имело стафилококковое происхождение, проблема нозокомиальных инфекций, казалось, была успешно решена. Однако уже в 1944 г. появились сообщения о  $\beta$ -лактамазапродуцирующих штаммах *S. aureus* [57], устойчивых к пенициллину. Позднее, в 1955–1965 гг., вспышки нозокомиальных инфекций, вызванных пенициллинорезистентными стафилококками, представляли большую проблему во многих стационарах [8].

Внедрение в клиническую практику пенициллиностабильных  $\beta$ -лактаманых антибиотиков привело к снижению роли стафилококков в этиологии нозокомиальных инфекций. Одновременно, в 60–80-х годах, произошел значительный рост числа инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями. В большинстве исследований того времени на долю грамотрицательных аэробных бактерий приходилось около 60% всех нозокомиальных инфекций, 30% – на долю грамположительных возбудителей, 3% – на анаэробы, оставшиеся 7% имели грибковую или вирусную этиологию [16, 48, 49].

Впоследствии были описаны фенотипы резистентности, обусловленные различными механизма-

ми, у целой группы возбудителей нозокомиальных инфекций. Несмотря на то что заболевания, вызванные возбудителями с множественной устойчивостью (то есть устойчивостью к 2 и более антимикробным препаратам, к которым они обычно чувствительны) отмечались в 50–60-е годы [83, 85], особое внимание на них было обращено только в конце 70-х – в начале 80-х годов в связи с возникновением эпидемий инфекций в различных стационарах.

Так, например, в ряде лечебных учреждений США отмечались вспышки заболеваний, вызванных штаммами *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. и *S. aureus*, резистентными к 13 антимикробным препаратам, большинство из которых были вызваны не только распространением эпидемических штаммов, но и диссеминацией плазмид резистентности [71]. Часть штаммов той эпидемии продолжает циркулировать в стационарах США и в настоящее время [61].

Антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций представляет значительную терапевтическую проблему практически во всех стационарах. Так, например, G.F. Vovis считает, что примерно 50% всех нозокомиальных инфекций в настоящее время вызывается резистентными к антимикробным препаратам микроорганизмами [103].

Несмотря на возрастание этиологической роли грамположительных микроорганизмов как возбудителей нозокомиальных инфекций [20, 21, 60, 81, 98], штаммы грамотрицательных аэробов с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную терапевтическую проблему в стационарах различных стран мира [13, 22, 90, 102].

Быстрое распространение таких штаммов в ОИТ и возникновение эпидемических вспышек различные авторы связывают с транзитной контаминацией этими штаммами рук медицинского персонала, окружающей среды, а также частым использованием антимикробных препаратов [45, 110].

Необходимо помнить, что пациенты ОИТ более восприимчивы к инфекционным агентам прежде всего вследствие наличия сопутствующих болезней, недостаточности энтерального питания, применения у них систем инвазивного мониторинга, парентерального введения различных лекарственных препаратов и др. [37].

Именно поэтому, несмотря на более низкую вирулентность так называемых “оппортунистических” микроорганизмов (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp.) по сравнению с “классическими” возбудителями нозокомиальных инфекций в ОИТ (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.), отме-

чается возрастание этиологической роли первых у пациентов, находящихся в ОИТ.

### **Механизмы антибиотикорезистентности грамотрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций**

Среди грамотрицательных микроорганизмов, в частности у *E. coli* и *Klebsiella* spp., часто встречается резистентность к пенициллинам, вызванная выработкой плазмидных  $\beta$ -лактамаз [8]. Они также могут быть резистентными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой [109], а также к цефалоспорином I и II поколений.

Другой фенотип резистентности связан с продукцией TEM- и SHV-производных  $\beta$ -лактамаз, разрушающих цефалоспорины III поколения и азтреонам [92]. Этот механизм, впервые описанный у *K. pneumoniae*, встречается и у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности у *E. coli*. Так, по данным E. Bergogne-Berezin et al. [8], примерно 40% штаммов *K. pneumoniae* и 1,5 на 1000 штаммов *E. coli*, выделенных в госпитале Bichat-Claude Bernard в Париже в 1991 г., обладали БЛРС, обуславливающими резистентность к цефалоспорином III поколения и азтреонаму.

Кроме описанных механизмов, значительную проблему у этих микроорганизмов представляет резистентность к фторхинолонам и аминогликозидам. Так, в госпитале Bichat-Claude Bernard 97%  $\beta$ -лактаморезистентных штаммов *Klebsiella* spp. были устойчивы к фторхинолонам и 78% вырабатывали фермент 6'(IV) ацетилтрансферазу, обуславливающую резистентность ко всем аминогликозидам, за исключением гентамицина [8].

Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* – *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii* – обладают индуцибельной цефалоспоринозой I класса, которая обуславливает резистентность к пенициллинам и цефалоспорином III поколения.

Количество вырабатываемого фермента может существенно возрасть во время лечения инфекций, вызванных первоначально чувствительными штаммами, и служить причиной терапевтических неудач [93]. У этой группы микроорганизмов частота резистентности к  $\beta$ -лактамам варьирует в пределах 25–50% (за исключением карбапенемов, устойчивость к которым составляет менее 5%). По данным E. Bergogne-Berezin et al. [8], в 1991 г. до 41% этих представителей семейства *Enterobacteriaceae* были резистентны к цефалоспорином III поколения, а 9,6% из них обладали устойчивостью к  $\beta$ -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам.

*P. aeruginosa* – один из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций. Он обладает

комплексом механизмов резистентности к антибиотикам. Фенотип резистентности синегнойной палочки варьирует в различных странах. Однако в целом отмечается достаточно высокий уровень устойчивости к антисинегнойным пенициллинам, аминогликозидам и фторхинолонам.

При исследовании 762 штаммов *P. aeruginosa* в 1991 г., из которых 34% выделены в ОИТ, 39% были резистентны к  $\beta$ -лактамам, 21% – к имипенему, 21% – ко всем тестируемым аминогликозидам, 37,5% – к фторхинолонам [8]. Из 162 имипенеморезистентных штаммов 41% оставались чувствительными к тикарциллину и цефтазидиму, что, возможно, указывало на механизм резистентности к имипенему, связанный со сниженной экспрессией специфического белка наружной мембраны [80].

Фенотип резистентности других грамотрицательных *неферментирующих бактерий* (НФБ), например рода *Acinetobacter*, существенно отличается от описанного для синегнойной палочки. В недавнем исследовании, проведенном во Франции [8], резистентность ацинетобактеров к  $\beta$ -лактамам (исключая имипенем), аминогликозидам и фторхинолонам составила соответственно 62, 35 и 60%.

Другой представитель НФБ – *Stenotrophomonas maltophilia* обладает устойчивостью ко всем аминогликозидам и  $\beta$ -лактамам, включая карбапенемы [56].

Сравнительно недавно описанный в качестве возбудителя нозокомиальных инфекций представитель НФБ – *Alcaligenes xylosooxydans* – является первично резистентным ко всем цефалоспорином и азтреонаму. Несмотря на природную чувствительность к тикарциллину и пиперациллину, этот микроорганизм быстро приобретает резистентность при лечении этими препаратами за счет выработки плазмидных  $\beta$ -лактамаз [75].

### **Принципы профилактики и контроля нозокомиальных инфекций**

Несмотря на прогресс в области инфекционного контроля, появление и внедрение в клиническую практику новых антимикробных препаратов, совершенствование методов диагностики, повышение эффективности общего уровня ухода за больными, проблема профилактики и контроля нозокомиальных инфекций сохраняет свою актуальность.

Комплексное эпидемиологическое исследование SENIC, в котором сравнивалась частота нозокомиальных инфекций в 1970 и 1975 – 1976 гг., показало, что 32% нозокомиальных инфекций можно предотвратить путем внедрения хорошо организуемых программ инфекционного контроля, основанного на данных эпидемиологического мониторинга [47].

Кроме того, внедрение таких программ, по мнению J. Price et al., позволит снизить потребление антибиотиков на 50% [79].

Первая успешная попытка контроля нозокомиальных инфекций была предпринята в 1847 г. И. Земмельвейсом, который показал, что частота послеродовых инфекционных осложнений снижается, если студенты-медики моют руки до и после приема родов. Эти данные явились и подтверждением гипотезы о трансмиссивном происхождении нозокомиальных инфекций, которая впоследствии нашла свое отражение в работах Симпсона, Холмса и Листера – основоположников правил асептики и антисептики в хирургии [58].

Поддержание чистоты окружающей среды, стерилизация медицинского инструментария, который контактирует с кожей или слизистыми оболочками пациента, строгое соблюдение правил асептики во время любой инвазивной манипуляции и в настоящее время остаются краеугольным камнем в вопросах профилактики нозокомиальных инфекций. Наиболее важным из перечисленных мероприятий является мытье рук до и после контакта с пациентом (даже при ношении медицинских перчаток).

Профилактическое применение антибиотиков – еще один из методов контроля нозокомиальных инфекций, теоретической основой которого является необходимость создания во время оперативного вмешательства определенной концентрации антибиотика для поддержания микробного числа в области хирургической раны ниже величины, при которой может возникнуть инфекция.

Продолжаются дискуссии по поводу эффективности *селективной деконтаминации кишечника* (СДК) в профилактике инфекций дыхательных путей у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких [100]. Первоначальный энтузиазм в отношении этого метода сменился разочарованием, так как, несмотря на снижение частоты инфекций нижних отделов дыхательных путей, летальность от них осталась практически на прежнем уровне [88, 99].

Для повышения эффективности мероприятий в области контроля нозокомиальных инфекций, по мнению одного из наиболее известных специалистов в этой области D. Goldmann [107], необходимо внедрение в клиническую практику следующих положений:

- 1) четкое выделение целей программ инфекционного контроля и определение на этой основе приоритетных задач;
- 2) официальное признание этих задач в качестве стратегических для конкретного стационара;
- 3) вовлечение медицинского персонала в работу

по улучшению качества оказания медицинской помощи на основе комплексного (междисциплинарного) подхода с учетом достоверных данных по конкретному стационару;

4) оказание методической (например, создание больничных формуляров) и технической помощи медицинскому персоналу;

5) своевременное обеспечение “обратной связи” с практическими врачами, включая проведение анонимных опросов для оценки работы своих коллег;

6) обеспечение общей ответственности управленческого звена руководства стационара и практических врачей за улучшение качества оказания медицинской помощи;

7) проведение независимого анализа экономических последствий неправильного назначения антибиотиков для конкретного стационара в целом и практических врачей в частности.

### **Структура нозокомиальных инфекций**

Неоспоримым является тот факт, что структура нозокомиальных инфекций отличается в стационарах различного профиля.

Используя данные R.P. Wenzel [107], приведенные в табл. 3, нетрудно подсчитать, что суммарно прямая летальность в США вследствие развития нозокомиальных ангиогенных инфекций (175 000 случаев  $\approx$ 5%) и пневмоний (175000 случаев  $\approx$ 0%) составляет 61 250 случаев в год.

Однако неправильно было бы экстраполировать эти данные на стационары другого профиля с иным контингентом пациентов. Именно поэтому проводятся специальные исследования у специфических групп пациентов для оценки частоты встречаемости различных типов нозокомиальных инфекций.

Одним из примеров таких исследований является проведенное U. Frank et al. [38] у 191 ВИЧ-инфицированного пациента в Германии. Установлено, что 28,6% всех инфекций приходится на долю респираторного тракта, 26,8% – мочевыводящих путей, 21,4% – крови (включая катетер-ассоциированные инфекции).

В многоцентровом исследовании в 231 стационаре, проведенном в США с октября 1986 г. по апрель 1996 г., микробиологически подтвержденные нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей занимали по частоте первое место (34,5% всех инфекций), на втором месте – раневые инфекции (17,4%), на третьем – ангиогенные инфекции (14,2%), на четвертом – пневмонии (13,2%) [15].

Отличительными особенностями этого исследования являются: строгая стандартизация (использо-

Таблица 3. Структура нозокомиальных инфекций в США [107]

Тип инфекции	Частота, %	Количество случаев в год <sup>1</sup>	Летальность, %		Увеличение сроков госпитализации
			общая	прямая	
Инфекции мочевыводящих путей <sup>2</sup>	40	700 000	–	–	2
Раневые инфекции	25	438 500	–	–	5
Инфекции дыхательных путей	10	175 000	30	10	9
Ангиогенные инфекции	10	175 000	30	25	14
Другие	15	262 000	–	–	–

<sup>1</sup> При частоте нозокомиальных инфекций 5%.

<sup>2</sup> В исследовании R. Platt et al. [77] отмечено, что риск летального исхода в 3 раза выше у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей по сравнению с контрольной группой.

вание одинаковых протоколов и критериев нозокомиальных инфекций, единой программы обработки и представления данных), регулярность (проводится с 1970 г.), государственная поддержка и полная конфиденциальность, что также способствует получению реальной картины по данной проблеме.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что понятия “универсальной структуры нозокомиальных инфекций” для стационаров различного профиля не существует. Именно поэтому на этапе планирования подобных исследований прежде всего необходимо определиться с отделениями, в котором оно будет проводиться.

### Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

ИМП занимают лидирующее положение в этиологии нозокомиальных инфекций. На долю ИМП приходится примерно 40% всех нозокомиальных инфекций в США, вызывая или способствуя 7500 летальных исходов в год [31].

Пациенты с постоянными мочевыводящими катетерами часто инфицированы или колонизированы резистентными штаммами микроорганизмов. Попытки сохранения стерильности мочи на максимальные сроки различными профилактическими методами (например, ежедневная обработка наружной части уретры повидон-йодом, орошение мочевого пузыря или профилактическое применение антибиотиков) привели лишь к быстрому появлению и распространению резистентных микроорганизмов [25].

В настоящее время более 70% всех нозокомиальных ИМП приходится на долю грамотрицательных микроорганизмов, из которых доминирующим возбудителем является *E. coli* [48, 66, 94]. Из других наиболее частых возбудителей следует отметить *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* [93], а также *Acinetobacter* spp. [9, 32], реже

встречаются *S. maltophilia* [64] и *Alcaligenes xylosooxydans* [75].

### Нозокомиальные инфекции дыхательных путей (ИДП)

По мнению ряда авторов [23, 25, 33, 48], нозокомиальная пневмония прочно удерживает второе по частоте место среди всех нозокомиальных инфекций. Одними из преобладающих возбудителей являются множественно-резистентные грамотрицательные аэробы *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. [33].

Многие штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. являются продуцентами цефалоспориноаз I класса, обуславливающих резистентность к пиперациллину, азтреонаму и цефтазидиму [90], а штаммы *K. pneumoniae* – трансферабельных плазмидных БЛРС [92]. У многих штаммов более редко встречающихся грамотрицательных возбудителей – *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* – также отмечена продукция  $\beta$ -лактамаз.

Нозокомиальная пневмония развивается у пациентов в результате аспирации бактерий из ротоглотки в трахеобронхиальное дерево. Именно поэтому интубация больных повышает риск развития пневмонии вследствие нарушения естественного барьера между ротовой полостью и нижними отделами дыхательных путей.

Колонизация грамотрицательными микроорганизмами начинается с процесса адгезии бактерий к эпителиальным клеткам ротовой полости с последующей колонизацией желудка и/или трахеи и развитием на этом фоне пневмонии [8]. Показано, что частота развития нозокомиальной пневмонии существенно снижается при антибиотикопрофилактике по С.Р. Stoutenbeek et al. [96] в форме СДК [4]. Несмотря на это, летальность больных при нозокомиальной пневмонии остается высокой и колеблется в пределах 50–71% [23, 33], что выше

аналогичного показателя при первичной бактериемии [48].

Кроме того, селекция резистентных штаммов микроорганизмов вследствие длительного применения антибиотиков с целью профилактики представляет собой независимый фактор риска в ОИТ [23]. Необходимо также отметить, что вторичная бактериемия отмечается с более высокой частотой у больных пневмонией по сравнению с нозокомиальными инфекциями другой локализации [48].

### **Нозокомиальные раневые инфекции**

К этой группе инфекций, которые составляют около 1/3 всех нозокомиальных инфекций, относятся инфекции хирургических, ожоговых и травматических ран. На долю послеоперационных ран приходится от 15 до 25% регистрируемых нозокомиальных инфекций [8]. Частота их развития зависит от типа хирургического вмешательства: при чистых ранах – 1,5–6,9%, условно чистых – 7,8–11,7%, контаминированных – 12,9–17%, грязных – 10–40% [48, 72].

Несмотря на то что *S. aureus* остается ведущим возбудителем раневых нозокомиальных инфекций, а коагулазаотрицательные стафилококки наиболее часто вызывают посттрансплантационные инфекции и медиастинит, роль грамотрицательных микроорганизмов также достаточно велика. В частности, в абдоминальной хирургии, акушерстве и гинекологии преобладающими возбудителями инфекций являются *E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Ожоговые раны, например, вначале являются стерильными. Однако после поступления пострадавших в отделения быстро колонизируются, в частности множественно-резистентными штаммами *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Acinetobacter* spp. [8].

Учитывая высокую частоту и длительность применения антимикробных препаратов широкого спектра действия в ожоговых стационарах, опасность появления и распространения штаммов с множественной резистентностью особенно велика. Вследствие указанных причин контроль этих инфекций представляет очень трудную задачу и включает проведение систематического эпидемиологического надзора внешней среды стационара/отделения, проведение соответствующих местных мероприятий и в строго определенных случаях применение системных препаратов [49].

### **Нозокомиальные ангиогенные инфекции**

Ежегодно из около 35 млн пациентов, госпитализируемых в стационары США, примерно у 250 000 (0,71%) развиваются нозокомиальные ангиогенные

инфекции [76]. Частота развития этих инфекций колеблется в пределах от 1,3 до 14,5 на 1000 поступивших в стационар в зависимости от его размеров, расположения в нем типа исследуемой популяции и длительности госпитализации [7, 12, 35, 44, 63].

Необходимо отметить увеличение частоты нозокомиальных ангиогенных инфекций в последние годы [67, 69]. Так, например, по данным Национального центра по статистике здравоохранения, частота заключительных диагнозов при выписке, включающих первичную и вторичную бактериемию, увеличилось с 74 на 10 000 пациентов в 1979 г. до 176 на 10 000 в 1987 г., то есть в 2,4 раза [17]. Более того, согласно статистическим показателям общественного здравоохранения, частота летальных исходов от септицемии, скорректированных с учетом возраста, за последние 40 лет увеличивалась экспоненциально [18].

По данным S.N. Vanerjee et al. [7], частота первичных нозокомиальных бактериемий на 1000 выписанных пациентов увеличилась с 1,85 в 1980 г. до 3,48 в 1989 г. Причем максимальные показатели отмечались в крупных стационарах, являющихся базой учебных заведений. Показано, что летальность от нозокомиальных ангиогенных инфекций является более высокой по сравнению с внебольничными инфекциями [82, 104]. Так, по данным R.P. Wenzel, общая летальность при нозокомиальных ангиогенных инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, составляет 34–40% (прямая – 25%) [106].

### **Спектр возбудителей нозокомиальных инфекций**

Как и в случае структуры нозокомиальных инфекций, невозможно полностью экстраполировать на конкретный стационар не только данные исследований, проведенных в США и европейских странах, но и данные, полученные в других стационарах нашей страны и даже в городе. Однако проследить тенденции в спектре возбудителей, изменение их соотношения с целью определения “проблемных” возбудителей и проведения на этой основе эпидемиологических исследований является очень важной задачей.

Данные о структуре возбудителей нозокомиальных инфекций, полученные в ходе многоцентрового исследования в 231 стационаре США с января 1990 по март 1996 г. [15], представлены в табл. 4.

### **Общие подходы к терапии нозокомиальных инфекций**

Существуют различные схемы лечения нозокомиальных инфекций. Однако, несмотря на наличие



Таблица 4. Структура возбудителей нозокомиальных инфекций в США, % [15]

Возбудитель	Все инфекции (n=101 821)	ИМП* (n=35 079)	Раневые инфекции (n=17 671)	Ангиогенные инфекции (n=14 424)	Пневмония (n=13 433)	Другие инфекции (n=21 214)
<b>Грамположительные микроорганизмы</b>						
<i>S. aureus</i>	13	2	20	16	19	18
Коагулаза(-) стафилококки	11	4	14	31	2	14
<i>Enterococcus</i> spp.	10	16	12	9	2	5
Стрептококки группы В	1	1	1	2	1	1
Стрептококки группы D	1	2	2	1	0	1
Другие стрептококки	2	1	3	3	1	2
Другие грам(+) аэробы	1	0	2	1	0	1
<b>Грамотрицательные микроорганизмы</b>						
<i>E. coli</i>	12	24	8	5	4	4
<i>Enterobacter</i> spp.	6	5	7	4	11	4
<i>K. pneumoniae</i>	5	8	3	5	8	3
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1	1	1	1	1
<i>P. mirabilis</i>	3	5	3	1	2	2
<i>S. marcescens</i>	1	1	1	1	3	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	2	1	1	1	1
Другие энтеробактерии	1	1	1	0	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	9	11	8	3	17	7
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1	1	2	4	1
Другие НФБ**	1	0	1	1	4	1
<i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	5	1
<b>Анаэробы</b>						
Грам(+) анаэробы	4	0	1	1	0	19
<i>B. fragilis</i>	1	0	2	1	0	0
<b>Грибы</b>						
<i>C. albicans</i>	5	8	3	5	5	4
<i>Candida</i> spp.	2	3	1	3	1	1
Другие грибы	2	3	0	1	1	1
<b>Вирусы</b>						
Все вирусы	1	0	0	0	1	2

\* ИМП – инфекции мочевыводящих путей.

\*\* НФБ – неферментирующие бактерии.

существенных различий в подходах, основная роль во всех схемах принадлежит антимикробным препаратам, на долю которых приходится более 25% бюджета стационара [39].

Частота назначения антибиотиков варьирует в различных отделениях от 23,5 [10] до 38% [101], достигая 50% в ОИТ [32]. В общем примерно 1/3 госпитализированных больных получает антибиотики во время нахождения в стационаре [91], из них 70% – с лечебной целью и 30% – с профилактической [51].

Частота стационарных больных, получавших антимикробную терапию, увеличилась с 22% в 1978 г. до 44% в 1992 г. Параллельно с этим среднее количество назначаемых антибиотиков увеличилось с 1,8 до 2,1 [73].

В то же время, несмотря на большое количество разработанных в США и странах Западной Европы руководств по применению антибактериальных препаратов, программ по контролю за использованием антибиотиков и обучения фармацевтов, врачей, госпитальных эпидемиологов, медицинских сестер, врачи продолжают неоправданно назначать антибиотики [107]. По данным M.J. Di Nubile, до 50% всех назначений антимикробных препаратов является недостаточно обоснованным [27]. Более того, сроки госпитализации часто не соответствуют реальным потребностям пациентов. Так, например, W.C. Dunagan et al. [28] установили, что длительность госпитализации пациентов в среднем на 22% превышала требуемую.

Кроме экономических последствий нерационального или неоправданного назначения антибактериальных препаратов, необходимо помнить и о том, что оно также способствует увеличению летальности стационарных больных.

Так, например, в исследовании 246 эпизодов бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, в случае правильного назначения антибиотиков частота выздоровления составила 84% по сравнению с 38% при их неправильном выборе (различия статистически значимы,  $p = 0,00001$ ) [19].

По данным исследования В. Vyl et al. (Брюксель) 372 взрослых стационарных больных, инфекционная летальность при соответствующей антибактериальной терапии составила 5% по сравнению с 13% летальностью в группе, у которой применение антибиотиков было признано несоответствующим, что также оказалось статистически достоверным ( $p < 0,05$ ) [14].

Кроме того, запоздалое назначение адекватного режима антибактериальной терапии приводит к значительному повышению летальности больных. Показано, что при задержке с назначением соответствующего лечения на 1–2 дня частота выздоровления снижалась с 85 до 48%, что являлось статистически достоверным ( $p = 0,00001$ ) [19].

### **Многоцентровые исследования резистентности к антимикробным препаратам**

Эпидемиологический надзор за антимикробной резистентностью проводится на различных уровнях – от небольших локальных работ до многоцентровых исследований в различных регионах и странах. Необходимо отметить, что эпидемиологические исследования могут проводиться в течение определенного периода (defined-time period prevalence study) или осуществляться на основе постоянного мониторинга (long-term monitoring) [34]. Чувствительность микроорганизмов может быть оценена с использованием качественных (чувствительный/умеренно резистентный/резистентный штамм) или количественных методов (определение минимальных подавляющих концентраций – МПК).

Очевидным является необходимость получения не только локальных, но и региональных, и национальных, и глобальных данных по антимикробной резистентности. Однако наличие вариаций в методиках и критериях интерпретации результатов значительно затрудняет сравнение данных, полученных в различных центрах.

Именно поэтому наиболее широкое распространение получили многоцентровые исследования по определению чувствительности по единому прото-

колу (методике) с использованием международных стандартов и последующим направлением штаммов в центральную (референтную) лабораторию при систематическом проведении внешнего и внутреннего контроля качества.

В настоящее время практически не существует географических барьеров для организации многоцентровых исследований. Примерами подобных исследований являются: проспективное международное исследование “Alexander Project”, в 1992–1993 гг. включавшее 15 центров в США и в странах Западной Европы [36]; глобальное проспективное эпидемиологическое исследование антимикробной резистентности “Sentry”, на июль 1997 г. включавшее 72 центра в Азии, Центральной, Северной и Южной Америке и Европе [89]; Система национального эпидемиологического надзора нозокомиальных инфекций (NNIS), в которой в 70-х годах участвовали 10 центров США, а в настоящее время – более 250 [86].

Выбор количественных или качественных методов определения чувствительности значительно зависит от наличия достаточного времени и материальных ресурсов. Независимо от этого определение МПК является оптимальным с точки зрения последующего анализа, так как позволяет оценить имеющиеся лабораторные данные с определенной долей гибкости при использовании различных методов анализа, а также адаптировать к новым стандартам имеющиеся ретроспективные данные при изменении критериев интерпретации.

Особую ценность многоцентровым исследованиям придает возможность более стандартизированного (по сравнению с “моноцентровыми”) проведения контроля качества. Необходимое условие достоверности получаемых результатов определения чувствительности – их воспроизводимость. Одним из оптимальных методов обеспечения воспроизводимости при определении чувствительности является тестирование контрольных штаммов с известной чувствительностью к исследуемому спектру антибактериальных препаратов [70].

Регулярность тестирования контрольных штаммов зависит от лаборатории, но проводится согласно стандартам ВОЗ [111] и Национального комитета клинических лабораторных стандартов (NCCLS, США) не реже одного раза в неделю [70].

Очевидно, что использование одинаковых контрольных штаммов на регулярной основе в определенной мере гарантирует качество полученных результатов. Более того, при многоцентровых исследованиях лаборатории-участницы получают не только набор материалов и реагентов от одного производителя, но, что особенно важно, в большинстве случаев

и одной серии. Это также в конечном итоге повышает достоверность полученных результатов.

Другой аспект проведения многоцентровых работ – обязательный сбор полученных штаммов с целью создания их коллекции (музея). Это позволяет не только осуществить внутренний, в частности межлабораторный, контроль, но при наличии необычного фенотипа резистентности представить эти штаммы для последующего исследования в авторитетные международные институты (внешний контроль).

Кроме того, немаловажна и экономическая эффективность многоцентровых исследований. Возможность одномоментного тестирования большой группы штаммов, снижение материальных затрат при определении чувствительности, возможность более редкого тестирования контрольных штаммов, минимизация вариаций в методиках исследования создают благоприятный фон для получения достоверных результатов при сокращении затрат.

Особая проблема – планирование многоцентровых исследований. Очень важно соблюдение, кроме перечисленных, следующих условий.

Выбор микроорганизмов зависит от цели предполагаемого исследования. Например, одновременное изучение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей внебольничных и

нозокомиальных инфекций – требует значительных финансовых, временных и трудовых затрат. Именно поэтому четкая формулировка цели исследования является одним из критически важных шагов на этапе планирования исследования [6].

Исследуемые антибиотики должны включать часто используемые, а иногда и новые препараты, активность которых *in vitro* можно оценить в сравнении с известными. Однако, очевидно, что включить весь спектр антибиотиков не представляется возможным. Поэтому их выбор зависит от ценности той информации, которая может быть получена при их тестировании [70].

Эпидемиологическая информация должна включать не только выделенный микроорганизм и его чувствительность к антибиотикам, но и другие данные, позволяющие оценить причины тех или иных проблем в центрах, а также возможные пути их решения.

Таким образом, данные, полученные в хорошо спланированных многоцентровых исследованиях антимикробной резистентности, представляют не только эпидемиологическую ценность, но и служат хорошей основой для выработки рекомендаций по включению антибиотиков в локальные лекарственные формуляры в каждом центре.

## Литература

1. Внутрибольничные инфекции: Пер. с англ. Под ред. Р.П. Венцела. М.: Медицина; 1990.
2. Семина Н.А., Ковалева Е.Н. Состояние эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями в России. Материалы международной конф. “Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии”. Москва; 1998.
3. A preliminary report of the Steering Group of the Second National Prevalence Survey. National prevalence survey of hospital-acquired infections: definitions. *J Hosp Infect* 1993; 24: 69-76.
4. Aerdts S.J.A., Clasener H.A.L., Van Dalen R. et al. Prevention of bacterial colonization of the respiratory tract and stomach of mechanically ventilated patients by a novel regimen of selective decontamination in combination with initial systemic cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl A: 59-76.
5. Ayliffe G.A.J. Nosocomial infection: the irreducible minimum. *Infect Control* 1986; 7: 92-95.
6. Balow C.H. Utilizing *in vitro* Surveillance in Clinical Decision Making for the Hospital and Community Environments. In: J.A. Bosso editor. *Emerging Resistance with Gram-Positive Aerobic Infections: Fact or Fictions?* 1997. p. 41-49.
7. Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H. et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 86S-89S.
8. Bergogne-Berezin E., Decre D., Joly-Guillou M.-L. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections their treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 Suppl A: 39-47.
9. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs* 1999; 58 Suppl 1: 51-67.
10. Bouza E., Cosin J. Grupo Cooperativo para el Estudio de la Infeccion. Estudio de prevalencia de infeccion hospitalaria y consumo de antimicrobianos. *Med Clin* 1986; 87: 353-358.
11. Britt M.R., Schlepner C.J., Matsumiya S. Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection: utility in the control of nosocomial infection. *JAMA* 1978; 329: 1047-1051.
12. Bryan C.S., Hornung C.A., Reynolds K.L., Brenner E.R. Endemic bacteremia in Columbia, South Carolina. *Amer J Epidemiol* 1986; 123: 113-127.
13. Buirma R.J.A., Horrevorts A.M., Wagenvoort J.H.T. Incidence of multi-resistant Gram-negative isolates in eight Dutch hospitals. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 35-44.
14. Byl B., Clevenbergh P., Kentos A. et al. Risk factors of inappropriate antimicrobial therapy of bacteremia, relation with outcome. 36th ICAAC Conference; 1996.
15. CDC NNIS System. *National Nosocomial Infection*

- Surveillance (NNIS) Semiannual Report. May 1996.
16. Centers for Disease Control. Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR* 1986; 35 Suppl 1S: 17S-29S.
  17. Centers for Disease Control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia United States. *MMWR* 1990; 39: 31-34.
  18. Centers for Disease Control and Prevention. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths: United States, 1993. *Monthly Vit Stat Rep* 1994; 42: 4-10.
  19. Chatzinikolaou I., Abi-Said D., Tarrand J.J. et al. Recent Experience in *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Cancer Patients. 37th ICAAC Conference; 1997.
  20. Christensen G.D., Bisno A.L., McLaughlin B. et al. Nosocomial septicemia due to multiple antibiotic resistant. *Ann Intern Med* 1987; 96: 1-10.
  21. Cookson B.D. Epidemiology and control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Cur Opin Infect Dis* 1991; 4: 530-535.
  22. Coyle M.B., Lipsky B.A. Coryneform bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects. *Clin Microb Rev* 1990; 3: 227-246.
  23. Craven D.E. Nosocomial pneumonia in the intubated patient: role of gastric colonization. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1989; 8: 40-50.
  24. Daschner F.D. editor. Proven and unproved methods in hospital infection control; 1978.
  25. Daschner F.D., Frank U. Controversies in hospital infection control. *Eur J Clin Microb* 1987; 6: 335-340.
  26. Daschner F.D., Frey P., Wolff G. et al. Nosocomial infection in intensive care wards: a multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 1982; 8: 5-9.
  27. Di Nubile M.J. Antibiotics: the antipyretics of choice?. *Amer J Med* 1990; 89: 787-788.
  28. Dunagan W.C., Woodward R.S., Medoff G. et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Amer J Med* 1989; 87: 253-259.
  29. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections. *Cur Opin Infect Dis* 1995; 8: 272-274.
  30. Emori T.G., Banerjee S.N., Culver D.H. et al. Nosocomial infection in elderly patients in the United States, 1986-90. *Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 289S-293S.
  31. Emori T.G., Gaynes R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of microbiology laboratory. *Clin Microb Rev* 1993; 6: 428-442.
  32. EPINE Working Group. Prevalence of hospital-acquired infections in Spain. *J Hosp Infect* 1992; 20: 1-13.
  33. Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y. et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Amer Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-884.
  34. Felmingham D., Gruneberg R.N. and The Alexander Project Group. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 Suppl A: 1-57.
  35. Filice G.A., Van Etta L.L., Darby C.P., Fraser D.W. Bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Amer J Epidemiol* 1986; 123: 128-136.
  36. Finch R.G., Wilcox M.H., Wood M.J. Preface. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 Suppl A.
  37. Flaherty J.P., Weinstein R.A. Infection Control and Pneumonia Prophylaxis Strategies in the Intensive Care Unit. *Seminars Respir Infect* 1990; 5: 191-203.
  38. Frank U., Sterk Y., Daschner F. Incidence and Epidemiology of Nosocomial Infections (NI) in HIV-Infected Patients in a German University Hospital. 35th ICAAC Conference; 1995.
  39. Galvez-Vargas R., Bueno-Cavanillas A., Garcia-Martin M. Epidemiology, Therapy and Costs of Nosocomial Infection. *Pharmacoeconomics* 1995; 7(2): 128-140.
  40. Garner J.S., Favero M.S. Guideline for handwashing and hospital environmental control. *Infect Control* 1985; 7: 231-243.
  41. Garner J.S., Hierholzer Jr. W.J. Controversies in isolation policies and practices. In: R.P. Wenzel editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 70-81.
  42. Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G. et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Amer J Infect Control* 1988; 16(3): 128-140.
  43. Gastmeier P., Sohr D., Schumacher M. et al. To What Extent can Antibiotic use be Reduced by Preventing Nosocomial Infections?. 8th ECCMID Congress; 1997.
  44. Gatell J.M., Trilla A., Latorre X. et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 203-210.
  45. Gentry L.O. Future developments in nosocomial infections; the perspective in the United States. *J Hosp Infect* 1990; 15 Suppl A: 3-12.
  46. Haley R.W. Nosocomial infection in surgical patients: developing valid measures of intrinsic patient risk. *Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 145S-151S.
  47. Haley R.W., Culver D.H., White J.W. et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Amer J Epidemiol* 1985; 13: 97-108.
  48. Hierholzer W.J., Zervos M.J.. Bacterial Infections of Humans. In: A.S. Evans, P.S. Brachman editors. *Epidemiology and Control*. 2nd ed. 1991. p. 467-497.
  49. V. Bennett, P.S. Brachman editors. *Hospital Infections*. 3rd ed. 1992.
  50. Hospital Infection Program, National Center for Infectious Diseases. CDC. 1998.
  51. Jackson G.G. Considerations of antibiotic prophylaxis in non-surgical high risk patients. *Amer J Med* 1981; 70: 467-473.
  52. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-557.
  53. Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 185S-191S.
  54. Kerver A.J.H., Rommes J.H., Mevissen-Verhage E.A.E. et al. Colonization and infection in surgical intensive care patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 1987; 13: 347-351.

55. Kerver A.J.H., Rommes J.H., Mevissen-Verhage E.A.E. et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Critical Care Med* 1988; 16: 1087-1093.
56. Khardori N., Reuben A., Rosenbaum B. et al. In vitro susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1609-1610.
57. Kirby W.M.M. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin-resistant *Staphylococci*. *Science* 1944; 99: 452-453.
58. LaForce M. The control of infections in hospitals: 1750 to 1950. In: R.P. Wenzel. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 1-12.
59. Larson E. A casual link between handwashing and risk of infection? Examination of evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 28-36.
60. Leclercq R., Derlot E., Weber M. et al. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 10-15.
61. Lee S.C., Gerding D.N., Cleary P.P. Hospital distribution, persistence, and reintroduction of related gentamicin R plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 654-659.
62. Maillet J.M., Somme D., Novara A. et al. Nosocomial Infections in Patients older than 75 Years Admitted in a Multidisciplinary Intensive Care Unit. 37th ICAAC Conference; 1997.
63. Maki D.G. Nosocomial bacteremia: an epidemiological overview. *Amer J Med* 1981; 70: 719-732.
64. Marshall W.F., Keating M.R., Anhalt J.P., Steckelberg J.M. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. *Mayo Clin Proceed* 1989; 64: 1097-1104.
65. Martone W.J., Jarvis W.R., Culver D.H. et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: J.V. Bennet, P.S. Brachman editors. *Hospital Infections*; 1992. p. 577-596.
66. Mayer K.H., Zinner S.H. Bacterial pathogens of increasing significance in hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985; 7 Suppl 3: S371-S379.
67. McLaws M., Gold J., King K. et al. The prevalence of nosocomial and community-acquired infections in Australian hospitals. *Med J Aust* 1988; 149: 582-590.
68. Millership S.E., Patel N., Chattopadhyay B. The colonization of patients in an intensive treatment unit with gram-negative flora: the significance of oral route. *J Hosp Infect* 1986; 7: 226-235.
69. Morrison A.J. Jr., Freer C.V., Searcy M.A. et al. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. *Infect Control* 1986; 7: 550-553.
70. NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard. 3rd ed. NCCLS Document M7-A4. 1996; 16(2).
71. O'Brien T.F., Ross D.G., Guzman M.A. et al. Dissemination of an antibiotic resistance plasmid in hospital patient flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 537-543.
72. Page C.P., Bohnen J.M.A., Fletcher J.R. et al. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.
73. Pallares R., Dick R., Wenzel R.P. et al. Trends in antimicrobial utilization at a tertiary teaching hospital during a 15-year period (1978-1992). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14: 376-382.
74. Pfaller M.A. Microbiology: the role of the clinical laboratory in hospital epidemiology and infection control. In: R.P. Wenzel editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 385-405.
75. Philippon A., Mensah K., Fournier G., Freney J. Two resistance phenotypes to b-lactams of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans* in relation to lactamase types. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 698-700.
76. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: R.P. Wenzel editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 512-555.
77. Platt R., Polk B.F., Murdock B., Rosner B. Reduction of mortality associated with nosocomial urinary tract infections. *Lancet* 1982; i: 893-897.
78. Preston G.A., Larson E.L., Stamm W.E. Effect of private isolation rooms on patient care practices: colonization and infection in an intensive care unit. *Amer J Med* 1981; 70: 641-645.
79. Price J., Ekleberry A., Johnson M. et al. Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Infection Outcome and Antibiotic Resistance in an Intensive Care Unit. 37th ICAAC Conference; 1997.
80. Quinn J.P., Studemeister A.E., Divincenzon C.A., Lerner S.A. Resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*: clinical experience and biochemical mechanisms. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 892-895.
81. Riebel W., Frantz N., Adelstein D., Spagnuolo P.J. *Corynebacterium JK*: a cause of nosocomial device-related infection. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 42-49.
82. Roberts F.J., Geere I.W., Coldman A. A three-year study of positive blood cultures with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 34-46.
83. Roe E., Lowbury E.J.L. Changes in antibiotic sensitivity patterns of gram-negative bacilli in burns. *J Clin Path* 1972; 25: 176-178.
84. Ruef C. Epidemiology of Nosocomial Infections in Europe: Can We Better? 8th ECCMID Congress; 1997.
85. Sabath L.D. Current concepts: drug resistance of bacteria. *N Engl J Med* 1969; 280: 91-94.
86. Sartor C., Edwards J.R., Gaynes R.P., Culver D.H. Evolution of hospital participation in the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1986 to 1993. *Amer J Infect Control* 1995; 223: 364-368.
87. SCRIP. 1997; 2269: 5.
88. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Brit Med J* 1993; 307: 525-532.
89. Sentry Antimicrobial Surveillance Study that Tracks world wide Speed of Pathogen and Antibiotic Resistance. 21 th ICC Conference; 1999.
90. Shah P.M., Asanger R., Kahan F.M. Incidence of multi-resistance in Gram-negative aerobes from Intensive-Care-

- Units of 10 German Hospitals. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 22-34.
91. Shapiro M., Townsend T.R., Rosner B. et al. The use of antimicrobial drugs in general hospitals; patterns of prophylaxis. *N Engl J Med* 1979; 301: 351-355.
92. Sirot D., Sirot J., Labia R. et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 323-334.
93. Snyderman D.R. Clinical implications of multi-drug resistance in the Intensive-Care-Unit. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 54-63.
94. Spencer R.C., Wheat P.F., Magee J.E., Brown E.H. A three year survey of clinical isolates in the United Kingdom and their antimicrobial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 435-446.
95. Stamm W.E. Infections related to medical devices. *Ann Intern Med* 1978; 89: 764-769.
96. Stoutenbeek C.P., Van Saene H.K.F., Miranda D.R., Zandstra D.F. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984; 10: 185-192.
97. Survey Data: Experience with 271 French Hospitals (South-Eastern Region). 8th ECCMID Congress; 1997.
98. Utley A.H.C., George R.C. Nosocomial enterococcal infection. *Cur Opin Infect Dis* 1991; 4: 525-529.
99. Vanderbroucke-Grauls C.M.J.E., Vanderbroucke J.P. Effects of the selective decontamination of the digestive tract on respiratory infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991; 338: 859-862.
100. Van Saene H.K., Stoutenbeek C.P., Stoller J.K. Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit; current status and future prospects. *Critical Care Med* 1992; 20: 691-703.
101. Vaque J., Rosello J., Campins M. et al. Prevalencia de infecciones en un hospital medico-quirurgica de tercer nivel: II. Uso de antibioticos. *Med Clin* 1987; 89: 362-365.
102. Verbist L. Incidence of multi-resistance in gram-negative bacterial isolates from Intensive-Care-Units in Belgium: a surveillance study. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 45-53.
103. Voivis G.F. Pathogenome: A Database for Identifying Gene Targets in Pathogens. 37th ICAAC Conference; 1997.
104. Weinstein M.P., Murphy J.R., Reller L.B. et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II: clinical observations with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.
105. Weinstein R.A. Epidemiology and Control of Nosocomial Infections in Adult Intensive Care Units. *Amer J Med* 1990; 91 Suppl: 179-184.
106. Wenzel R.P. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistics?. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 225-227.
107. Wenzel R.P. Introduction. to Outcomes Data. 37 th ICAAC Conference; 1997.
108. Wenzel R.P., Thompson R.L., Landry S.M. et al. Hospital-Acquired Infections in Intensive Care Unit Patients: An Overview with Emphasis on Epidemics. *Infect Control* 1983; 4: 371-375.
109. Williams H., King A., Shannon K., Phillips I. Amoxicillin/clavulanate resistant *Escherichia coli*. *Lancet* 1988; i: 304-305.
110. Williams J.D. Antibiotic Policy. *Scand J Infect Dis* 1986; 49 Suppl: 175-181.
111. World Health Organization. Manual on Antimicrobial Resistance and Susceptibility Testing. Geneva; 1997.

УДК [616.2-022-084:615.33]-057.36

## Пилотное исследование длительной профилактики азитромицином острых бактериальных инфекций дыхательных путей у военнослужащих

А.И. Синопальников, Ю.А. Первов, М.Б. Богданов, А.Л. Раков

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва

### Введение

Азитромицин – азалид, характеризующийся высокой активностью в отношении большинства бактериальных возбудителей респираторных инфекций – *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydo-phila (Chlamydia) pneumoniae*, – и демонстрирующий длительное персистирование тканевых концентраций. Эти свойства делают препарат весьма привлекательным при его возможном использовании в рамках антибактериальной профилактики бактериальных инфекций дыхательных путей. Целью настоящего исследования явилась оценка профилактической эффективности азитромицина среди военнослужащих-новобранцев с высоким риском развития острых бактериальных инфекций дыхательных путей.

### Методы

В исследование были включены 200 новобранцев, находившихся в одном учебном центре недалеко от Москвы. Участники исследования были разбиты на две группы (по 100 человек в каждой). Обе группы сопоставимы по демографическим данным, идентичными были и условия пребывания новобранцев в учебном центре. С целью диагностики *M. pneumoniae*- и *S. pneumoniae*-инфекций у всех новобранцев при включении в исследование и по его окончании (т.е. через 8 нед) осуществлялось взятие венозной крови для определения уровня IgM и IgG (ИФА) и IgA, IgM и IgG (МИФ) соответственно. Новобранцы, вошедшие в I группу, в течение 8 нед прини-

мали еженедельно по 0,5 г азитромицина внутрь под контролем медицинского персонала. Новобранцы, вошедшие во II группу, не получали антибактериальной профилактики. Статистический анализ осуществлялся с использованием критерия  $\chi^2$ .

### Результаты

В I группе число эпизодов инфекции верхних дыхательных путей оказалось меньше, чем во II – 6 против 12 ( $P>0,05$ ). Однако число эпизодов инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония) в I группе оказалось достоверно меньше, чем во II – 4 против 13 ( $P<0,05$ ). В обеих группах оказалось сопоставимым число новобранцев “серопозитивных” по *M. pneumoniae* (15 и 12 военнослужащих соответственно) и *S. pneumoniae* (37 и 43 военнослужащих соответственно). Число эпизодов сероконверсии, документирующей активное течение микоплазменной и хламидийной инфекций, оказалось меньше среди новобранцев, получавших азитромицин – 2 против 8 эпизодов *M. pneumoniae*-инфекции и 3 против 7 эпизодов *S. pneumoniae*-инфекции, – но эти различия оказались недостоверными ( $P>0,05$ ).

### Заключение

Еженедельная профилактика азитромицином среди военнослужащих-новобранцев в зимний период приводит к снижению частоты эпизодов инфекции нижних дыхательных путей при отсутствии достоверных различий в частоте эпизодов инфекции верхних дыхательных путей среди новобранцев, получавших и не получавших антибактериальную профилактику. Последнее, возможно, объясняется большим этиологическим значением вирусной респираторной инфекции.

**Ключевые слова:** азитромицин, профилактика, бактериальные инфекции дыхательных путей, военнослужащие.

Контактный адрес:

А.И. Синопальников  
105229, г. Москва, Госпитальная пл., 3,  
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, кафедра терапии ГИУВ МО РФ  
Тел./факс: (095) 263-5372  
Эл. почта: aisynglasnet.ru

## Pilot Study of Long-term Azithromycin Prophylaxis of Acute Bacterial Infections of Respiratory Tract in Military Persons

A.I. Synopalnikov, J.A. Pervov, M.B. Bogdanov, A.L. Rakov

Chair of Therapy, State Medical Institute of Postgraduate Course, Ministry of Defense, Russia

### Introduction

Azithromycin is an azalide with high activity against most frequent pathogens causing respiratory community-acquired infections – *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, – and long tissue concentrations. These features make it very attractive for use in prophylaxis of bacterial respiratory tract infections. The objective of this study was to determine azithromycin ability to prevent respiratory tract infection during winter period among military recruits.

### Methods

Two groups of military recruits (100 males in each group) were entered the same training center near Moscow in January 1999. There were no differences in weight, health status, training programs, living conditions, and medical control. Serological identification before inclusion in the trial and afterwards for *M. pneumoniae* was performed by ELISA (IgG and IgM), *C. pneumoniae* was identified by MIF (IgA, IgM and IgG). Recruits in the first group were randomized to receive azithromycin 0,5g once a week for 8 weeks (January – February) under doctor's control. The second group recruits made similar visits to doctor but did not receive azithromycin. The statistic evaluation was performed by  $\chi^2$ -test.

### Results

Among azithromycin group upper respiratory

tract infections occurred in 6 versus 12 recruits in control group (statistically not significant,  $p > 0,05$ ). Lower respiratory tract infections (bronchitis and pneumonia) were developed in 4 recruits in azithromycin group and in 13 – in control group ( $p < 0,05$ ).

Seropositive reaction for *C. pneumoniae* among azithromycin group was found in 37 recruits versus 43 in control group, for *Mycoplasma pneumoniae* in 15 recruits from azithromycin group versus 12 among control group (difference not valid,  $p > 0,05$ ). Seroconversion which indicate active process in azithromycin group was lower than in control group (2 recruits for *M. pneumoniae*, 3 recruits for *C. pneumoniae* versus 8 recruits for *M. pneumoniae* and 7 recruits for *C. pneumoniae*, respectively) but the differences were not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

Both groups have similar level of unfavorable events.

### Conclusion

Weekly azithromycin prophylaxis among healthy recruits during winter period reduce frequency of lower respiratory tract infections. Reduction of upper respiratory tract infections in this trial was not statistically significant which could be reflected by the high frequency of occurrence of viruses in this pathology.

**Key words:** azithromycin, prophylaxis, bacterial infection of respiratory tract, military persons.

### Введение

Общеизвестно, что острые бактериальные инфекции дыхательных путей ввиду их широкой распространенности остаются чрезвычайно актуальной проблемой в организованных коллективах, прежде всего для военнослужащих-новобранцев. В связи с этим предпринимались и предпринимаются многочисленные попытки минимизировать заболеваемость респираторными инфекциями указанного контингента. Собственно исследования респираторных инфекций у военнослужащих послужили отправной точкой в разработке большого числа вакцин и режимов антибактериальной профилактики [9, 10]. В последующем эти режимы вакцина-

ции и антибиотикопрофилактики доказали свою эффективность и у гражданских контингентов.

Начиная с 50-х годов внутримышечные инъекции бензатин бензилпенициллина (бензатин пенициллина G) стали использовать для профилактики инфекции, вызываемой бета-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*), и борьбы против групповых случаев/эпидемий пневмококковой пневмонии у военнослужащих-новобранцев (табл. 1).

В целом подобный режим антибиотикопрофилактики оказался безопасным и эффективным. Однако сообщения о всевозрастающей распространенности пенициллинорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* создали определенные



Таблица 1. Антибиотикопрофилактика респираторных инфекций: хронология, преимущества, недостатки

Авторы, год	Препарат	Преимущества	Недостатки
Davis J., Schmidt W.C., 1957 [5], Morris A.J., Rammelkamp C.H., 1957 [15], Schreier A.J. et al., 1958 [18], Thomas R.J. et al., 1988 [19], Reichler M. et al., 1991 [17]	Бензатин пенициллин G	Доказанная эффективность в отношении <i>S. pyogenes</i> - и <i>S. pneumoniae</i> -инфекций. Простота режима дозирования – 1 200 000 ЕД внутримышечно однократно	Ограниченный спектр антибактериальной активности (отсутствие активности против внутриклеточных возбудителей респираторных инфекций, <i>H. influenzae</i> ). Распространение пенициллинорезистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i> . Аллергические реакции
Fujikawa J. et al., 1992 [7]	Эритромицин	Более адекватный задачам антибиотикопрофилактики респираторных инфекций спектр антимикробной активности (исключение – не активен <i>in vitro</i> против <i>H. influenzae</i> )	Неудобство режима дозирования: 250 мг внутрь 2 раза в сутки течение 60 дней. Высокая частота нежелательных гастроинтестинальных явлений
Gray G.C. et al., 1998 [11], Klausner J.D. et al., 1998 [12]	Азитромицин	Близкий к оптимальному спектр антибактериальной активности. Простота режима дозирования – 500 мг внутрь 1 раз в неделю	Селекция и распространение резистентных штаммов? Фармакоэкономическая целесообразность?

проблемы при проведении традиционной антибиотикопрофилактики у военнослужащих. Не вызывало сомнений, что бензатин пенициллину G необходим альтернативный режим антибиотикопрофилактики – более простой и безопасный, особенно у лиц с аллергией к пенициллинам.

В последние годы предпринимались попытки использовать в рамках антибактериальной профилактики назначение малых доз эритромицина внутрь (250 мг 2 раза в сутки на протяжении 60 дней), однако необходимость приема препарата 2 раза в день и известные нежелательные гастроинтестинальные явления, очевидно, будут создавать трудноразрешимую проблему низкой комплаентности.

В идеале перспективный антибиотик для профилактики инфекций дыхательных путей должен обладать активностью не только против грамположительных кокков, но и таких значимых для военнослужащих патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Поэтому азитромицин с продолжительным периодом полувыведения и активностью в отношении большинства возбудителей респираторных инфекций является логическим кандидатом в качестве приемлемой альтернативы пенициллину.

Целью настоящего исследования явилась оценка профилактической эффективности азитромицина у военнослужащих-новобранцев с высоким риском развития острых бактериальных инфекций дыхательных путей в первые месяцы пребывания в учебном центре.

## Материал и методы

В качестве объекта открытого проспективного нерандомизированного сравнительного исследования был избран учебный центр одной из сухопутных дивизий, базирующихся в средней полосе России. В ноябре – декабре 1998 г. были включены в исследование 200 новобранцев мужского пола в возрасте 18 – 20 лет. В ближайшие 48 ч после поступления новобранцев в учебное подразделение и подписания ими информированного согласия их включали в исследование. В исследование не включали лиц с анамнестическими указаниями на аллергические реакции к эритромицину, а также тех, кто на этапе отбора демонстрировал соответствующие признаки респираторной инфекции. Перед поступлением в учебное подразделение новобранцев не вакцинировали.

Участники исследования – новобранцы 2 рот учебного центра – были разбиты на 2 группы соответственно их приписке к конкретному подразделению: вошедшие в I группу (100 человек) на протяжении 8 нед принимали еженедельно 500 мг азитромицина внутрь (1 таблетка) под контролем медицинского персонала. Новобранцам, вошедшим во II группу (100 человек), антибактериальную профилактику не назначали.

На этапе включения в исследование на всех участников заводили стандартизованные карты, в которых регистрировали симптомы острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей (диагноз пневмонии помимо учета клинических и аускультативных признаков предполагал обязательную рентгенологическую документацию очагово-инфильт-

ративного поражения легких), обращения за медицинской помощью, диагноз заболевания, принятые врачебные мероприятия, самооценку самочувствия.

Для военнослужащих, принимавших азитромицин, были предусмотрены также следующие вопросы: число принятых таблеток препарата и причины, по которым пропускался прием очередной дозы.

С целью иммуносерологической диагностики ряда респираторных инфекций у всех новобранцев при включении в исследование (первые 48 ч с момента поступления в учебное подразделение) и по его окончании (в ближайшие 48 ч после завершения 8-недельного наблюдения) предусматривали взятие 10–12 мл крови из срединной локтевой вены.

Диагностика инфекции, вызванной *S. pyogenes*, осуществлялась путем обнаружения антистрептолизина О в реакции микрогитрации [13, 14]. Двукратное повышение титра в парных сыворотках крови, взятой при включении в исследование и по его окончании, свидетельствовало об актуальной инфекции, вызванной *S. pyogenes* [8].

Для идентификации *C. pneumoniae*-инфекции методом микроиммунофлюоресценции определяли титры специфических антител классов IgG, IgA и IgM. Острая хламидийная инфекция констатировалась в тех случаях, когда выявлялась четырехкратное повышение титра IgA или IgG либо значимое однократное повышение титра соответствующих антител: IgM  $\geq$  1:16, IgG  $\geq$  1:512 или IgA  $\geq$  1:256. Диагностика “анамнестической” инфекции основывалась на обнаружении специфического IgG в титре  $\geq$  1:16, но  $\leq$  1:512 [2, 6, 16].

Идентификация микоплазменной инфекции проводилась путем исследования титров IgG и IgM методом иммуноферментного анализа. Четырехкратное повышение титра IgG или IgM или трансформация IgM из негативных в позитивные рассматривались как свидетельство активной *M. pneumoniae*-инфекции. Перенесенную микоплазменную инфекцию констатировали при обнаружении IgG в титре  $>$  1:8 [3].

Нулевая гипотеза об отсутствии различий в частоте острых бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в исследуемой и контрольной группах новобранцев проверялась с использованием непараметрического критерия согласия  $\chi^2$  (хи-квадрат) К. Пирсона.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Главного военно-медицинского управления МО РФ.

### Результаты исследования

Обе сравниваемые группы оказались сопоставимыми по демографическим данным. Идентичными

являлись и условия пребывания участников исследования в учебном центре (размещение, распорядок дня, классные занятия и полевые учения, питание). Частота “серопозитивных” лиц, то есть имевших в прошлом контакт с микоплазменной или хламидийной инфекциями, в обеих группах оказалась сопоставимой. Так, антимиоплазменные IgG в титре  $>$  1:8 (при отсутствии феномена сероконверсии) определялись в I группе в 12% случаев, а во II – в 15%. Сходной в I и II группах оказалась и частота “серопозитивных” по *C. pneumoniae*-инфекции – 43 и 37% соответственно.

В целом в течение 8-недельного наблюдения за 200 новобранцами у 35 (17,5%) имелись симптомы острой инфекции верхних или нижних дыхательных путей, в частности кашель, лихорадка (выше 37,5°C), боли в горле, явления ринита продолжительностью более 24 ч.

У новобранцев, получавших азитромицин, отмечено меньшее число инфекций верхних и нижних дыхательных путей (табл. 2). При этом различия частоты эпизодов инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония) у обследуемых I и II групп были статистически значимыми ( $p = 0,022$ ). Снижение же частоты инфекций верхних дыхательных путей на имеющейся выборке было недостоверным, что, возможно, связано с преимущественно вирусной этиологией указанной патологии.

Небезынтересен тот факт, что профилактический прием азитромицина ассоциировался с меньшей частотой серологически верифицированных стрептококковой, микоплазменной или хламидийной инфекций (табл. 3). Впрочем, ограниченное число наблюдений не позволило утвердиться в статистически достоверном характере выявленной тенденции.

### Обсуждение результатов

Настоящее открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности профилактического приема азитромицина (500 мг еженедельно на протяжении 8 нед) проведено в популяции молодых мужчин с высоким риском острого респираторного заболевания. К сожалению, у большинства новобранцев (60–70%) не удастся установить этиологию пневмонии. Использование для этиологической ориентированности результатов микробиологического исследования мазков из зева необоснованно и ведет к неоправданным материальным затратам, поскольку большинство бактериальных респираторных патогенов является частью нормальной орофарингеальной микрофлоры. В связи с этим ретроспективное иммуносерологическое подтверждение активной респираторной инфекции представляется более корректным.

Таблица 2. Частота эпизодов инфекций верхних и нижних дыхательных путей у военнослужащих-новобранцев, получивших и не получивших антибиотикопрофилактику, абс. число

Группа наблюдения	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекции нижних дыхательных путей
I	6	4
II	12	13
p	0,138	0,022

Полученные нами данные, вполне согласуясь с результатами масштабных эпидемиологических исследований [10], свидетельствуют, что ключевыми бактериальными возбудителями респираторных инфекций у военнослужащих-новобранцев наряду со *S. pneumoniae* являются, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Азитромицин, спектр действия которого соответствует данному перечню респираторных патогенов, продемонстрировал достоверное профилактическое действие на возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония). При использовании известной формулы определения numbers needed to treat – NNT [4], то есть числа лиц, которым необходимо проведение соответствующего режима антибиотикопрофилактики для предотвращения одного случая заболевания (применительно к нашей ситуации – одного случая острого бронхита или пневмонии), согласно которой

$$NNT = \frac{1 + [A \times (B - 1)]}{A \times (B - 1) \times (A - 1)}$$

где *A* – риск заболевания лиц, не прошедших антибиотикопрофилактику, *B* – риск заболевания лиц, которым был назначен соответствующий режим антибактериальной профилактики, нами установлено, что для профилактики одного эпизода инфекции нижних дыхательных путей необходим 8-недельный прием азитромицина 8 военнослужащими-новобранцами.

Профилактическая эффективность длительного приема азитромицина была отчасти продемонстрирована и при иммуносерологической диагностике *S. pyogenes*-, *M. pneumoniae*- и *C. pneumoniae*-инфекций.

Таблица 3. Частота серологически верифицированных респираторных инфекций у военнослужащих-новобранцев, получивших и не получивших антибиотикопрофилактику, абс. число

Группа наблюдения	<i>S. pyogenes</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>
I	1	2	3
II	5	8	7
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Традиционно стратегия антибиотикопрофилактики респираторных инфекций у новобранцев предполагала однократное введение бензатин бензилпенициллина при поступлении в учебный центр, где они находились в ближайшие 6–8 нед [1]. Данный подход долгие годы признавался стандартной процедурой антибактериальной профилактики.

Исследование показало превентивную активность азитромицина против *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (речь идет о профилактике указанных инфекций, подтверждаемой иммуносерологически). Привлекательность назначения азитромицина состоит, очевидно, и в простоте приема (один раз в неделю), что выгодно отличает его от режима антибиотикопрофилактики эритромицином (2 раза в день). Здесь же следует упомянуть и о риске нежелательных явлений, связанных с введением депо-пенициллинов (аллергия на пенициллины, постинъекционные абсцессы).

Впрочем, хотя эффективность, безопасность и комплаентность указывают на определенные преимущества азитромицина, стоимость препарата является определенным сдерживающим фактором широкому позиционированию данного режима антибиотикопрофилактики респираторных инфекций. Хотя и здесь прямые ценовые сравнения (азитромицин vs. бензатин бензилпенициллин или эритромицин) вряд ли уместны, поскольку в рассматриваемой ситуации необходимо учитывать более широкий круг благоприятных последствий приема азитромицина. Последнее же, очевидно, нуждается в проведении соответствующего аналитического сравнительного исследования стоимость/эффект.

Еще один очень важный аспект: профилактический прием азитромицина потенциально может привести к селекции антибиотикорезистентных штаммов, в первую очередь *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, что заставляет осуществлять мониторинг резистентности к этому препарату. В связи с этим представляется маловероятным, что азитромицин уже в самое ближайшее время вытеснит традиционные режимы антибиотикопрофилактики (бензатин бен-

зилпенициллин) и станет рассматриваться как рутинное антибактериальное средство для профилактики острых бактериальных инфекций дыхательных путей в формируемых воинских коллективах.

### Заключение

Итак, в рамках открытого проспективного нерандомизированного сравнительного исследования оценена профилактическая эффективность азитромицина (еженедельный прием 500 мг на протяжении 8 нед) против ряда возбудителей бактериальных респираторных инфекций у военнослужащих. В течение 2-месячного пребывания 200 новобранцев (из них 100 принимали азитромицин, 100 не получали антибиотикопрофилактику) в учебном центре анализировали известные клинические и иммуносерологические признаки острых бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Как показали результаты исследования, в груп-

пе новобранцев, принимавших азитромицин, достоверно меньшим оказалось число эпизодов инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония). Были также получены и иммуносерологические свидетельства протективного действия азитромицина в отношении *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Впрочем, в последнем случае эти свидетельства не носили статистически достоверного характера, возможно, ввиду ограниченного числа наблюдений.

Учитывая изложенное, а также тот факт, что нам, очевидно, не удалось избежать предвзятости в оценке результатов нерандомизированного отбора обследуемых, необходимы дальнейшие исследования клинической, микробиологической и фармакоэкономической эффективности профилактического приема азитромицина по предотвращению острых бактериальных инфекций дыхательных путей в организованных коллективах.

### Литература

1. Диагностика, лечение, медицинская реабилитация и профилактика ревматизма. Метод. указания МО СССР. М.; 1984. 72 с.
2. Blasi F. Laboratory procedures for identifying respiratory pathogens. *Eur Resp Rev* 1996;6:235-9.
3. Cassel G.H., Gambill G., Duffy L. ELISA in respiratory infections of humans. In: Tull J.G., Razin S., editors. *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology*. New York: Academic Press; 1996. p. 123-36.
4. Cook R.J., Sackett D.L. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995;310:452-4.
5. Davis J., Schmidt W.C. Benzathine penicillin G effectiveness in the prevention of streptococcal infections in a heavily exposed population. *N Engl J Med* 1957; 256:339-42.
6. Ferraro M.J. Limitations in laboratory diagnosis of community-acquired pneumoniae and acute exacerbations of chronic bronchitis. *Hosp Med* 1997;33:14-7.
7. Fujikawa J., Struewing J.P., Hyams K.C., et al. Oral erythromycin prophylaxis against *Streptococcus pyogenes* infection in penicillin-allergic military recruits: a randomized clinical trial. *J Inf Dis* 1992;166:162-5.
8. Gray G.C., Struewing J.P., Hyams K.C., et al. Interpreting a single anti-streptolysin O test: a comparison of the "upper limit of normal" and "likelihood ratio methods". *J Clin Epidemiol* 1993;46:181-5.
9. Gray G.C., Mitchell B.S., Tueller J.E., et al. Adult pneumonia hospitalizations in the US Navy: rates and risk factors for 6,522 admissions, 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1994;139:793-802.
10. Gray G.C. Acute respiratory disease in the military. *Federal Practitioner* 1995;12:27-33.
11. Garay G.C., McPhate D.C., Leinonen M., et al. Weekly oral azithromycin as prophylaxis for agents causing acute respiratory disease. *Clin Inf Dis* 1998;28:103-10.
12. Klausner J.D., Passaro D., Rosenberg J. et al. Enhanced control of an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* with azithromycin prophylaxis. *J Infect Dis* 1998;177:161-6.
13. Klein G.C., Moody M.D., Baker C.N., et al. Micro anti-streptolysin O test. *Appl Microbiol* 1968;16:184-5.
14. Klein G.C., Hall E.C., Baker C.N., et al. Micro antistreptolysin O test: comparison of micro and macro techniques. *Am J Clin Pathol* 1970;53:159-62.
15. Morris A.J., Rammelkamp C.H. Benzathine penicillin G in the prevention of streptococci infections. *JAMA* 1957;165:664-7.
16. Quinn T.C. Diagnosis of atypical pneumonias: Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma infections. *Ann Intern Med* 1996;124:585-99.
17. Reichler M., Reynolds R., Schwartz B., et al. Epidemic of pneumococcal pneumonia at a military training camp [abstract no. 49]. In: Program and abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). Washington, DC: American Society for Microbiology; 1991.
18. Schreier A.J., Hockett V.E., Seal J.R. Mass prophylaxis of epidemic streptococcal infections with benzathine penicillin G. *N Engl J Med* 1958;258:1231-8.
19. Thomas R.J., Conwill D.E., Morton D.E., et al. Penicillin prophylaxis for streptococcal infections in the United States Navy and Marine Corps recruit camps, 1951-1985. *Rev Infect Dis* 1988;10:125-30.

УДК 615.281

## Жизненно важные антимикробные препараты, рекомендуемые ВОЗ

Дж. Д. Вильямс

*Главный директор Европейских конгрессов по химиотерапии**Переведена и перепечатана с разрешения International Journal of Antimicrobial Agents 1999;12:171-80*

Перечень жизненно важных препаратов, разрабатываемый ВОЗ, ожидают во многих странах как руководство для обеспечения основных потребностей здравоохранения. Однако следует помнить, что это только модель разработки подобного списка в каждой отдельной стране с учетом ее индивидуальных особенностей. В различных странах и даже в отдельно взятой стране перечень жизненно важных препаратов может широко варьировать, что практически предопределяет невозможность создания единого всемирного списка. В комментариях к Перечню подчеркивается, что это лишь примерная модель. Они содержат рекомендации по разработке национальных списков жизненно важных лекарственных средств, критерии выбора препаратов и другую

важную информацию. Такое длинное вступление необходимо для предупреждения возможных критических высказываний по поводу наличия одних и отсутствия других препаратов.

Широкое распространение во всем мире инфекционных болезней явилось причиной напечатать последнюю редакцию Перечня в журналах "Antibiotics/Chemotherapy Newsletter" и "International Journal of Antimicrobial Agents" – официальных изданиях Международного общества по химиотерапии. Эти издания с будут признательны за любые замечания по поводу внесенных изменений (опубликование следующей редакции Перечня ожидается в текущем году).

**Ключевые слова:** антимикробные препараты, ВОЗ, перечень препаратов.

### The WHO Model List of Essential Drugs

J.D. Williams

*Chief director of the European Congresses of Chemotherapy**Translated and repainted with permission from International Journal of Antimicrobial Agents 1999;12:171-80*

The WHO Model List of Essential Drugs is eagerly awaited in many countries as a guide to what should be provided for basic health needs. Colloquially known as the "Essential Drugs List" it should perhaps be remembered that it is only a model list – a model which should be used to compile an essential drugs list. The essential drugs vary from country to country and even within a country so a single essential drug list cannot be compiled for the world. The text which accompanies the biennial updating of the list makes it clear that it is a

Model and provides guidelines for establishing a national regional program of essential drugs, criteria for selection of essential drugs and other supporting data. The list is a model only. This long preamble is necessary to forestall criticism of why some drugs are included and other are excluded. A good deal of informed debate goes on over what is included on the Model List because the model list does tend to be accepted as "The Essential Drugs List". Certainly the list does contain drugs which could make up the essential drugs for each country.

As one would expect from the prevalence of infection in the world the Model List contains many antimicrobials and for this reason we are publishing the latest list of compounds in the Antibiotics/Chemotherapy Newsletter and in the

Адрес для переписки:  
J.D. Williams  
Editorial Office IJAA,  
7-9 William Road,  
London, NW1 3ER, UK

International Journal of Antimicrobial Agents - the two official publications of the International Society of Chemotherapy. In the Newsletter we give only minimal information namely the list of anti-infective and anti-cancer drugs included on the list. In the International Journal of Antimicrobial Agents you

can find more detail on model and the indications made to the previous list. Needless to say the editors of both publications would like to receive comments on the list: the next revision is less than a year away.

**Key words:** antimicrobials, WHO, essential drugs.

## От редакции

В Перечень жизненно важных лекарственных средств (Essential Drugs List) входят препараты, отсутствие которых создает реальную опасность для жизни пациентов. Отделение жизненно важных лекарственных средств от желательных, но необязательных и бесполезных, позволяет организовать лекарственное обеспечение с позиций интересов пациентов и реального состояния экономики.

Представляемый ВОЗ перечень является примерной моделью разработки подобного списка в каждой стране с учетом особенностей местного здравоохранения, и его нельзя расценивать как обязательный всемирный список. В России разработкой списка жизненно важных лекарственных средств в последние годы занимаются эксперты Министерства здравоохранения РФ. Первая редакция данного документа была проанализирована экспертами Европейского регионального бюро ВОЗ. Результаты оценки оказались неутешительными: из 600 препаратов лишь 158 вошли в аналогичный перечень ВОЗ. Кроме того, 375 препаратов из отечественного перечня ВОЗ не рекомендуют в качестве жизненно важных.

Сравнение Перечня жизненно важных лекарственных средств, рекомендуемых ВОЗ, и Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденного приказом МЗ РФ № 30 от 26.01.2000 г., показывает, что количество антимикробных препаратов в обоих перечнях практически

Препараты	ВОЗ	Минздрав РФ
Антибактериальные (системные)	26	25
Противотуберкулезные	9	8
Противогрибковые	6	7

совпадает. Однако в отечественном перечне отсутствуют препараты, входящие во все современные схемы антибактериальной терапии: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, феноксиметилпенициллин, оксациллин. В то же время в российский перечень внесено 6 цефалоспоринов (в перечне ВОЗ – 2 цефало-

спорина), 2 карбапенема (ВОЗ – только имипенем) и т.д. В качестве антисинегнойного пенициллина в нашей стране рекомендуется использовать карбенициллин, препарат, который в мире практически не применяется последние 10 лет.

Анахронизмом является включение в список почти не изученного противогрибкового препарата амфотерицина В с метилглюкамином в таблетках. Гораздо современнее и полнее выглядит отечественный список противотуберкулезных средств, однако и в него, к сожалению, не вошли комбинированные препараты.

Поскольку в нашей стране продолжается разработка федерального и региональных перечней жизненно важных лекарственных средств, знакомство с рекомендациями ВОЗ будет полезно для врачей и организаторов здравоохранения.

## Для лучшего понимания Перечня внимательно изучите следующие пояснения

**Квадратом** □ отмечены препараты, альтернативой которым могут быть другие представители данной группы. Выбор зависит от стоимости и доступности эквивалентного препарата.

**Цифры в круглых скобках после названий препаратов означают:**

- (1) – препарат может применяться только по назначению специалиста, необходимы уточнение диагноза, индивидуальный расчет дозы или специальное оборудование;
- (2) – особое значение или высокая эффективность препарата;
- (3) – при почечной недостаточности препарат противопоказан или необходима коррекция дозы;
- (4) – улучшение комплаентности;
- (5) – особые фармакокинетические свойства препарата;
- (6) – нежелательные реакции снижают соотношение пользы и риска от применения препарата;
- (7) – ограниченные показания к применению или узкий спектр активности;

(8) – имеются пролонгированные формы препарата;

(9) – для улучшения безопасности и эффективности рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг.

**Буквами в круглых скобках после названий препаратов поясняется причина включения дополнительных препаратов:**

(А) – если препарат из основного списка недо-  
ступен;

(Б) – когда известно, что препарат из основного списка неэффективен или не может быть назначен конкретному пациенту;

(В) – препарат используется при редких заболеваниях или в исключительных случаях.

Когда активностью обладает определенная соль или эфир, это указано в скобках. Если активная составляющая препарата является солью или эфиром, то их названию, взятому в скобки, предшествует союз «как».

**ПЕРЕЧЕНЬ  
ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ,  
РЕКОМЕНДУЕМЫХ ВОЗ  
(10-я редакция)**

Препарат, путь введения, лекарственные формы и действующее вещество	Предложения и изменения, внесенные в настоящую редакцию
1	2
<b>6. Антимикробные препараты</b>	
<b>6.1 Антигельминтные препараты</b>	
6.1.1 Применяемые при кишечных гельминтозах	
<i>Альбендазол</i> – жевательная таблетка, 400 мг	
<i>Левамизол</i> – таблетки, 50 и 150 мг (как гидрохлорид)	Комментарий (8) снят для левамизола, так как этот препарат признан одним из четырех антигельминтных средств первого ряда
<i>Мебендазол</i> – пастилки, 100 и 500 мг	
<i>Никлозамид</i> – пастилки, 500 мг	
<i>Празиквантел</i> – таблетки, 160 и 600 мг	
<i>Пирантел</i> – пастилки, 250 мг (как эмбонат) суспензия, 50 мг (как эмбонат)/мл	
6.1.2 Действующие на филярии	
<i>Диэтилкарбамазин</i> – таблетки, 50 и 100 мг (дигидроцитрат)	<i>Диэтилкарбамазин</i> дополнительно выпускается в таблетках по 100 мг
<i>Ивермектин</i> – таблетки, 3 и 6 мг	<i>Ивермектин</i> дополнительно выпускается в таблетках по 3 мг
Препараты резерва	
<i>Сурамин натрий</i> (Б) (2, 7) – порошок для инъекций, 1 г в ампулах	
6.1.3 Противошистосомные и другие противотрематодные препараты	
<i>Празиквантель</i> , таблетки, 600 мг	
<i>Триклабендазол</i> , таблетки, 250 мг	
Название этого раздела изменено в связи с включением триклабендазола, который назначается для лечения фасциоза и парагонимоза. Данный препарат использовался в программах ВОЗ, так как эффективен и хорошо переносится пациентами. Это пример того, как, используя Перечень, можно добиться выпуска необходимого препарата в ситуации, когда фармацевтическая промышленность не заинтересована в разработке лекарственного средства. Комитет по безопасности отмечает, что препарат использовался у относительно небольшого числа пациентов, однако проблем, связанных с токсичностью, опасаться не следует.	
<i>Метрифонат</i> , назначавшийся при инвазиях, вызванных <i>Schistosoma haematobium</i> , исключен, так как больше не используется для лечения шистосомоза.	

1	2
<p>Препараты резерва</p>	
<p><i>Оксамниксин</i> (В) (8) – капсулы, 250 мг и сироп, 250 мг/5 мл</p>	<p><i>Оксамниксин</i> отнесен в раздел “Дополнительные препараты”, ему присвоены (В) и (8)</p>
<p><b>6.2 Антибактериальные препараты</b></p>	
<p>6.2.1 Бета-лактамы антибиотики</p>	
<p><i>Амоксициллин</i> – капсулы или таблетки, 250 и 500 мг (ангидрид), порошок для приготовления суспензии, 125 мг (ангидрид)/5 мл</p>	<p>Несмотря на широкое распространение во многих регионах пенициллинорезистентных пневмококков, <i>амоксициллин</i>, <i>ампициллин</i>, <i>бензилпенициллин</i> и их производные остаются ведущими препаратами для лечения инфекций дыхательных путей. Пероральные формы <i>амоксициллина</i> более предпочтительны, чем пероральные формы <i>ампициллина</i>, за исключением шигеллеза, при котором рекомендован <i>ампициллин</i>. Комментарий (4) снят для <i>амоксициллина</i> и <i>ампициллина</i>; <i>амоксициллин</i> и <i>кловасициллин</i> дополнительно выпускаются в таблетках по 1 г</p>
<p><i>Ампициллин</i> – порошок для инъекций, 500 мг и 1 г (натриевая соль), во флаконах</p>	
<p><i>Бензатин бензилпенициллин</i> – порошок для инъекций, 1,44 г бензилпенициллина (= 2,4 млн ЕД), в ампулах, 5 мл</p>	
<p><i>Бензилпенициллин</i> – порошок для инъекций, 600 мг (= 1 млн ЕД) натриевой или калиевой соли, во флаконах</p>	
<p><input type="checkbox"/> <i>Кловасициллин</i> – капсулы, 500 мг и 1 г (как натриевая соль), порошок для перорального применения, 125 мг (как натриевая соль)/5мл, порошок для инъекций, 500 мг (как натриевая соль), во флаконах</p>	
<p><i>Феноксиметилпенициллин</i> – таблетки, 250 мг (как калиевая соль), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 250 мг (как калиевая соль)/5мл</p>	
<p><i>Прокаин бензилпенициллин</i> – порошок для инъекций, 1 г (= 1 млн ЕД), 3 г (= 3 млн ЕД), в ампулах</p>	
<p><i>Амоксициллин</i> + <i>клавулановая кислота</i> – таблетки, 500 мг + 125 мг</p>	<p><i>Амоксициллин</i>+<i>клавулановая кислота</i> включены для лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами, резистентными к ампициллину из-за выработки <math>\beta</math>-лактамаз. Возможно назначение других ингибиторов <math>\beta</math>-лактамаз, таких, как сульбактам.</p>
<p><i>Цефтазидим</i> – порошок для инъекций, 250 мг (как пентагидрат), во флаконах</p>	<p><i>Цефтазидим</i> предназначен для лечения инфекций, вызванных <i>Pseudomonas</i> spp., резистентных к аминогликозидам.</p>
<p><input type="checkbox"/> <i>Цефтриаксон</i> – порошок для инъекций, 250 мг (как натриевая соль), во флаконах</p>	<p>Квадрат перед словом «<i>цефтриаксон</i>» означает, что могут назначаться другие парентеральные цефалоспорины, например цефотаксим для терапии бактериального менингита. Ни один из этих препаратов не рекомендуется с профилактической целью в хирургии, где более предпочтительны цефуроксим или цефазолин; продолжительность терапии следует ограничить до минимального срока</p>
<p><i>Имипенем</i> + <i>циластатин</i> – порошок для инъекций, 250 мг (как моногидрат) + 250 мг (как натриевая соль), 500 мг (как моногидрат) + 500 мг (как натриевая соль), во флаконах</p>	<p><i>Имипенем</i>+<i>циластатин</i> включены в данный раздел для терапии тяжелых госпитальных инфекций, вызванных множественно резистентными микроорганизмами, такими, как <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter</i> spp.</p>



1	2
6.2.2 Другие антибиотики	
<i>Хлорамфеникол</i> (7) – капсулы, 250 мг, суспензия для приема внутрь, 150 мг (как пальмитат)/5 мл, порошок для инъекций, 1 г (натрия сукцинат), во флаконах	
<i>Ципрофлоксацин</i> – таблетки, 250 мг (как гидрохлорид)	
<i>Доксициклин</i> (5, 6) – капсулы или таблетки, 100 мг (гидрохлорид)	<i>Доксициклина гиклат</i> заменен на <i>доксициклина гидрохлорид</i>
<i>Эритромицин</i> – капсулы или таблетки, 250 мг (как стеарат или этил сукцинат), порошок для приготовления суспензии, 125 мг (как стеарат или этил сукцинат) в ампулах, порошок для инъекций, 500 мг (как лактобионат), в ампулах	
<i>Гентамицин</i> (2, 4, 7, 11) – 10 мг и 40 мг (как сульфат)/мл в 2 мл ампулах для инъекций	Комментарии (2) и (7) оставлены для <i>гентамицина</i> с целью избежать его неоправданного назначения. Добавлен комментарий (11). Дозу препарата необходимо всегда рассчитывать исходя из массы тела пациента и клиренса креатинина
<i>Метронидазол</i> – таблетки, 200–500 мг, для инфузий, 500 мг во флаконах, 100 мл, свечи, 500 мг и 1 г, суспензия, 200 мг (как бензоат)/5мл	
<i>Налидиксовая кислота</i> (8) – таблетки, 250 и 500 мг	
<i>Нитрофурантоин</i> (4, 8) – таблетки, 100 мг	Комментарий (7) исключен для <i>нитрофурантоина</i>
<i>Спектиномицин</i> (8) – порошок для инъекций, 2 г (как гидрохлорид), во флаконах	
<i>Сульфадиазин</i> (4) – таблетки, 500 мг для инъекций, 250 мг (натриевая соль), в ампулах, 4 мл	<i>Сульфадимидин</i> заменен <i>сульфадиазином</i> , так как последний в сочетании с <i>пиреметамин</i> ом более эффективен для лечения токсоплазмоза. Следует обратить внимание на более низкую растворимость <i>сульфадиазина</i> по сравнению с <i>сульфадимидином</i> , в связи с чем во время лечения необходимо назначать обильное питье
<i>Сульфаметоксазол + триметоприм</i> <i>Ко-тримоксазол</i> (4) – таблетки, 100 мг + 20 мг, 400 мг + 80 мг, суспензия, 200 мг + 40 мг/5 мл для инъекций, 80 мг + 16 мг/мл, в ампулах 5 мл, 80 мг + 16 мг/мл, в ампулах, 10 мл	Добавлены две внутривенные формы <i>ко-тримоксазола</i> для пациентов, у которых невозможна пероральная терапия. Внутривенные формы <i>триметоприма</i> добавлены с той же целью. Комитет счел невозможным однозначно заявить о чувствительности <i>Streptococcus pneumoniae</i> к <i>ко-тримоксазолу</i> . Препарат сохраняет значение в лечении инфекций дыхательных путей
<i>Триметоприм</i> (8) – таблетки, 100 и 200 мг для инъекций, 20 мг/мл, в ампулах, 5 мл	
Препараты резерва	
<i>Хлорамфеникол</i> (B) – масляная суспензия, 0,5 мг (как натрия сукцинат)/мл, в ампулах, 2 мл	Масляная суспензия <i>хлорамфеникола</i> предназначена для применения во время массовых вспышек менингококкового менингита. Поэтому ее следует назначать во время вспышек менингококковой инфекции и тогда, когда другие формы антибактериальной терапии неэффективны
<i>Клиндамицин</i> (B) (8) – капсулы, 150 мг для инъекций, 150 мг (как фосфат)/мл	
<i>Ванкомицин</i> – порошок для инъекций, 250 мг (как гидрохлорид), во флаконах	

1	2
6.2.3 Противолепрозные препараты	
<i>Клофазимин</i> – капсулы, 50 и 100 мг	
<i>Дапсон</i> – таблетки, 25, 50 и 100 мг	Добавлены таблетки <i>дапсона</i> , 25 мг, так как он используется в схемах лечения лепры у детей до 10 лет
<i>Рифампицин</i> – капсулы или таблетки, 150 и 300 мг	
6.2.4 Противотуберкулезные препараты	
<i>Этамбутол</i> (4) – таблетки, 100–400 мг (гидрохлорид)	
<i>Изониазид</i> – таблетки, 100–300 мг	
<i>Изониазид</i> + <i>этамбутол</i> (5) – таблетки, 150 мг + 400 мг	С целью повышения комплаентности, комментарий (5) добавлен для комбинированных препаратов <i>изониазид</i> + <i>этамбутол</i> , <i>рифампицин</i> + <i>изониазид</i> и <i>рифампицин</i> + <i>изониазид</i> + <i>пиразинамид</i> в списке основных препаратов и для комбинации <i>тиоацетазон</i> + <i>изониазид</i> в списке резервных препаратов. Все комбинации, содержащие <i>рифампицин</i> , обладают одинаковой биодоступностью
<i>Пиразинамид</i> – таблетки, 400 мг	
<i>Рифампицин</i> – капсулы или таблетки, 150 и 300 мг	
<i>Рифампицин</i> + <i>изониазид</i> (5) – таблетки, 150 мг + 75 мг, 300 мг + 150 мг, 150 мг + 150 мг	
<i>Рифампицин</i> + <i>изониазид</i> + <i>пиразинамид</i> (5) – таблетки, 150 мг + 75 мг + 400 мг, 150 мг + 150 мг + 500 мг	Для еженедельного применения
<i>Стрептомицин</i> (4) – порошок для инъекций, 1 г (как сульфат), во флаконах	
Препараты резерва	
<i>Тиоацетазон</i> + <i>изониазид</i> (А) (5, 7) – таблетки, 50 мг + 100 мг, 150 мг + 300 мг	
<b>6.3 Противогрибковые препараты</b>	
<i>Амфотерицин В</i> (4) – порошок для инъекций, 50 мг, во флаконах	
<i>Гризеофульвин</i> (7) – капсулы или таблетки, 125 и 250 мг	
<i>Кетоконазол</i> (2) – таблетки, 200 мг суспензия, 100 мг/5 мл	<i>Кетоконазол</i> оставлен как прототип пероральных имидазолов. <i>Флуконазол</i> и <i>итраконазол</i> более эффективны и менее гепатотоксичны, чем <i>кетоконазол</i> , но более дороги. <i>Флуконазол</i> является самым эффективным препаратом для лечения криптококкового менингита, действует на большинство штаммов <i>Candida</i> spp., но не активен против <i>Aspergillus</i> spp. <i>Итраконазол</i> является препаратом выбора для лечения аспергиллеза, гистоплазмоза и пенициллеза у пациентов с иммунодефицитом и при поддерживающей терапии криптококковой инфекции, после отмены амфотерицина В
<i>Нистатин</i> – таблетки, 100 000 и 500 000 ЕД, лепешки, 100 000 ЕД, пессарии, 100 000 ЕД	
Препараты резерва	
<i>Флюцитозин</i> (Б) (4, 8) – капсулы, 250 мг раствор для инъекций, 2,5 г в 250 мл	
<i>Калия йодид</i> (А) – насыщенный раствор	
<b>6.4 Противовирусные препараты</b>	
6.4.1 Противогерпетические препараты	
<i>Ацикловир</i> (8) – таблетки, 200 мг, порошок для инъекций, 250 мг (как натриевая соль), во флаконах	Для лечения диссеминированных форм <i>herpes simplex</i> и <i>herpes zoster</i> у пациентов с иммунодефицитом и герпетического энцефалита добавлен комментарий (8)

1	2
<p>6.4.2 Антиретровирусные</p> <p><i>Зидовудин</i> (8) – капсулы, 100 мг, таблетки, 250 мг, для инъекций, 10 мг/мл в ампулах, 20 мл, раствор для приема внутрь, 50 мг/5 мл</p>	<p>Препараты для терапии инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы. Применение <i>зидовудина</i> снижает или предотвращает трансплацентарную передачу ВИЧ-инфекции. Это единственное показание, для которого данный препарат включен в настоящий Перечень. Монотерапия зидовудином, за исключением случаев применения при беременности, в настоящее время признана устаревшей в силу развития резистентности к препарату. Стоимость тройной терапии антиретровирусными препаратами превышает бюджетные средства большинства национальных программ по лечению ВИЧ, поэтому особенности терапии ВИЧ/СПИД должны определяться в каждой стране индивидуально</p>
<p><b>6.5 Противопротозойные препараты</b></p>	
<p>6.5.1 Противоамебные и противоямблиозные препараты</p>	
<p><i>Дилоксанид</i> – таблетки, 500 мг (фураат)</p> <p><i>Метронидазол</i> – таблетки, 200–500 мг, раствор для инъекций, 500 мг, во флаконах, 100 мл, суспензия для приема внутрь, 200 мг (как бензоат)/5мл</p>	
<p>6.5.2 Противолейшманиозные препараты</p>	
<p><i>Меглумина антимоциат</i> для инъекций, 30%, эквивалентно 8,5% сурьмы, в ампулах, 5 мл</p> <p><i>Пентамидин</i> (5) – порошок для инъекций, 200 и 300 мг (изотионат), в ампулах</p>	
<p>В новой редакции добавлен <i>пентамидин</i>, порошок для инъекций, 300 мг (изотионат) во флаконах</p>	
<p>Препараты резерва</p>	
<p><i>Амфотерицин В</i> (Б) (4) – порошок для инъекций, 50 мг, во флаконах</p>	
<p>6.5.3 Противомаларийные препараты</p>	
<p>(а) Для лечения</p>	
<p><i>Хлорохин</i> – таблетки, 100 и 150 мг (как фосфат или сульфат), сироп, 50 мг (как фосфат или сульфат)/5 мл, для инъекций 40 мг (как гидрохлорид, фосфат или сульфат)/мл, в ампулах, 5 мл</p>	
<p><i>Примахин</i> – таблетки, 7,5 и 15 мг (как дифосфат)</p>	
<p><i>Хинин</i> – таблетки, 300 мг (бисульфат или сульфат) для инъекций, 300 мг (как гидрохлорид)/мл, в ампулах, 2 мл</p>	
<p>Препараты резерва</p>	
<p><i>Доксициклин</i> (Б) – капсулы или таблетки, 100 мг (гидрохлорид)</p>	
<p><i>Доксициклина гиклат</i> заменен на <i>доксициклина гидрохлорид</i>. Назначается только в сочетании с хинином</p>	
<p><i>Мефлохин</i> (Б) – таблетки, 250 мг (как гидрохлорид)</p>	
<p><i>Сульфадоксин + пириметамин</i> (Б) – таблетки, 500 мг + 25 мг</p>	
<p>Для ограниченного применения</p>	
<p><i>Артемептр</i> – для инъекций, 80 мг/мл, в ампулах, 1 мл</p>	

1	2
<p>(б) Для профилактики</p> <p><i>Хлорохин</i> – таблетки, 150 мг (как фосфат или сульфат), сироп, 50 мг (как фосфат или сульфат)/5 мл</p> <p><i>Мефлохин</i> – таблетки, 250 мг (как гидрохлорид)</p> <p><i>Прогуанил</i> – таблетки, 100 мг (гидрохлорид)</p>	<p><i>Прогуанил</i> назначается только в сочетании с <i>хлорохином</i>. Ни один противомалярийный препарат не гарантирует 100% защиты. Профилактику обязательно следует проводить для беременных женщин, неиммунизированных лиц, находящихся в эндемичных районах, рабочих и военнослужащих, проживающих в тесных коллективах</p>
<p>6.5.4 Противопневмоцистные и противотоксоплазмозные препараты</p>	<p>Этот раздел включен в связи с ростом числа пациентов с иммунодефицитными состояниями, такими, как лейкоз, рак или СПИД, и назначаются для лечения заболеваний, вызванных оппортунистическими микроорганизмами <i>Toxoplasma gondii</i> и/или <i>Pneumocystis carinii</i>. В раздел включены <i>пентамидин</i>, <i>пириметамин</i> и <i>ко-тримоксазол</i></p>
<p><i>Пентамидин</i> (2) – таблетки, 200 и 300 мг</p>	
<p><i>Пириметамин</i> – таблетки, 25 мг</p>	
<p><i>Ко-тримоксазол</i> – для инъекций, 80 мг + 16 мг/мл в ампулах, 5 мл, 80 мг + 16 мг/мл в ампулах, 10 мл</p>	
<p>6.5.5 Противотрипаносомозные</p>	<p>В новой редакции добавлен пентамидин, порошок для инъекций, 300 мг (изотионат) во флаконах</p>
<p>(а) Африканский трипаносомоз</p>	
<p><i>Меларсопрол</i> (2) – для инъекций, 3,6% раствор</p>	
<p><i>Пентамидин</i> (2) – порошок для инъекций, 200 и 300 мг (изотионат), во флаконах</p>	
<p><i>Сурамин натрий</i> – порошок для инъекций, 1 г, во флаконах</p>	
<p>Препараты резерва</p>	
<p>(б) Американский трипаносомоз</p>	
<p><i>Бензнидазол</i> (7) – таблетки, 100 мг</p>	
<p><i>Нифуртимокс</i> (2, 8) – таблетки, 30, 120 и 250 мг</p>	
<p><b>6.6 Репелленты</b></p>	
<p><i>Диэтилтолуамид</i> – раствор для местного применения, 50 и 75%</p>	
<p><b>13. Дерматологические препараты (для местного применения)</b></p>	
<p><b>13.1 Противогрибковые препараты</b></p>	
<p><i>Бензойная кислота</i> + <i>салициловая кислота</i> – мазь или крем, 6 % + 3 %</p>	
<p><i>Миконазол</i> – мазь или крем, 2% (нитрат)</p>	
<p><i>Натрия тиосульфат</i> – раствор, 15%</p>	
<p>Препараты резерва</p>	
<p><i>Селена сульфид</i> (В) – поверхностно-активная суспензия, 2%</p>	
<p><b>13.2 Противомикробные препараты</b></p>	
<p><i>Метилпросанилиума хлорид</i> (генциан фиолетовый) – водный раствор, 0,5% настойка, 0,5%</p>	

1	2										
<p><i>Неомицин + бацитрацин (7) – мазь, 5 мг</i>  <i>Неомицин сульфат + 500 ЕД бацитрацин цинк /г</i></p>	<p>Антибиотики широко используются для лечения инфекций кожи, но следует учитывать проблемы, связанные с их токсичностью и резистентностью микроорганизмов. Комбинация <i>неомицин + бацитрацин</i> сохранена в Перечне, хотя возможно использование и других препаратов, например <i>фузидиевой кислоты</i>. Неомицин исключен из раздела</p>										
<p><i>Калия перманганат – водный раствор, 1:10 000</i></p>											
<p><i>Сульфадиазин серебра – крем, 1% в 500-граммовых тубах</i></p>											
<b>13.6 Препараты для лечения чесотки и педикулеза</b>											
<p><i>Бензилбензоат – лосьон, 25%</i></p>	<p>Можно использовать <i>осажденную серу</i></p>										
<p><i>Перметрин – крем, 5%, лосьон, 1%</i></p>											
<p>Препараты резерва</p>											
<p><i>Меглумина иотроксат (В) – раствор, 5–8 г йода в 100–250 мл</i></p>											
<b>15. Дезинфектанты и антисептики</b>											
<b>15.1 Антисептики</b>											
<p><i>Хлоргексидин – раствор, 5% (диглюконат) для разведения</i></p>	<p>Перекись водорода исключена из данного раздела ввиду повреждающего действия на ткани и задержки заживления ран, для лечения которых используется препарат</p>										
<p><i>Поливидон – йодный раствор, 10%</i></p>											
<b>15.2 Дезинфектанты</b>											
<p><i>Хлороксиленол – раствор, 4,8%</i></p>	<p>Феноловые препараты заменены <i>хлороксиленолом</i>. Можно использовать другие дезинфектанты</p>										
<p><i>Глутарал – раствор, 2%</i></p>											
<p><i>Хлорная известь – порошок (0,1% хлора) для приготовления раствора</i></p>	<p>Кальция гипохлорид заменен <i>хлорной известью</i>, так как последняя более устойчива, удобна в применении и при приготовлении раствора дает высокие концентрации хлора – 0,1%. Возможно использование растворов с разной концентрацией активного хлора</p>										
<b>17. Препараты, применяемые при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта</b>											
<b>17.7 Препараты для лечения диареи</b>											
17.7.1 Пероральные препараты											
<p><i>Соль для пероральной регидратации (для приготовления глюкозо-солевых растворов) – порошок, 27,9 г/л</i></p>											
<table border="0"> <tr> <td>Компоненты</td> <td>г/л</td> </tr> <tr> <td><i>натрия хлорид</i></td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td><i>тринатрий цитрат дигидрат</i></td> <td>2,9</td> </tr> <tr> <td><i>калия хлорид</i></td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td><i>глюкоза</i></td> <td>20,0</td> </tr> </table>	Компоненты	г/л	<i>натрия хлорид</i>	3,5	<i>тринатрий цитрат дигидрат</i>	2,9	<i>калия хлорид</i>	1,5	<i>глюкоза</i>	20,0	<p><i>Тринатрий цитрат дигидрат</i> может быть заменен <i>натрия гидрокарбонатом</i> (натрия бикарбонатом) – 2,5 г/л. Однако последний нестабилен в тропиках, поэтому может быть рекомендован только для немедленного использования</p>
Компоненты	г/л										
<i>натрия хлорид</i>	3,5										
<i>тринатрий цитрат дигидрат</i>	2,9										
<i>калия хлорид</i>	1,5										
<i>глюкоза</i>	20,0										
17.7.2 Антидиарейные (симптоматические)											
<p><i>Кодеин (1а) – таблетки, 30 мг (фосфат)</i></p>											

1	2
<b>21. Препараты, используемые в офтальмологической практике</b>	
<b>21.1 Антимикробные препараты</b>	
<i>Гентамицин</i> – раствор (глазные капли), 0,3% (как сульфат)	По данным Комитета, Союз за глобальную ликвидацию трахомы (Alliance for Global Elimination of Trachoma), созданный под эгидой ВОЗ, проводит исследования эффективности однократного назначения <i>азитромицина</i> внутрь для лечения трахомы. Так как результаты исследования еще не обнародованы, препаратом выбора остается <i>тетрациклин</i> *
<i>Йодоксуридин</i> – раствор (глазные капли), 0,1%, глазная мазь, 0,2%	
<i>Серебра нитрат</i> – раствор (глазные капли), 1%	
<i>Тетрациклин</i> – глазная мазь, 1% (гидрохлорид)	

\* **От редакции.** В исследовании J. Schachter, K.S. West, D. Mabey, et al. (Azithromycin in control of trachoma. Lancet 1999; 354: 630-35) доказана эффективность 3-кратного приема азитромицина *per os* при трахоме.

УДК 616.2-022-085.33:577.182.62

## Значение новых макролидов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей: обзор экспериментальных и клинических данных

К. Карбон\*, М.Д. Пул\*\*

\* Госпиталь Биша–Клода Бернара, Париж, Франция

\*\* Кафедра отоларингологии и детских болезней, Техасский университет, Хьюстон, Техас, США

Переведена с английского и перепечатана с разрешения *Journal of Chemotherapy* 1999;11:107-18.

Макролиды являются классом антибиотиков, хорошо изученным и часто применяемым при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей (ИДП). Новейшие макролиды – кларитромицин и азитромицин – нередко рассматриваются как препараты выбора или альтернативы, при этом считается, что они превосходят эритромицин по микробиологической активности и клинической эффективности.

Данные, полученные *in vitro*, показывают, что кларитромицин и азитромицин высокоактивны (МПК 0,5 мг/л) в отношении некоторых возбудителей ИДП. Однако оба препарата обладают природной низкой активностью против *Haemophilus influenzae*, в то время как у ряда других значимых возбудителей, а именно *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, наблюдается высокая распространенность приобретенной устойчивости. Во многих странах частота резистентности к кларитромицину и азитромицину продолжает расти вместе с перекрестной резистентностью к эритромицину.

Максимальная концентрация кларитромицина и азитромицина в сыворотке меньше МПК<sub>90</sub> для *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Известно, что концентрация макролидов в тканях значительно превосходит таковую в сыворотке. Однако высокая концентрация в тканях во многом является

отражением высокой внутриклеточной концентрации. Уровни кларитромицина и азитромицина во внеклеточной тканевой жидкости, где находятся *H. influenzae* и стрептококки, соответствующих концентраций в сыворотке и, следовательно, являются недостаточными. Предполагают, что фагоциты направленно доставляют азитромицин к очагам инфекции, но доказательства этой гипотезы не очень убедительны.

Данные современного клинического опыта применения кларитромицина и азитромицина согласуются с результатами доклинических исследований и указывают на то, что эти препараты имеют ограниченную эффективность при некоторых ИДП. Кларитромицин и азитромицин являются препаратами выбора в лечении инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, но они не могут более рассматриваться в качестве препаратов выбора при внебольничных ИДП, которые чаще обусловлены *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Более того, в регионах с высокой частотой *S. pneumoniae*, резистентных к антибиотикам, их использование в качестве альтернативных средств также весьма спорно.

**Ключевые слова:** макролиды, инфекции дыхательных путей, азитромицин, кларитромицин, антибиотикорезистентность.

Контактный адрес:

Claude Carbon

Service de Medecine Interne, Institut National de la Sante et Recherche Medical, Unite 13

Hopital Bichat – Claude Bernard, Paris, France

Тел.: +33-1- 40257001; Факс: +33-1- 40258845

## The Role of Newer Macrolides in the Treatment of Community-Acquired Respiratory Tract Infections: a Review of Experimental and Clinical Data

C. Carbon\*, M.D. Poole\*\*

\* Service de Medecine Interne, Institut National de la Sante et Recherche Medical, Hopital Bichat – Claude Bernard, Paris, France.

\*\* Departments of Otolaryngology and Pediatrics, University of Texas, Houston, Texas, USA.

Translated from the english and reprinted with permission from the Journal of Chemotherapy, 1999,11:107-118

The macrolide class of antibiotics is well established and often recommended for use in the treatment of community-acquired respiratory tract infections (RTI). The newer agents clarithromycin and azithromycin are frequently prescribed as first- or second-line therapy, and have been considered as superior to erythromycin in microbiological activity and clinical efficacy.

*In-vitro* data show that clarithromycin and azithromycin have good activity (MIC<sub>95</sub> 0,5 mg/l) against certain RTI pathogens. However the activity of both compounds is intrinsically low against *Haemophilus influenzae* whilst several other important RTI pathogens – notably *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* – exhibit a high prevalence of resistance to them. In many countries, the prevalence of resistance to clarithromycin and azithromycin is still rising with cross-resistance with erythromycin.

Maximum serum concentrations of clarithromycin and azithromycin are lower than the MIC<sub>90s</sub> for these agents against *H. influenzae* and *S. pneumoniae*. Concentrations in tissues have been reported to be much higher than those in serum. However, the high concentrations observed

in tissues are largely a reflection of high concentrations inside cells. Concentrations of clarithromycin and azithromycin in extracellular tissue fluids, where *Haemophilus* and streptococci are located, are in equilibrium with concentrations in serum, and remain low. It has been suggested that phagocytes deliver azithromycin to infection sites in a targeted fashion, but the evidence in support of this hypothesis is weak.

Recent clinical experience with clarithromycin and azithromycin is consistent with preclinical results, and suggests that these agents have limited efficacy against certain RTI. Clarithromycin and azithromycin are the first choice treatment of atypical infections caused by intracellular pathogens. For community-acquired RTIs, where *H. influenzae* and *S. pneumoniae* are present, they may no longer be an appropriate choice for first-line therapy. Indeed, in areas where levels of drug resistant *S. pneumoniae* are high, their use may be questionable as second-line therapy.

**Key words:** macrolides, respiratory tract infection, azithromycin, clarithromycin, antimicrobial drug resistance.

### Введение

Макролиды являются хорошо известным классом антибиотиков, который в последние годы широко использовался для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Основой их химической структуры является 14-, 15- или 16-членное лактонное кольцо [1].

Первый макролидный антибиотик эритромицин имеет 14-членное кольцо. Он был открыт в 1952 г. и сначала использовался преимущественно для лечения инфекций, вызванных грам(+) бактериями, а также как альтернативный препарат у пациентов с аллергией на пенициллины. До настоящего времени он сохранил свое место в арсенале врачей.

После эритромицина был разработан целый ряд других макролидных антибиотиков: спирамицин, джосамицин и рокситромицин, а также “новые” ма-

кролиды – кларитромицин и азитромицин. Последние два антибиотика отличаются лучшим всасыванием по сравнению с эритромицином, имеют более длительный период полувыведения, большую стабильность в кислой среде и значительно реже вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [2–4]. Кларитромицин, как и эритромицин, относится к 14-членным макролидам, тогда как азитромицин имеет 15-членное кольцо и является представителем нового класса – азалидов.

Кларитромицин и азитромицин часто рекомендуются как препараты выбора или альтернативные антибиотики для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей [4–6].

Цель данной статьи – дать критический обзор ключевых экспериментальных и клинических данных об использовании кларитромицина и азитро-



мицина при внебольничных инфекциях дыхательных путей и сделать выводы о их терапевтической значимости при этих инфекциях.

### **Данные *in vitro* об использовании макролидов при инфекциях дыхательных путей**

Результаты *in vitro* исследований представляют важную информацию об активности кларитромицина и азитромицина в отношении различных возбудителей. Наиболее значимые примеры этих данных рассматриваются ниже.

#### **МПК макролидов против возбудителей инфекций дыхательных путей**

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) эритромицина, кларитромицина и азитромицина для основных возбудителей инфекций дыхательных путей приведена в табл. 1 [7]. При анализе указанных данных можно сделать несколько выводов, наиболее важные из которых изложены ниже.

У всех изученных микроорганизмов, несмотря на наличие некоторых различий между МПК эритромицина, кларитромицина и азитромицина, наблюдается перекрестная устойчивость к этим антибиотикам. Это означает, что возбудитель, резистентный к одному антибиотику, является устойчивым и к двум другим [8].

МПК эритромицина, кларитромицина и азитромицина выше у штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину по сравнению с пенициллиночувствительными штаммами. Это указывает на то, что существует определенная степень ассоциированной устойчивости к макролидам и пенициллину. Перекрестная устойчивость является неполной, и пенициллиночувствительные штаммы могут приобрести резистентность к макролидам. Это замечание иллюстрируется приведенными ниже данными о распространенности устойчивости.

МПК для *S. pneumoniae* варьирует в широких пределах (<0,5 мг/л – >32 мг/л). Таким образом, несмотря на природную чувствительность *S. pneumoniae* к эритромицину, кларитромицину и азитромицину, многие штаммы в настоящее время приобрели устойчивость к этим антибиотикам.

Среднее значение МПК<sub>90</sub> для *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* составляет менее 0,5 мг/л, то есть эти возбудители чувствительны к эритромицину, кларитромицину и азитромицину. В некоторых странах отмечается приобретенная устойчивость *S. pyogenes* к этим антибиотикам.

Среднее значение МПК<sub>90</sub> в отношении *H. influenzae* является сравнительно высоким

(2,5–15,2 мг/л). Это связано с природной низкой чувствительностью *H. influenzae* к эритромицину, кларитромицину и азитромицину, что имеет существенное клиническое значение, так как этот микроорганизм является наиболее частым возбудителем обострений хронического бронхита, а также основным возбудителем других инфекций дыхательных путей [9].

#### **Распространенность резистентности к макролидам у возбудителей инфекций дыхательных путей**

Широкое применение макролидов в клинической практике привело к снижению их эффективности, особенно в отношении *S. pneumoniae* и  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы А, в связи с развитием устойчивости [10, 11].

*S. pneumoniae*. В последние годы во многих странах мира широкое распространение получили макролидорезистентные штаммы *S. pneumoniae*. Например, в исследовании, проведенном в США в 1991–1992 гг., 4% пневмококков оказались устойчивыми к эритромицину [12], тогда как в более поздних работах резистентность к эритромицину наблюдалась у 16–20% штаммов *S. pneumoniae*, умеренно резистентных к пенициллину, и у 49–57% пенициллинорезистентных штаммов [13, 14].

По данным исследования в Италии, частота устойчивости к эритромицину увеличилась с 6% в 1993 г. до 23% в 1996 [15]. Широкое распространение устойчивости к макролидам обнаружено и в ряде других стран, включая Францию (в 1992 г. 28% всех штаммов пневмококков и 63% пенициллиночувствительных), Испанию (13–24% в Барселоне, 27% в Севилье) [16, 17].

По данным продолжающегося и в настоящее время международного исследования Alexander Project, средняя частота резистентности к эритромицину у *S. pneumoniae* составила 22% [18]. Наиболее высокий уровень (78%) наблюдался в Гонконге, наименьший (2%) – в Чехии. В 6 странах, участвовавших в исследовании с его начала, в 1992 г. резистентность к эритромицину составила 46% во Франции, 7% в Германии, 30% в Италии, 33% в Испании, 7% в Великобритании и 17% в США. Во время исследования в 1992–1997 гг. был обнаружен рост распространения устойчивости в 1,8 раза во Франции, в 6,8 раза в Германии, в 20,8 раза в Италии, в 3,3 раза в Испании, в 2,6 раза в Великобритании и США (по данным фирмы “SmithKline Beecham Pharmaceuticals”). Возможно, это отражает различную политику применения макролидов в отдельных странах. Устойчивость к эритромицину наблюдалась не только у пенициллинорезистентных

Таблица 1. *In vitro* активность макролидов в отношении частых возбудителей ИДП [7]

Микроорганизм	Антибиотик	Диапазон МПК, мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> :			
метициллиночувствительные	Эритромицин	0,25->100	>10,7
	Кларитромицин	0,25->100	>8,7
	Азитромицин	0,25->32	4,1
<i>S. aureus</i> :			
метициллинорезистентные	Эритромицин	>8->128	>100
	Кларитромицин	>4->28	>59,9
	Азитромицин	>16->32	>27,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :			
эритромициночувствительные	Эритромицин	0,03-0,25	0,21
	Кларитромицин	0,01-0,25	0,21
	Азитромицин	-*	0,25
эритромицинорезистентные	Эритромицин	>32->32	>32
	Кларитромицин	>32->32	>32
	Азитромицин	-*	>32
<i>S. pneumoniae</i> :			
пенициллиночувствительные	Эритромицин	0,03-0,06	0,06
	Кларитромицин	0,03-0,06	0,06
	Азитромицин	0,12-0,25	0,12
умеренно резистентные к пенициллину	Эритромицин	0,06->32	>11,59
	Кларитромицин	0,3-8	5,8
	Азитромицин	0,125-16	8,99
пенициллинорезистентные	Эритромицин	0,12->64	>43,2
	Кларитромицин	0,06->64	>40,88
	Азитромицин	0,12->65	>43,64
<i>S. pyogenes</i>			
	Эритромицин	0,03-1,56	0,18
	Кларитромицин	0,016-1	0,16
	Азитромицин	0,12-0,5	0,32
<i>Haemophilus influenzae</i>			
	Эритромицин	>1-16	9,8
	Кларитромицин	>1-16	15,2
	Азитромицин	>1-4	2,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>			
	Эритромицин	0,1-0,5	0,41
	Кларитромицин	0,06-1	0,18
	Азитромицин	0,06-0,25	0,19
<i>Legionella pneumophila</i>			
	Эритромицин	0,03-2	0,46
	Кларитромицин	0,008-2	0,22
	Азитромицин	0,5-2,77	1,2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>			
	Эритромицин	0,125-0,5	0,19
	Кларитромицин	0,03-0,5	0,11
	Азитромицин	0,125-0,5	0,33
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>			
	Эритромицин	0,004-0,0156	0,011
	Кларитромицин	0,006-0,031	0,008
	Азитромицин	-*	0,00024

\*Данные только одного исследования.

штаммов, но и у чувствительных. Более того, частота резистентности к эритромицину была выше уровня устойчивости к пенициллину в 11 из 18 стран, участвовавших в исследовании в 1997 г. [18].

*S. pyogenes*. Приобретенная резистентность к макролидам отмечается и у *S. pyogenes*. Показано, что уровень устойчивости данных микроорганизмов к макролидам тесно связан с интенсивностью потребления макролидных антибиотиков.

В Японии резистентность к макролидам была

достаточно распространена в 70-х годах, когда эти антибиотики часто назначали пациентам с инфекциями дыхательных путей [19]. Вслед за значительным уменьшением использования макролидов в 80-е годы наблюдалось снижение резистентности к эритромицину: 22% в 1981 г. и только 1% в 1990 г. [20].

Аналогичные результаты получены и в других странах, включая Финляндию, Испанию и Италию. В Финляндии распространенность резистентности

к эритромицину у *S. pyogenes* снизилась с 17% в 1992 г. до 9% в 1996 г. после снижения потребления его по всей стране [21]. В некоторых районах Испании, напротив, частота устойчивости возросла с 1% в 1990 г. до 35% в 1995 г. одновременно с увеличением применения макролидов [22]. В трех последних исследованиях, проведенных в Италии, был отмечен резкий рост резистентности к эритромицину у *S. pyogenes*. В одном исследовании ее частота увеличилась с 5% в 1993 г. до 26% в 1995 г. [23], в другом – с 10% в 1990 г. до 31% в 1995 г. [24] и, наконец, в третьем, проведенном в Северной Италии, с 1% в 1990 г. до 81% в январе 1996 г. [25].

В отличие от грам(+) микроорганизмов не выявлено развития устойчивости к макролидным антибиотикам у *M. catarrhalis* и атипичных возбудителей – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*.

### **Синергизм между кларитромицином и 14-гидроксикларитромицином?**

После приема внутрь кларитромицин метаболизируется до 14-гидроксикларитромицина, вещества, который *in vitro* по активности в отношении *H. influenzae* равен эритромицину. Была выдвинута гипотеза, что между кларитромицином и его метаболитом, 14-гидроксикларитромицином, существует синергизм в отношении гемофильной палочки, и поэтому *in vivo* активность кларитромицина выше, чем *in vitro*. Однако эта гипотеза основана на данных одного исследования [26], результаты которого при тщательном изучении служат слабым доказательством утверждения о повышенной активности. Синергизм наблюдался в отношении только 50% исследованных штаммов *H. influenzae*.

Кроме того, кривые динамики гибели микроорганизмов, приведенные для поддержки концепции синергизма, далеки от истины. Эти кривые показывают, что кларитромицин (0,5 мг/л) в комбинации с 14-гидроксикларитромицином (0,5 мг/л) быстрее вызывал гибель микроорганизмов, чем только кларитромицин (0,5 мг/л) или только 14-гидроксикларитромицин (0,5 мг/л). Не были представлены кривые гибели микроорганизмов от кларитромицина или 14-гидроксикларитромицина в концентрации 1 мг/л, поэтому невозможно определить, отражают ли полученные результаты синергизм или аддитивное действие.

В последующих работах также не доказан синергизм между кларитромицином и его метаболитом. Сообщалось, что эффект двух компонентов в отношении *H. influenzae* носит аддитивный характер [27]. В то же время во второй публикации утверждалось, что кларитромицин в комбинации и 14-гидроксикларитромицином по активности занимает

промежуточную позицию между кларитромицином и его метаболитом [28].

### **Влияние pH на активность макролидов**

Активность кларитромицина и азитромицина уменьшается при снижении pH среды в результате увеличения их ионизации и превращения в неактивные формы [29, 30].

Чувствительность кларитромицина и азитромицина к pH может иметь большое клиническое значение, так как pH содержимого среднего уха, бронхов и легочной ткани уменьшается во время (и в результате) инфекции. Например, у пациентов с *острым средним отитом* (ОСО) pH экссудата среднего уха составляет 6,5 [31]. Сходные значения pH характерны для эндобронхиального секрета при пневмонии [32].

Влияние pH на антимикробную активность макролидов показано *in vitro* в исследовании действия кларитромицина на *H. influenzae* [33]. В искусственных моделях легкого и экссудата среднего уха активность кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита в отношении *H. influenzae* значительно уменьшалась при снижении pH с 7,2 до 6,4. Активность контрольного антибиотика, амоксициллина/клавуланата при снижении pH не изменялась.

### **Концентрация макролидов в сыворотке, тканях и внеклеточных жидкостях**

Неоднократно сообщалось, что кларитромицин и азитромицин достигают высокой концентрации в тканях и респираторных секретах, что имеет большое клиническое значение. Приведенные ниже причины, однако, указывают на необходимость осторожного подхода к подобным утверждениям.

#### **Концентрация в сыворотке**

Ключевые фармакокинетические параметры эритромицина, кларитромицина и азитромицина приведены в табл. 2 [2, 3, 34]. Пиковая концентрация эритромицина в сыворотке после его приема внутрь широко варьирует и зависит от лекарственной формы [35]. Пиковая концентрация кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита в сыворотке ниже, чем у эритромицина (1,1 мг/л по сравнению с 2,9±0,8 мг/л соответственно) [2, 3], а максимальная концентрация азитромицина в сыворотке составляет всего 0,62 мг/л [34].

При сравнении данных табл. 1 и 2 следует, что  $C_{max}$  эритромицина, кларитромицина и азитромицина ниже МПК<sub>90</sub> для некоторых значимых возбудителей инфекций дыхательных путей, включая

Таблица 2. Средние фармакокинетические показатели макролидных антибиотиков при многократном приеме у пациентов без иммунной недостаточности [2, 3, 35]

Фармакокинетический показатель	Эритромицин, 250 мг*	Кларитромицин, 250 мг**	Азитромицин, 500 мг#
Биодоступность при приеме внутрь, %	35±25	55–68	37
$C_{\max}$ , мкг/мл	2,9±0,8	1,1	0,62
$T_{\max}$ , ч	3,1±1,0	НД	НД
$T^{1/2}$ , ч	1,5–3,0	6,8	≈ 48##
ПФК <sub>0–12</sub> ч, мг·ч/мл	10,8±3,4''	3,8	3,18

\* Эритромицин – 250 мг 4 раза в день, 5 дней.

\*\*Кларитромицин – 250 мг 2 раза в день, 7 доз.

#Азитромицин – 500 мг 2 раза в день в первый день, затем 500 мг в день в течение 5 дней.

##24–48 ч – постантибиотический эффект.

'' ПФК<sub>0–8</sub>

**Сокращения:**  $C_{\max}$  – пиковая концентрация;  $T_{\max}$  – максимальная продолжительность действия;  $T^{1/2}$  – период полувыведения; ПФК – площадь под фармакокинетической кривой „концентрация – время“.

эритромицинорезистентные пневмококки и *H. influenzae*.

#### Концентрация в тканях

Показано, что концентрация кларитромицина и азитромицина, создаваемая в различных тканях, в частности в миндалинах, легких, предстательной железе и в других половых органах, превышает таковую у эритромицина, а также значительно превосходит концентрацию указанных антибиотиков в сыворотке [34, 36, 37]. Высокая концентрация кларитромицина и азитромицина в тканях, однако, имеет весьма ограниченное клиническое значение [38]. Их концентрация была получена в гомогенизатах цельных тканей, состоявших в основном из внутриклеточного материала, а их высокий уровень обуславливался высокой концентрацией внутри клеток.

Высокая концентрация антибиотика внутри клеток имеет значение только для внутриклеточных микроорганизмов и абсолютно бесполезна при внеклеточных возбудителях, в том числе основных патогенов дыхательных путей – *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [39, 40]. Для внеклеточных возбудителей ключевым фактором эффективности является концентрация антибиотика в интерстициальной жидкости, которая находится в динамическом равновесии с концентрацией в сыворотке, и в случае макролидов является низкой [2, 3, 34].

Эффективность макролидов в отношении внеклеточных патогенов зависит от внеклеточной концентрации антибиотика и степени чувствительности к нему микроорганизмов. Время, в течение которого концентрация свободного внеклеточного ан-

тибиотика превышает значение МПК, является основным фактором, определяющим эффективность макролидов [41].

Высокая внутриклеточная концентрация кларитромицина и азитромицина обусловлена рН-зависимым балансом между ионизированными и неионизированными молекулами [42]. Молекулы макролидных антибиотиков диффундируют через клеточные мембраны в неионизированной, микробиологически активной форме, и при достижении равновесия концентрация неионизированных молекул одинакова как внутри, так и снаружи клеток.

Как правило, внутриклеточное значение рН ниже, чем во внеклеточной среде, поэтому ионизация внутри клеток выше. В результате антибиотик накапливается внутри клеток в ионизированной форме, которая не способна диффундировать и является неактивной. Количество активного антибиотика во внеклеточной жидкости падает до сравнительно низкого уровня.

#### Концентрация в выстилающих эпителий жидкостях

Выстилающая эпителий жидкость (ВЭЖ) представляет собой комплекс биологических жидкостей и клеток воспаления, которая омывает терминальные бронхиолы и альвеолы [43]. Считается, что кларитромицин достигает сравнительно высокой (20–70 мг/л) концентрации в этой жидкости [44, 45]. Однако определение концентрации в ВЭЖ сопряжено с целым рядом проблем, и, вероятно, истинная концентрация кларитромицина значительно ниже.

Основная трудность при определении концентрации антибиотика в ВЭЖ заключается в том, что при использовании метода бронхоальвеолярного лаважа фагоциты, присутствующие в жидкости, помещаются в свободную от антибиотика среду. В этом случае в результате осмоса из фагоцитов быстро высвобождается находящийся в них любой антибиотик.

В одном из исследований *in vitro* было показано, что значительное количество многих антибиотиков, находящихся в фагоцитах, может быть выделено в окружающую жидкость в течение 20 мин [46]. Учитывая искусственный эффлюкс внутриклеточного антибиотика, вероятно, что приводимая концентрация кларитромицина в секреторной жидкости значительно преувеличена, а истинное значение слишком низкое, чтобы иметь терапевтическое значение.

В отличие от концентрации кларитромицина в ВЭЖ соответствующая концентрация азитромицина чрезвычайно низкая. В двух последних исследованиях, например, концентрация азитромицина была ниже разрешающей способности применявшегося метода [44, 45]. По-видимому, это связано с более медленным высвобождением азитромицина из фагоцитов по сравнению с кларитромицином [47].

#### **Концентрация в жидкости среднего уха**

Сообщалось, что концентрация кларитромицина в *жидкости среднего уха* (ЖСУ) превышает его уровень в плазме (3,0–8,3 мг/л и 0,7–3,4 мг/л соответственно) [48]. Однако проблемы, возникающие при определении концентрации антибиотиков в ВЭЖ, распространяются и на ЖСУ. В исследовании, в котором получена высокая концентрация кларитромицина, замораживали образцы ЖСУ при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до определения концентрации антибиотиков. Это вызывало разрушение полиморфно-ядерных лейкоцитов, находившихся в ЖСУ, и высвобождение внутриклеточного антибиотика, что влияло на концентрацию свободного кларитромицина.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют веские доказательства того, что концентрация кларитромицина в ЖСУ выше той, которую следовало бы ожидать в результате нормальной диффузии антибиотика из сыворотки.

Уровень азитромицина в ЖСУ исследовали Pukander и Rautianen [49]. Однако этой работе также присущи описанные недостатки: образцы жидкости хранились до исследования при очень низкой температуре и были “контаминированы” антибиотиком, освободившимся из разрушенных фагоцитов.

Доказательства того, что значительная часть азитромицина находится внутри фагоцитов, представлены в исследовании с экспериментальными моделями инфекций среднего уха [50]. В этом исследовании средняя концентрация азитромицина в промывных водах среднего уха составила 0,1 мг/л через 24 ч после инфицирования, когда еще отсутствовали признаки воспаления. Спустя 48–72 ч после развития воспаления и миграции фагоцитов в среднее ухо уровень азитромицина достиг 0,38–0,72 мг/л. Следует отметить, что на данном этапе приблизительно 75% антибиотика находилось внутри клеток, и концентрация в интерстициальной жидкости существенно не отличалась от показателей, зарегистрированных до развития воспаления (через 24 ч после инфицирования).

#### **Направленный транспорт азитромицина: есть ли доказательства?**

Хорошо известно, что азитромицин накапливается внутри фагоцитов [34], которые мигрируют в очаги инфекции и воспаления, где при определенных условиях они высвобождают азитромицин. В результате была выдвинута гипотеза, что фагоциты являются важным звеном в механизме целевой доставки азитромицина к участку инфекции [51]. Сопоставление фактов показывает, что эта гипотеза не соответствует действительности и что транспорт азитромицина с фагоцитами если и имеет, то очень незначительное клиническое значение.

Основной недостаток гипотезы направленной доставки состоит в том, что азитромицин обычно высвобождается из фагоцитов только при наличии очень низкой внеклеточной концентрации. В одной из работ по этой теме авторы ссылаются на “жадное удерживание азитромицина фагоцитами” [52], а в другом исследовании с альвеолярными макрофагами показано, что азитромицин продолжает накапливаться внутри клеток даже при снижении концентрации азитромицина в сыворотке ниже порога чувствительности использованной методики [46]. Упомянутые данные (низкие концентрации азитромицина в ВЭЖ, преимущественно внутриклеточное нахождение азитромицина в промывных водах среднего уха) также противоречат гипотезе направленного транспорта и высвобождения азитромицина в очагах инфекции.

В одном из исследований было показано, что фагоцитоз *Staphylococcus aureus* может существенно усилить высвобождение азитромицина из макрофагов (80% в течение 1 ч по сравнению с 20% при отсутствии бактериальных стимулов) [51]. Важность этой находки, однако, достаточно трудно оценить, поскольку в этом же исследовании обнаружено, что

захват азитромицина макрофагами продолжается во время инкубации с *S. aureus*. Вероятно, большое количество или весь “добавочный” азитромицин, высвобождаемый из макрофагов при фагоцитозе, стремительно забирается обратно, и поэтому внеклеточная концентрация остается низкой.

### **Клинические данные об использовании новых макролидов при инфекциях дыхательных путей**

Азитромицин и кларитромицин проявили клиническую эффективность при лечении инфекций дыхательных путей [53, 54]. В этих исследованиях оценка клинического эффекта основывалась на ослаблении проявлений клинических симптомов заболевания.

В сравнительных исследованиях лечения инфекций дыхательных путей, проанализированных Peters и соавт. [53], при использовании азитромицина клиническое излечение составило 36–80%, а клиническая эффективность (излечение и улучшение) – 92–100%. Авторы не смогли выявить каких-либо убедительных причин широкого варьирования частоты клинического излечения. Бактериологическая эффективность азитромицина в этих исследованиях составила 52–93%. В сравнительных исследованиях частота клинического излечения инфекций дыхательных путей при использовании азитромицина составила 74–95%, бактериологическая эрадикация – 87–100%. По результатам обзора четырех исследований (3 сравнительных и 1 несравнительного), проведенных McLinn [55] у детей с ОСО, общая эффективность (клиническая и бактериологическая) азитромицина варьировала в пределах 60,5–87,5%. В то же время в 16 контролируемых клинических исследованиях действия кларитромицина при инфекциях дыхательных путей, в которых оценивалась микробиологическая эффективность, частота эрадикации *H. influenzae* была на уровне 54,5–100% [54].

Однако в некоторых публикациях результатов клинических исследованиях утверждалось, что новые макролиды имеют ограниченную эффективность при инфекциях дыхательных путей.

### **Внебольничная пневмония**

По данным клинических исследований внебольничных пневмоний, до появления антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* макролиды обладали высокой активностью, и в рекомендациях Американского торакального общества, опубликованных в 1993 г., они предлагались в качестве терапии выбора у пациентов с внебольничной пневмонией, не имеющих сопутствующих заболеваний [56].

Woodhead проанализировал руководства по лечению внебольничных пневмоний в четырех европейских странах [57]. Американское общество по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America) недавно выпустило рекомендации по антибиотикотерапии внебольничных пневмоний у взрослых пациентов без иммунной недостаточности [58]. Рекомендации зависят от того, был ли выделен возбудитель. Для амбулаторных больных с неустановленной этиологией, нуждающихся в антибактериальной терапии, предлагается использовать или макролид, или фторхинолон с хорошей активностью против *S. pneumoniae*, или доксициклин. Однако в некоторых регионах пенициллинорезистентные штаммы *S. pneumoniae* часто являются устойчивыми к макролидам. Более того, в некоторых регионах устойчивость к макролидам имеет большую распространенность, чем резистентность к пенициллину. Поэтому эти препараты должны с осторожностью назначаться при эмпирической терапии.

Для госпитализированных пациентов рекомендуется использовать  $\beta$ -лактамы антибиотик или его комбинацию с макролидом или фторхинолоном с хорошей антипневмококковой активностью. Если инфекция вызвана пенициллиночувствительным или умеренно резистентным *S. pneumoniae* (МПК <1 мг/л), то рекомендуется применять пенициллин или амоксициллин. Пероральные цефалоспорины и макролиды могут быть неподходящими для штаммов с умеренной устойчивостью.

В одной из последних статей [59] указывается на то, что современный рост частоты штаммов пневмококков, устойчивых к нескольким антибиотикам, дает основание сомневаться в эмпирическом выборе макролидов в популяции с высоким риском таких штаммов, и что современные рекомендации нуждаются в коррекции [60].

В сравнительном исследовании спарфлоксацина и рокситромицина при эмпирической терапии внебольничной пневмонии в группе рокситромицина у всех пациентов с доказанной гемофильной инфекцией терапия была неэффективной [61].

В одной из последних передовых статей заявлялось, что макролиды не могут быть антибиотиками выбора при лечении легионеллеза с учетом того, что фторхинолоны проявляют бактерицидную активность в различных экспериментальных моделях и у человека [62].

### **Обострение хронического бронхита**

Эффективность азитромицина оценивалась в открытом рандомизированном исследовании 142 госпитализированных и амбулаторных пациентов

с острыми гнойными обострениями хронического бронхита [63]. Микробиологическая эффективность составила 67,1% в группе азитромицина и 98,6% в группе амоксициллина/клавуланата и совпадала с показателями клинической эффективности. Из 69 пациентов, получавших азитромицин в этом исследовании, 34 (49,3%) выздоровели; у 12 (17,4%) отмечено улучшение, у 22 (31,9%) – неэффективность терапии. Напротив, из 73 пациентов группы амоксициллина/клавуланата 60 (82,2%) пациентов выздоровели, улучшение отмечено у 11 (15,1%), и неэффективность – у 1 (1,4%). У больных, принимавших азитромицин, персистенция *H. influenzae* наблюдалась в 50% случаев, *S. pneumoniae* – в 30%.

Сходные результаты получены в клиническом исследовании, в котором 21 госпитализированный пациент с обострением хронического бронхита получал азитромицин [64]. Пять (24%) пациентов были выведены из исследования в связи с персистенцией или рецидивом инфекции, вызванной *H. influenzae*, что требовало замены антибиотикотерапии. Более того, из 9 пациентов, у которых были выделены *H. influenzae*, только один (11%) был успешно пролечен азитромицином.

### **Острый средний отит**

В 60–70-х годах эритромицин был одобрен для лечения ОСО [65]. Многообещающие результаты также получены в ряде ранних клинических исследований азитромицина при ОСО [66, 67]. Однако увеличивающаяся частота устойчивости к макролидам *S. pneumoniae* [68] и частая клиническая неэффективность в последних клинических исследованиях ограничивают использование макролидов при данной инфекции.

В двух работах получены высокие показатели неэффективности азитромицина при ОСО [69, 70]. В одной из них наблюдалась высокая частота бактериологической неэффективности азитромицина у пациентов с ОСО, вызванным макролидорезистентным *S. pneumoniae* [69]. В другом исследовании бактериологическая неэффективность азитромицина при ОСО, обусловленным *H. influenzae*, достигла 67% и была сравнимой с показателями группы плацебо [70]. Авторы объяснили последние результаты концентрацией азитромицина в клетках, находившихся в инфицированной ЖСУ, что обусловило низкую концентрацию антибиотика во внеклеточной среде. Впоследствии они сообщили о корреляции между способностью антибиотика подавлять микроорганизмы в ЖСУ с лучшим клиническим исходом [71].

В другом исследовании у детей с ОСО, у кото-

рых антимикробная терапия была неэффективной, *S. pneumoniae* был выделен у 4 из 9 (44%) [72].

### **Секреторный средний отит**

Теоретически терапия секреторного среднего отита с помощью макролидных антибиотиков сопряжена с теми же проблемами, что и при ОСО. Доказательства этому получены при изучении проникновения кларитромицина в ЖСУ у детей с секреторным средним отитом [73]. Концентрация в среднем ухе превышала значения МПК для большинства потенциальных возбудителей, однако при лечении не достигнуто эрадикации *H. influenzae* у 47% детей. Кроме того, колонизация *H. influenzae* наблюдалась у 50% пациентов, у которых этот возбудитель отсутствовал до антибиотикотерапии.

### **Фарингит**

В многоцентровом исследовании, проведенном в 1993 г., сравнивалась клиническая эффективность азитромицина и феноксиметилпенициллина у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом [74]. Клиническая эффективность азитромицина и феноксиметилпенициллина была сходной (98 и 100%, соответственно), а микробиологическая эффективность составила 95%. Кроме того, сообщалось о более быстром исчезновении симптомов стрептококкового тонзиллофарингита в группе азитромицина (3- и 5-дневные курсы) по сравнению с таковыми у пациентов, получавших феноксиметилпенициллин в течение 10 дней. Это сопровождалось меньшими затратами, несмотря на то что не было обнаружено разницы в частоте клинической эффективности [75].

Следует заметить, что в другом исследовании при равной клинической эффективности азитромицина и феноксиметилпенициллина частота эрадикации *S. pyogenes* была значительно ниже в группе азитромицина, чем в группе феноксиметилпенициллина: соответственно на 12-й день – 65 и 82% и на 25-й день – 55 и 80% [76].

Другое исследование азитромицина и феноксиметилпенициллина у детей с фарингитами показало, что при хорошей переносимости азитромицина его клиническая эффективность была ниже, чем у феноксиметилпенициллина (75% против 91%) [77]. Частота бактериологической неэффективности и рецидивов составила 14% (11/78 пациентов) для феноксиметилпенициллина и 46% (35/76) – для азитромицина. Более того, неожиданный высокий уровень резистентности к азитромицину (17%) обнаружен у *S. pyogenes*, выделенного во время включения в исследование. Авторы пришли к выводу,

что азитромицин не является эффективной альтернативой пенициллину при лечении фарингита, вызванного даже азитромициночувствительными штаммами.

### Выводы

Эритромицин нашел свое место в лечении инфекций дыхательных путей, особенно вызванных внутриклеточными возбудителями, такими, как микоплазмы, легионеллы и хламидии. Новые макролиды также широко используются для лечения инфекций дыхательных путей в соответствии с гипотезой об их уникальной способности проникать в ткани и более высокой *in vitro* активностью против *H. influenzae*.

Несмотря на то, что в рекомендациях Американского торакального общества и в более современных руководствах Американского общества по инфекционным заболеваниям макролиды рекоменду-

ются для эмпирического лечения внебольничной пневмонии, их эффективность как препаратов выбора или альтернативы для монотерапии является сомнительной.

Во многих странах получили распространение макролидорезистентные штаммы *S. pneumoniae*. Видимо, целесообразно назначать макролиды только при отсутствии подозрения на пневмококковую этиологию, когда наиболее вероятным возбудителем инфекции являются внутриклеточные микроорганизмы. Кроме того, макролиды имеют сравнительно низкую природную активность в отношении *H. influenzae*, которая уменьшается при снижении рН среды, наблюдаемой в дыхательных путях при инфекции. Несмотря на то что макролиды накапливаются внутри клеток, у многих из них создается низкая концентрация в интерстициальной жидкости, где локализуются основные возбудители инфекций дыхательных путей.

### Литература

1. Bryskier A., Agouridas C., Gasc J.C. Classification of macrolide antibiotics. In: Bryskier A., Butzler J.P., Neu H.C., Tulkens M.P., eds. Macrolides: chemistry, pharmacology and clinical use. Oxford, England: Blackwell 1993:5-66.
2. Bahal N., Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992;26:46-55.
3. Kanatani M.S., Guglielmo B.J. The new macrolides azithromycin and clarithromycin. *West J Med* 1994;160:31-7.
4. Zuckerman J.M., Kaye K.M. The new macrolides: azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:731-45.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993;49:346-50.
7. Langtry H.D., Brogden R.N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
8. Ednie L.M., Visalli M.A., Jacobs M.R., et al. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin and azithromycin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1950-2.
9. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108(Suppl):43S-52S.
10. Centers for Diseases Control and Prevention: Drug-resistant *S. pneumoniae* – Kentucky and Tennessee, MMWR 1994;43:23.
11. Seppala H., Nissinen A., Jarvinen H., et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292.
12. Breiman R.F., Butler J.C., Tenover F.C., et al. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994;271:1831-5.
13. Doern G.V., Brueggemann, Holley H.P., et al. Antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* recovered from outpatients in the US during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1208-12.
14. Barry A.L., Fuchs P.C., Brown S.D. Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from out-patients in the USA. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:139-40.
15. Marchese A., Debbia E., Pesce A., Schito G.C. Comparative activities of amoxycillin and 10 other oral drugs against penicillin-susceptible and resistant *S. pneumoniae* strains recently isolated in Italy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:170-3.
16. Linares J., Tubau F. Meningitis pneumococcica y cefalosporinas de tercera generacion. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1996;14:1-6.
17. Martinez-Martinez L., Lopez-Hernandez I., Pascual A. et al. Resistance of *S. pneumoniae* to penicillin, erythromycin and third generation cephalosporins in Seville, Southern Spain. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:382-5.
18. Felmingham D., Gruneberg R.N. Comparative in vitro activity of 16 antimicrobials against 5442 community-acquired, lower respiratory tract pathogens: The Alexander Project 1997. 36th IDSA, Denver; 1998: Abstract no 198 [Fr].
19. Nakae M., Murai T., Kaneko Y., et al. Drug resistance in *S. pyogenes* isolated in Japan (1974–1975). *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12:427-8.
20. Fujita K., Muro K., Yoshikawa M., et al. Decline of ery-



- thromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:1075-8.
21. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J., et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
  22. Perez-Trallero E., Urbiena M., Montes M., Ayestaran I., et al. Emergence of *S. pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1998;17:25-31.
  23. Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A. et al. Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *S. pyogenes* in Italy, 1993-1995. *Emerg Infect Dis* 1996;2:339-43.
  24. Borzani M., De Luca M., Varotto F. A survey of susceptibility to erythromycin amongst *S. pyogenes* isolates in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:457-8.
  25. Cocuzza C.E., Mattina R., Mazzariol A., et al. High incidence of erythromycin-resistant *S. pyogenes* in Monza (Northern Italy) in untreated children with symptoms of acute pharyngotonsillitis: an epidemiological and molecular study. *Microbiol Drug Res* 1997;3:371-8.
  26. Hardy D.J., Swanson R.N., Rode R.A., et al. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *H. influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin its major metabolite in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1407-13.
  27. Olsson-Liljequist B., Hoffman B.M. In vitro activity of clarithromycin combined with its 14-hydroxy metabolite A-62671 against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl A):11-7.
  28. Jorgensen J.H., Maher L.A., Howell A.W. Activity of clarithromycin and its principal human metabolite against *H. influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1524-6.
  29. Haight T.H., Finland M. The antibacterial action of erythromycin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;81:175-83.
  30. Schlossberg D. Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin North Am* 1995;79:803-15.
  31. Jossart G.H., Erdman G.R., Steury J.C., et al. Effects of pH and protein binding on middle ear antimicrobial drug penetration may explain acute otitis media treatment failures. In: Lim D.J., Bluestone C.D., Klein J.O., Nelson J.D., Orga P.L., eds. *Recent Advances in Otitis Media. Proceedings of the Fifth International Symposium*. Fort Lauderdale: Decker Periodicals, 1991:446-9.
  32. Bodem C.R., Lampton L.M., Miller D.P., Everett E.D. Endobronchial pH. Relevance to aminoglycoside activity in Gram-negative bacillary pneumoniae. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:39-41.
  33. Garrison M.W., Malone C.L., Eiland J., et al. Influence of pH on the antimicrobial activity of clarithromycin and 14-hydroxyclearithromycin against *H. influenzae* using an in vitro pharmacodynamic model. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:139-45.
  34. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissue. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):73-82.
  35. Washington J.M., Wilson W.R. Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use. *Mayo Clin Proc* 1985;60:189-203.
  36. Kohno Y., Ohta K., Suwa K., et al. Autobacteriographic studies of clarithromycin and erythromycin in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:562-7.
  37. Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:864-8.
  38. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
  39. Barza M., Cuchural G. General principles of antibiotic tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1985;15 (Suppl A):59-75.
  40. Ryan D.M., Cars O. A problem in the interpretation of beta-lactam antibiotic levels in tissues. *J Antimicrob Chemother* 1982;12:281-4.
  41. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides and streptogramins: effect on extracellular pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27:28-32.
  42. Barza M. Approaches to the measurement of antibiotic concentrations in tissues. *Res Clin Forums* 1990;12:15-22.
  43. Honeybourne D., Baldwin D.R. The site concentration of antimicrobial agents in the lung. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:249-60.
  44. Conte J.E., Golden J., Duncan S., et al. Single dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1617-22.
  45. Patel K.B., Xuan D., Tessier P.R., et al. Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2375-9.
  46. Johnson J.D., Hand W.L., Francis J.B., King-Thompson N., Corwin R.W. Antibiotic uptake by alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1980;95:429-39.
  47. Panteix G., Guillaumond B., Harf R., et al. In vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):1-4.
  48. Gan V.N., Mccarty J.M., Chu S.Y., et al. Penetration of clarithromycin into middle ear fluid of children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:39-43.
  49. Pukander J., Rautanen M. Penetration of azithromycin into middle ear effusions in acute and secretory otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 (Suppl C):53-61.
  50. Girard A.E., Comochoowski C.R., Faiella J.A. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocytic infiltration into sites of localised infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 (Suppl C):9-19.
  51. Gladue R.P., Bright G.M., Isaacson R.E., Newborn M.F. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:277-82.
  52. Schentag J.J., Ballow C.H. Tissue-directed pharmacokinetics. *Am J Med* 1991;91(Suppl A):5-11.
  53. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drug* 1992;44:750-799.

54. Langtry H.D., Brogden R.N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
55. McLinn S. Double blind and open label studies of azithromycin in management of acute otitis media in children: a review. *Pediatr Inf Dis J* 1995;14 (Suppl):S62-6.
56. Niedermann M.S., Bass J.B., Campbell G.D., et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
57. Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines - An international comparison. *Chest* 1998;113 (Suppl 3):183S-7S.
58. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-38.
59. Rello J. Prescriptions of macrolides in community-acquired pneumonia. *Chest* 1998;113:1155-8.
60. Fogarty C. Bacteriostatic treatment failure with azithromycin in community-acquired pneumococcal pneumonia: a report of 3 patients infected with erythromycin-resistant and penicillin- and cephalosporin-nonsusceptible strains treated successfully with levofloxacin. ICAAC 1998, San Diego: Abstract L-102.
61. Ortvist A., Valtonen M., Cars O., et al. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 1996;110:1499-506.
62. Edelstein P.H. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: Time for a change. *Ann Intern Med* 1998;129:328-30.
63. Beghi G., Berni F., Carratu L., et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* 1995;7:146-52.
64. Davies B.I., Maesen F.P.V., Gubbelmans R. Azithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:743-51.
65. Ginsburg C.M., Eichenwald H.F. Erythromycin: a review of its uses in pediatric practice. *J Pediatr* 1976;89:872-84.
66. Mohs E., Rodriguez-Solares E., Rivas E., El Hoshy Z. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):73-9.
67. Schaad U.B. Multicentre evaluation of azithromycin in comparison with co-amoxyclov for the treatment of acute otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):81-8.
68. Fasola E.L., Bajaksouzian S., Appelbaum P.C., Jacobs M.R. Variation in erythromycin and clindamycin susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* by four test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:129-34.
69. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin. ICAAC 1997, Toronto: Abstract K-103.
70. Dagan R., Leibovitz E., Jacobs M., et al. Bacteriologic response to acute otitis media caused by *H. Influenzae* treated with azithromycin. ICAAC 1997, Toronto: Abstract K-102.
71. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg D., et al. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:776-82.
72. Brook I., Gober A.E. Microbiology of persistent otitis media. ICAAC 1998, San Diego: Abstract MN-35.
73. Sundberg L., Cederberg A. Penetration of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite into middle ear effusion in children with secretory otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:299-307.
74. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):89-94.
75. Carbon C., Hotton J.M., Pepin L.F., et al. Economic analysis of antibiotic regimens used in the treatment of pharyngitis: a prospective comparison of azithromycin versus roxithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 (Suppl C):151-61.
76. Schaad U.B., Heynen G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:791-5.
77. Pacifico L., Scopetti F., Ranucci A., et al. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1005-8.

## Комментарий редакции к статье К. Карбона и М.Д. Пула

Вопрос о выборе antimicrobных препаратов для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей – один из самых широко обсуждаемых среди клиницистов и микробиологов. Однако в большинстве рекомендаций по лечению пациентов с инфекциями дыхательных путей основное место принадлежит  $\beta$ -лактамам и макролидным антибиотикам.

В настоящее время макролиды, благодаря их доказанной клинической эффективности и профилю безопасности, прочно утвердились как препараты выбора или альтернативы при лечении внебольничной пневмонии (руководства IDSA, 1998, ESCAP, 1998), обострения хронического бронхита (Gorbach S.L. et al., 1999). Тем с большим интересом воспринимается статья К. Карбона и М.Д. Пула "Значение новых макролидов...", написанная в полемическом ключе и приглашающая читателей пересмотреть роль и место современных макролидов в лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Авторы справедливо указывают, что широкое применение макролидов в клинической практике привело к селекции и распространению резистентных штаммов ряда возбудителей дыхательных путей, прежде всего *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. Они подчеркивают, что пневмококки, устойчивые к пенициллину, в ряде стран в 40–50% случаев стали резистентными к эритромицину и другим макролидам.

Однако следует отметить, что, во-первых, частота резистентности *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, возможно, ввиду различной политики применения макролидов в отдельных странах весьма вариабельна. Так, например, в России устойчивость пневмококков к эритромицину на фоне низкой частоты резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину (<5%) не превышает 5%, а приобретенная резистентность к макролидам у *S. pyogenes* выявляется в 10–15%. Во-вторых, до настоящего времени отсутствуют достоверные клинические свидетельства меньшей клинической эффективности макролидов или увеличения частоты осложнений после их применения у пациентов с внебольничной пневмонией, острым синуситом и обострением хронического бронхита.

Утверждение о природной низкой чувствительности *Haemophilus influenzae* к новым макролидам также не бесспорно. Так, диапазон МПК азитромицина для этого микроорганизма составляет 0,06–2,0 мг/л, что следует считать приемлемым с терапевтической точки зрения, особенно с учетом высоких тканевых концентраций препарата.

Формально верно высказываемое авторами предположение о меньшей активности макролидов против внеклеточных возбудителей, поскольку создаваемые этими

антибиотиками – азитромицином и кларитромицином – концентрации во внеклеточной жидкости, находящиеся в динамическом равновесии с сывороточными концентрациями, являются низкими. Однако, например, относительно низкий тканевой аффинитет и, как следствие этого, высокие сывороточные концентрации рокситромицина не дают ему клинических преимуществ перед азитромицином и кларитромицином.

Очевидно, основными в конечной оценке эффективности антибиотиков являются результаты контролируемых рандомизированных клинических исследований, которые не всегда коррелируют с известными микробиологическими и фармакокинетическими преимуществами / недостатками отдельных препаратов. Более низкая микробиологическая эффективность макролидов показана только при лечении острого среднего отита и стрептококкового тонзиллофарингита.

При других инфекциях нижних и верхних отделов дыхательных путей, в частности при внебольничных пневмониях и обострениях хронического бронхита, убедительных данных о преимуществах  $\beta$ -лактамов перед макролидами не получено.

Существует иная точка зрения, изложенная в декабре 1999 г. видными американскими пульмонологами E.N. Vergis и V.L. Yu в передовой статье в Eur J Clin Microbiol Infect Dis (1999; 18: 847-51) о том, что "не рекомендуется монотерапия [внебольничной пневмонии]  $\beta$ -лактамами препаратами, так как исходя из результатов многочисленных этиологических исследований эмпирические режимы должны перекрывать атипичные патогены".

Таким образом, пока нет достаточных оснований пересматривать место макролидов при инфекциях дыхательных путей. Проблема заключается в том, что, несмотря на огромное количество работ, посвященных вопросам антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей, неразрешенным является вопрос о корреляции данных о чувствительности *in vitro* с клиническими исходами.

Проведенные исследования на небольших группах пациентов показывают сходные результаты терапии пневмонии, вызванной пенициллиночувствительными или пенициллинорезистентными, макролидоочувствительными или макролидорезистентными *S. pneumoniae* (Pallares R. et al., 1995; Hofmann J., 1995).

Будущие широкомасштабные и хорошо спланированные исследования помогут определить место различных классов антибиотиков в терапии, прежде всего внебольничной пневмонии и обострений хронического бронхита.

Редакция будет признательна читателям за мнения, отзывы и комментарии и приглашает к дискуссии по этому, несомненно, заслуживающему внимания вопросу.

УДК 616.24-002-022-07

## Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний

И.С. Тартаковский

Кафедра инфектологии медико-профилактического факультета профессионального последипломного образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Возбудители атипичных пневмоний – микоплазмы, легионеллы, хламидии, *Coxiella burnetii* (возбудитель лихорадки Ку) – играют заметную роль в инфекционной патологии человека. Несмотря на существенные различия в биологии возбудителей, эпидемиологии и клинике инфекционного процесса, данную группу микроорганизмов объединяют устойчивость к пенициллинам и другим бета-лактамам, а также общие подходы к лабораторной диагностике. Наибольшее значение для лабораторной диагностики атипичных пневмоний в настоящее время приобретают иммунологические и молекулярно-биологические методы (иммуноферментный анализ, иммунофлюоресценция, полимеразная цепная реакция). Носительство и персистенция,

характерные для инфекций вызываемых данной группой возбудителей, обуславливают необходимость особенно тщательной интерпретации серологических реакций и результатов молекулярно-биологических методов исследования. Дальнейшее совершенствование лабораторной диагностики атипичных пневмоний связано с поиском новых специфичных антигенных и нуклеотидных маркеров возбудителей, постановкой этиологического диагноза в начальной фазе заболевания, снижением стоимости наиболее чувствительных диагностических тест-систем.

**Ключевые слова:** атипичные пневмонии, микоплазмы, легионеллы, хламидии, коксиелла, диагностика.

## Modern Approaches to Diagnosis of Atypical Pneumonia

I.S. Tartakovski

Department of Infectious Diseases, Faculty of Professional Postgraduate education, Moscow I.M. Sechenov State Medical Academy

Pathogens causing “atypical pneumonias” – mycoplasmas, legionellae, clamydiae, coxiellae play significant role in human infections. In spite of considerable differences in biology, epidemiology and clinical presentations these pathogens can be grouped because of resistance to penicillins and other beta-lactams and similar approaches to laboratory diagnosis. For the time been immunological and molecular methods are the most important for the diagnosis of atypical pneumonia. But because of possible asymptomatic carriage and persistence

it is very important to correctly interpret the results obtained with these methods. The further improvement of laboratory diagnosis of “atypical pneumonia” is based on establishment of new specific antigenic and nucleotide markers; reduction of diagnosis time, increase of sensitivity and specificity and decrease of cost.

**Key words:** atypical pneumonia, Mycoplasma, Legionella, Chlamydia, Chlamydophila, Coxiella, diagnostics.

Контактный адрес:

И.С. Тартаковский

119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/6. Кафедра инфектологии медико-профилактического факультета профессионального последипломного образования ММА им. И.М. Сеченова.

Тел.: (095) 193-6130. Факс: (095) 193-5597.

Термин “первичные атипичные пневмонии” вошел в практику в 40-е годы XX века и использовался для характеристики пневмоний, плохо поддающихся лечению сульфаниламидными препаратами и пенициллином. Первым этиологическим агентом данной группы был выделен из мокроты больного пневмонией фильтрующийся возбудитель, названный агентом Итона. Предположение о вирусной природе данной группы пневмоний плохо согласовывалось с чувствительностью к тетрациклину, а выделение агента Итона на искусственной питательной среде доказало, что возбудитель не является вирусом. Агент Итона был отнесен к группе плевропневмониеподобных микроорганизмов, известных еще с 1898 г., после выделения их от крупного рогатого скота. В 1963 г. название агент Итона было заменено на современное видовое – *Mycoplasma pneumoniae* [4, 6].

В последние годы группа “атипичных пневмоний” пополнилась очень разными по своей биологии возбудителями, не имеющими ничего общего с позиций таксономии прокариотов (табл. 1). Вызываемые ими инфекции существенно отличаются по клинике, эпидемиологии, условиям циркуляции возбудителя и путям их передачи. Несмотря на эти обстоятельства, термин “атипичные пневмонии”, не являясь строго научным определением, входящим в Международную классификацию болезней, достаточно прочно вошел в клиническую и микробиологическую практику [8].

Группу возбудителей атипичных пневмоний объединяет устойчивость к пенициллину и другим бета-лактамам, а жизнеспособность самого термина связана с широким распространением данных инфекций.

Оценка эффективности любого нового препарата для антимикробной терапии пневмоний практически невозможна без анализа его действия против возбудителей атипичных пневмоний.

Наконец, общими для атипичных пневмоний являются методические подходы к лабораторной диагностике, связанные с длительным и требующим специальной подготовки выделением культу-

ры возбудителя и ведущей в настоящее время ролью иммунологических методов диагностики [3].

### **Возбудители атипичных пневмоний и их этиологическое значение**

Хотя возбудитель респираторного микоплазмоза был выделен в 40-е годы, активное изучение биологии возбудителя и эпидемиологии инфекции были начаты только в 60-е годы. Микоплазменные пневмонии, по данным ВОЗ и ряда отечественных исследователей, составляют 10–20% от общего числа пневмоний, а в изолированных и полуизолированных коллективах (военнослужащие, школьники, воспитанники детских учреждений) – до 50% [4, 6, 21]. Скопление людей, наличие тесных и длительных контактов создают благоприятные условия для циркуляции возбудителя, распространяющегося воздушно-капельным путем, что приводит к высокому уровню инфицирования членов коллектива. Наиболее часто клинически выявляется микоплазменная пневмония средней тяжести.

Данные серологических исследований свидетельствуют о значительном числе бессимптомных форм или носительстве. Источником инфекции могут быть как больные, так и люди с бессимптомными формами микоплазмоза. Эпидемии респираторного микоплазмоза могут развиваться медленно с постепенным вовлечением в эпидемический процесс отдельных членов коллектива в течение 9, 18 и более месяцев.

Микоплазмы являются самыми мелкими по размерам среди внеклеточно культивируемых патогенных микроорганизмов. К основным биологическим особенностям микоплазм, определяющим их место среди других прокариотов, а также во многом определяющим их эпидемиологическое значение и подходы к диагностике и лечению, относятся:

1) отсутствие ригидной клеточной стенки, что обуславливает полиморфизм клеток; резистентность к различным агентам, подавляющим синтез клеточной стенки, прежде всего к пенициллину и другим бета-лактамам;

2) малый размер генома – около 500 мДа (наименьший для прокариот), что обуславливает ограниченность биосинтетических возможностей и высокие требования к условиям культивирования;

3) микоплазмы – уникальные мембранные паразиты, способные к длительной персистенции; прочно связываясь с мембраной инфицированной эукариотической клетки, микоплазмы “ускользают” от фагоцитоза. Способность паразитировать на мембране эукариотической клетки исключительно важна для понимания патогенеза инфекции, вызванной *M. pneumoniae*.

**Таблица 1. Основные возбудители атипичных пневмоний**

Микоплазмы	<i>M. pneumoniae</i>
Хламидии	<i>C. pneumoniae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>C. psittaci</i>
Легионеллы	<i>L. pneumophila</i>
Возбудитель лихорадки Ку	<i>C. burnetii</i>

Таблица 2. Лабораторная диагностика инфекций, вызванных *M. pneumoniae*

Методы	Цель	Применяемые тесты
Культуральные	Выделение возбудителя	Выращивание на различных питательных средах
Иммунологические	Выявление антигена в крови	Реакция агрегат-гемагглютинации
	Выявление антител в крови	ИФА, РСК, РНГА
Молекулярно-биологические	Выявление антигенов в отделяемом зева, бронхов	
	Выявление специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды, ПЦР с праймерами гена белка P-1 или 16S рибосомальной РНК

Возбудитель легионеллеза, *Legionella pneumophila*, впервые выделенный и идентифицированный в 1977 г. после крупной эпидемической вспышки пневмоний в Филадельфии (США) с 15% летальным исходом, активно изучается в последние годы. Частота легионеллезной инфекции среди внебольничных пневмоний варьирует от 1 до 15% [3, 5, 15]. Более низкий процент свидетельствует об отсутствии эффективной диагностики, более высокий – о наличии эндемичных очагов и благоприятных условий для аэрогенного заражения легионеллами.

*L. pneumophila* – распространенный в природе гидрофильный микроорганизм, в природных водоемах паразитирующий в амёбах и инфузориях. В системах водоснабжения, кондиционирования воздуха, иных инженерно-технических системах, связанных с циркуляцией воды, происходит колонизация легионеллами различных металлических, резиновых и синтетических поверхностей. При высокой концентрации возбудителя в таких системах в сочетании с возможностью аэрозольного распространения весьма вероятно возникновение легионеллезной инфекции.

Легионеллез не контагиозен, то есть заражение от человека практически невозможно. Помимо основного аэрозольного пути заражения возможна и аспирация как путь передачи при внутрибольничных легионеллезных пневмониях у больных на фоне иммуносупрессии. Подозрение на легионеллезную инфекцию возникает в случае острой, тяжелой, как правило, лобарной пневмонии, плохо поддающейся лечению пеницилинами и другими бета-лактамами.

*L. pneumophila* – единственный возбудитель атипичных пневмоний, для которого отсутствуют данные о носительстве и персистенции.

*L. pneumophila* – грамотрицательная палочка размером 0,5–0,7 × 2,5 мкм, не образующая спор и капсул. Легионеллы не ферментируют углеводы, будучи хемоавтотрофами, в качестве источника уг-

лерода и энергии используют аминокислоты. В организме человека легионеллы размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах крови.

Биология легионелл не столь своеобразна, как у хламидий и микоплазм. Будучи факультативными внутриклеточными паразитами, легионеллы не растут на обычных питательных средах, используемых в клинической микробиологии, таких, как кровяной агар и агар МакКонки, что связано с потребностью возбудителя в L-цистеине и растворимом пирофосфате железа ( $Fe^{+++}$ ) и высокими требованиями к рН среды – 6,95.

Стандартная среда для выделения легионелл – агар ВСУЕα, который содержит дрожжевой экстракт, L-цистеин, соединения железа, α-кетоглутарат и ACES [N-(2-ацетамидо)-2-аминоэтансульфоновая кислота]-буфер.

Хламидии – облигатные внутриклеточные паразиты. В инфекционной патологии человека играют заметную роль в качестве возбудителя трахомы и паратрахомы, урогенитальных инфекций, респираторных заболеваний и пневмоний, а также ряда других заболеваний. В 90-е годы наибольший научный интерес проявился в выяснении значимости хламидий в этиологии пневмоний. Это обусловлено открытием вида *Chlamydia pneumoniae* (или по измененной недавно классификации – *Chlamydo-philum pneumoniae*), который до 1989 г. описывали как TWAR [2, 10].

Эпидемиологические исследования в США, Финляндии и других странах свидетельствуют, что *C. pneumoniae* вызывает около 10–12% пневмоний [21]. Для инфекции характерно клиническое течение средней тяжести, но возможно и тяжелое с летальным исходом. Тяжелое течение чаще наблюдается у пожилых и лиц с хроническими заболеваниями. Как и *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae* нередко вызывает эпидемические вспышки в закрытых коллективах. Помимо пневмоний возбуди-

тель вызывает фарингиты, бронхиты, синуситы и гриппоподобные заболевания. Другим видам хламидий также принадлежит заметная роль в этиологии пневмоний (*C. trachomatis*, возбудитель урогенитального хламидиоза вызывает до 20% пневмоний у новорожденных).

Если *C. trachomatis* и *C. pneumoniae* вызывают антропонозный хламидиоз, то вид *C. psittaci* является возбудителем зоонозных хламидиозов, передающихся человеку при контакте с птицами. В клинической картине орнитоза ведущее место также принадлежит пневмонии. Количество орнитозных пневмоний в последние годы невелико – 1–3%, но достаточно стабильно.

Являясь облигатными внутриклеточными паразитами, хламидии не могут размножаться вне клеток макроорганизма. Поэтому они не могут быть выделены на искусственной питательной среде.

Для диагностики и лечения хламидиозов имеют значение следующие особенности их биологии.

1. Хламидии по строению сходны с грамотрицательными бактериями, имеют цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку.

2. В клетках макроорганизма хламидии образуют цитоплазматические включения, состоящие в основном из 2 форм микробных клеток: элементарных телец диаметром 0,25–0,35 мКм (инфекционные формы) и ретикулярных телец (вегетативные формы) диаметром 0,5–1 мКм. Элементарные тельца адаптированы к внеклеточному выживанию, метаболически малоактивны. Ретикулярные тельца быстро разрушаются во внешней среде, чувствительны к антибиотикам, в клетках хозяина проявляют высокую метаболическую активность.

3. Уникальный цикл развития хламидий связан с проникновением в клетку путем фагоцитоза элементарных телец, которые через переходные формы преобразуются в ретикулярные тельца. Размножившиеся путем бинарного деления ретикулярные тельца преобразуются в элементарные тельца нового поколения. Цикл, продолжающийся 40–72 ч, завершается разрывом мембраны включений и клетки-хозяина. Содержимое включений поступает во внеклеточную среду, и элементарные тельца заражают новые клетки. При диагностических исследованиях хламидии выявляют внутри пораженных клеток в виде включений либо вне клеток в виде элементарных и ретикулярных телец.

4. Помимо продуктивного цикла для хламидий возможна и длительная их персистенция без выраженной симптоматики.

Лихорадка Ку, известная с конца 30-х годов, также может быть отнесена к группе атипичных пневмоний [1, 16]. Хотя возбудитель *Coxiella burnetii* вы-

зывает не более 1–3% от числа пневмоний, в эндемичных районах дифференциальная диагностика Ку-лихорадки необходима для представления о реальной этиологической структуре и эффективной терапии пневмоний.

В эндемичных для лихорадки Ку регионах частота вызываемых ею пневмоний значительно выше и может достигать 7–10% (провинция Баскония в Испании, Новая Шотландия в Канаде, Южная Франция) [16, 23].

Основным источником *C. burnetii* для человека является домашний крупный и мелкий рогатый скот. Для лихорадки Ку характерны множественные пути передачи: аспирационный, контактный, алиментарный, трансмиссивный, но в основном заражение происходит при вдыхании инфицированных аэрозолей.

Главные факторы риска связаны с уходом за животными и обработкой продуктов животноводства. *C. burnetii* – облигатный внутриклеточный паразит со строением клеточной стенки, типичной для грамотрицательных бактерий. Для морфологии коксилл характерен выраженный плеоморфизм с преобладанием бациллярных форм размером 0,25×0,5 нм. У *C. burnetii* описаны две антигенные фазы, различающиеся антигенными свойствами. *C. burnetii* в естественных условиях циркуляции принадлежит к фазе I, в начальный период инфекции переходит в антигенную фазу II.

#### **Методы диагностики атипичных пневмоний**

Для лабораторной диагностики атипичных пневмоний можно использовать 4 группы методов:

1) морфологические, основанные на выявлении характерных морфологических структур возбудителя непосредственно в клиническом материале;

2) культуральные, основанные на выделении возбудителя на питательной среде, культуре клеток или куриных эмбрионах;

3) иммунологические, основанные на выявлении антигенов возбудителя и антител к ним;

4) молекулярно-биологические, основанные на определении специфичных нуклеотидных последовательностей.

Для выделения *M. pneumoniae* из клинического материала (мокрота, плевроальная жидкость, легочная ткань, смывы с задней стенки глотки) требуются исключительно богатые среды, содержащие все предшественники, необходимые для синтеза макромолекул, способные обеспечить микоплазмы источниками энергии, удовлетворяющие их потребность в стеролах и фосфолипидах.

Осмотическое давление среды для лишенных ригидной клеточной стенки микоплазм, достигае-

мое за счет ионов калия и натрия, также является необходимым условием их роста. Несмотря на столь богатый состав среды, *M. pneumoniae* растет крайне медленно, требует 7–14 сут, а часто и гораздо более длительных сроков инкубации. Богатый состав среды и длительные сроки инкубации могут привести к контаминации посева другими, менее требовательными к условиям культивирования, ахлеоплазмами и микоплазмами. Наконец, с учетом способности *M. pneumoniae* к персистенции ее выделение не является 100% подтверждением острой микоплазменной инфекции [21, 29].

Поэтому в практических лабораториях для диагностики *M. pneumoniae*-инфекции наибольшее распространение получили иммунологические методы, основанные на выявлении в клиническом материале микоплазменных антигенов или определения специфических антител к ним.

Наиболее распространенной и апробированной является реакция иммунофлюоресценции, позволяющая выявлять микоплазменные антигены в мазках из носоглотки, мокроты и другом клиническом материале. Данный метод обладает высокой специфичностью и значительно более высокой чувствительностью, чем культуральные методы. Антиген *M. pneumoniae* может быть обнаружен также в сыворотке крови больных. Для этого используют реакцию агрегат-гемагглютинации и иммуноферментный анализ [6, 7].

Реакция агрегат-гемагглютинации позволяет выявить наличие антигена микоплазм в сыворотке крови больного в концентрации 0,001–0,0001 мг/л. Особенность реакции заключается в том, что для сенсибилизации эритроцитов используют агрегированные глутаральдегидом белки иммунной сыворотки. При этом антитела вводятся в состав трехмерных белковых комплексов, вследствие чего часть активных центров антител отделяется от поверхности эритроцита и становится более доступной для детерминант антигена. Минимальный диагностический титр составляет 1:8. Иммуноферментный метод позволяет выявлять антиген в сыворотке крови в минимальном диагностическом титре 1:200.

Исключительно важным для диагностики *M. pneumoniae* инфекции является исследование на наличие специфических антител к гликолипидному или поверхностному белковому антигену микоплазм [21]. Диагностическое значение имеет нарастание титров антител в динамике болезни в 4 и более раз в парных сыворотках крови. Для выявления антител используют реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) и иммуноферментный анализ (ИФА). Диа-

гностическое нарастание титров антител обычно удается выявить не ранее чем через 2–3 нед болезни. Ряд современных тест-систем позволяет выявлять специфические IgM антитела в ранние сроки болезни [13, 14].

Для иммунологической диагностики *M. pneumoniae*-инфекции существенно и то обстоятельство, что при затяжной вялотекущей микоплазменной пневмонии значительное количество антигенов микоплазм может находиться в составе циркулирующих иммунных комплексов. Диссоциация таких комплексов в сыворотке крови с помощью буфера (рН 2,4) позволяет выявлять антигены микоплазм в высоких титрах.

Следует учитывать, что антигенное родство *M. pneumoniae* с тканями человека и животных, оказывая прямое воздействие на иммунный ответ хозяина, может не только вызывать аутоиммунную реакцию, но и приводить к ложноположительным результатам при серологических исследованиях.

В последние годы активно разрабатываются молекулярно-биологические методы, основанные на выявлении специфичных нуклеотидных последовательностей ДНК микоплазм. РНК-зонды или ПЦР-диагностические тест-системы выявляют обычно нуклеотидные последовательности 16S рРНК или гена, кодирующего синтез белка адгезии р1 [26, 11]. Методы отличаются высокой чувствительностью и теоретически позволяют выявлять единичные клетки микоплазм. Практическое применение этих методов требует особо тщательной постановки реакции с учетом возможной контаминации клинического материала, носительства или персистенции возбудителя. Вследствие этого методы не всегда отличаются высокой специфичностью.

Бактериологическое выделение культуры *L. pneumophila* из клинического материала – наиболее точное подтверждение этиологии легионеллезной пневмонии. Выделение и идентификация культуры *L. pneumophila* из клинического материала занимает не менее 5–7 дней (табл. 3) [3, 5].

Хотя выделение культуры является наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики легионеллеза, чаще используются иммунологические методы.

Основным серологическим методом диагностики легионеллеза служит непрямая иммунофлюоресценция, позволяющая выявлять диагностическое нарастание титров антител в сыворотке крови больных. Положительный диагноз ставится по не менее чем 4-кратному нарастанию титров антител у реконвалесцентов. Отсутствие носительства или персистенции легионелл повышает его достоверность для подтверждения острой легионеллезной



инфекции. Однако при этом диагностика носит в основном ретроспективный характер из-за нарастания титров антител не ранее 14–21-го дня, что заставляет активно использовать методы экспресс-диагностики [27].

Метод прямой иммунофлюоресценции позволяет обнаружить возбудитель в клиническом материале (материал бронхоскопии, биопсии, плевральный экссудат) в острый период заболевания. К сожалению, применение высокоспецифичного и чувствительного метода связано с применением инвазивных процедур для получения клинического материала, так как в мокроте возбудитель легионеллеза выявляют редко. В связи с этим в последние годы для экспресс-диагностики легионеллеза активно используют ИФА, позволяющий выявить растворимый антиген легионелл в моче в острой фазе заболевания. Метод специфичен только для выявления антигенов *L. pneumophila* серогруппы 1 [18]. Штаммы *L. pneumophila* серогруппы 1 вызывают не менее 75% случаев легионеллезной пневмонии, хотя известны еще 14 серогрупп *L. pneumophila*.

ДНК-зонды и амплификационные тест-системы (ПЦР) также используют для диагностики легио-

неллеза. В качестве клинических образцов исследуют материал из нижней части респираторного тракта. При этом специфичность метода не выше уровня, полученного при прямой иммунофлюоресценции [20, 22].

Для лабораторной диагностики хламидиозов используют морфологические, культуральные, иммунологические и молекулярно-биологические методы исследования (табл. 4) [2].

Морфологические методы, основанные на выявлении включений хламидий в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому–Гимзе и раствором Люголя, имеют лишь историческое значение. Культуральные методы, основанные на заражении монослоя клеток материалом, полученным от больных, получили широкое распространение для выделения *C. trachomatis*. Через 48–60 ч, соответственно циклу развития хламидий, клетки фиксируют и окрашивают или применяют метод иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антихламидийных антител. Для *C. pneumoniae* применение данного метода не является столь рутинной процедурой и возможно только в специализированных лабораториях, где используется в научных це-

Таблица 3. Лабораторная диагностика легионеллезной пневмонии

Методы	Цель	Применение
Культуральные	Выделение возбудителя	Высев на питательные среды – ВСУЕα агар, угольно-дрожжевой агар, легионеллобактагар
Иммунологические	Выявление антител в крови Выявление антигена в клиническом материале Выявление растворимого антигена в моче	Непрямая иммунофлюоресценция Прямая иммунофлюоресценция Иммуноферментный метод
Молекулярно-биологические	Выявление специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды ПЦР с праймерами <i>tir</i> гена, гена 5S или 16S рРНК

Таблица 4. Лабораторная диагностика хламидийных пневмоний

Методы	Цель	Применяемые тесты
Морфологические	Выявление морфологических структур возбудителя	Окраска препаратов по Романовскому–Гимзе и др.
Культуральные	Выделение возбудителя	Заражение монослоя культуры клеток McCoу, HeLa, La 229
Иммунологические	Выявление антител в крови к <i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i> Выявление классов IgG, IgM, IgA к <i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i> Выявление антигена возбудителя в клиническом материале	РИФ, РСК, РНГА РИФ, ИФА РИФ
Молекулярно-биологические	Выявление специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды, ПЦР с праймерами гена главного белка внешней мембраны хламидий, гена 16S рРНК

лях [21, 28]. В диагностике орнитоза применяется выделение возбудителя на культуре клеток.

Иммунологические методы получили наибольшее распространение для диагностики хламидийных пневмоний [2]. Традиционно – это методы РСК, РНГА, иммунофлюоресценция, а в последнее время – и ИФА. Методы с использованием антистимулов на основе родо- и видоспецифических антигенов не отличаются своеобразием. Широкое распространение носительства и персистенции хламидий, наличие трех видов возбудителей, имеющих общий родоспецифический антиген, значительно затрудняют интерпретацию результатов серологической диагностики. Лишь выявление антител в высоких титрах 1:64, 1:256 к одному из видов хламидий при постановке реакции с антигенами трех видов может с высокой степенью достоверности указывать на инфекцию одним из видов хламидий.

Отрицательные результаты серологических тестов также не исключают наличия острого процесса или перенесенной инфекции. Поэтому для хламидийной инфекции особо важным представляется определение классов иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA к антигенным эпитопам главного белка внешней мембраны [17, 28]. Определение ранних IgM-антител наиболее достоверно для подтверждения острой фазы хламидийной инфекции и может быть использовано для каждого вида хламидий. Двух- или трехкратное снижение титров классов иммуноглобулинов может служить косвенным подтверждением успешной терапии хламидийной инфекции.

Выявление возбудителя хламидий с помощью прямой иммунофлюоресценции в отделяемом респираторного тракта отличается достаточно высокой чувствительностью и специфичностью для *C. trachomatis*. Аналогичный метод для выявления *C. pneumoniae* с помощью моноклональных антител к видоспецифическому антигену менее эффективен из-за меньшей концентрации возбудителя и низкой

(50%) чувствительности метода [21]. Не выдерживают критики и попытки опосредованной диагностики *C. pneumoniae* с помощью моноклональных антител к родоспецифическому антигену хламидий и видоспецифическому антигену *C. pneumoniae*, когда положительный результат с родоспецифическим и отрицательный с видоспецифическим антигенами пытаются интерпретировать как диагноз *C. pneumoniae*-инфекции.

Метод ПЦР с помощью праймеров на основе нуклеотидных последовательностей гена белков внешней мембраны позволяет быстро выявлять все 3 вида возбудителя в клиническом материале. Причем чувствительность метода на 25–30% превышает чувствительность культурального метода [19]. Однако специфичность метода оценить гораздо сложнее из-за возможности бессимптомного носительства или выявления фрагментов ДНК длительное время после острой фазы хламидийной инфекции.

При диагностике лихорадки Ку сочетание культуральных и морфологических методов также возможно лишь в специализированных риккетсиологических лабораториях (табл. 5). В практических учреждениях наиболее доступна серологическая диагностика с помощью РСК или РИФ. В острой фазе заболевания выявляют антитела к антигену II фазы *C. burnetii*. Антитела к антигену I фазы выявляют редко, но при обострении хронических форм они могут достигать высоких титров [1, 16]. Для экспресс-диагностики применяют иммунофлюоресценцию, иммуноферментный анализ или ПЦР с праймерами 16S – 23S рРНК или плазмиды Q рН1, позволяющие выявить возбудитель в крови, мокроте и других клинических образцах [25, 30].

#### Проблемы и перспективы диагностики атипичных пневмоний

Приведенные данные подтверждают заметное место возбудителей атипичных пневмоний в ин-

Таблица 5. Лабораторная диагностика лихорадки Ку

Методы	Цель	Применяемые тесты
Морфологические	Выявление морфологических структур возбудителя	Окраска препаратов по Романовскому–Гимзе и др.
Культуральные	Выделение возбудителя	Заражение куриных эмбрионов или морских свинок
Иммунологические	Выявление антител в крови: к антигену II фазы <i>C. burnetii</i> к антигену I фазы <i>C. burnetii</i>	РИФ, РСК
	Выявление антигена в крови, моче, мокроте	ИФА
Молекулярно-биологические	Выявление специфических нуклеотидных последовательностей	ПЦР с праймерами гена 16-23S рРНК, плазмиды Q рН1 <i>C. burnetii</i>

фекционной патологии человека и свидетельствуют об общности методических подходов к диагностике столь гетерогенной группы инфекций. Значительный прогресс в разработке иммунологических и молекулярно-биологических методов позволяет эффективно осуществлять комплексную дифференциальную диагностику атипичных пневмоний не только в специализированных научных центрах, но и в практических бактериологических или иммунологических лабораториях здравоохранения. При этом необходимо учитывать следующие общие проблемы, возникающие при диагностике данной группы инфекций [3, 9].

1. Носительство и персистенция, характерные для микоплазм, хламидий и кокциелл, не всегда позволяют считать окончательным подтверждением диагноза даже выделение культуры возбудителя, не говоря уже о выявлении суммарных антител или нуклеотидных последовательностей.

2. При пневмониях может иметь место смешанная инфекция. По нашим данным, до 20% выявленных пневмоний имеют смешанную этиологию с участием возбудителей атипичных пневмоний [27]. Описаны ассоциированные инфекции *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* или *L. pneumophila* и *M. pneumoniae*. В данном случае общность методических подходов облегчает правильный диагноз и выбор полиэтиотропного лечения.

3. Перекрестно реагирующие антитела и последовательности нуклеотидов часто ограничивают возможности высокочувствительных и специфичных методов диагностики. В качестве примера можно привести метод ИФА для выявления растворимого антигена *L. pneumophila* в моче. Дорогостоящие тест-системы фирм "Binax" или "Biotest" позволяют эффективно выявлять антиген только 1-й серогруппы *L. pneumophila*. Хотя более 70% случаев легионеллезных пневмоний связаны именно с этой серогруппой, попытки создать аналогичную тест-систему для остальных 14 серогрупп *L. pneumophila* пока безуспешны из-за перекрестных серологических реакций.

4. Высокие требования к условиям постановки реакций, оборудованию, стерильности, подготовке персонала и т. д. необходимо соблюдать при применении иммунологических и молекулярно-биологических методов диагностики. В противном случае достоинства данной группы могут дать обратный

результат – высокий процент ложноположительных реакций. Контаминация исследуемого материала одной клеткой постороннего возбудителя при постановке ПЦР может привести к неправильному диагнозу.

На наш взгляд, применение двух взаимодополняющих методов является оптимальным подходом для подтверждения диагноза инфекции, вызванной любым возбудителем атипичных пневмоний. Так, выявление высокого уровня антител к *M. pneumoniae* в сыворотке крови в сочетании с выявлением антигена в крови в реакции агрегат-гемагглютинации или его обнаружением в отделяемом респираторного тракта методом иммунофлюоресценции или ПЦР позволяет достоверно подтвердить диагноз *M. pneumoniae*-инфекции. Сравнительные исследования показывают эффективность такого подхода и для диагностики хламидийных пневмоний [12, 13, 20, 28, 29].

При выборе диагностических препаратов существенное значение имеет и экономический фактор. В ряде случаев применение двух простых и недорогих взаимодополняющих методов может быть более эффективным, чем использование дорогостоящей тест-системы с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Так, выявление антител в высоких титрах к *L. pneumophila* в непрямой иммунофлюоресценции в сочетании с выявлением возбудителя в отделяемом респираторного тракта в прямой иммунофлюоресценции более надежно для подтверждения легионеллеза, чем применение более дорогостоящих методов ПЦР или иммуноферментного анализа.

Для дальнейшего совершенствования методической базы диагностики атипичных пневмоний наибольшее значение имеют:

1) поиск новых высокоспецифичных антигенных и нуклеотидных маркеров, позволяющих избежать перекрестных реакций на уровне вида или серовара возбудителя;

2) совершенствование методов, выявляющих острую фазу заболевания (определение IgM антител при хламидийной и микоплазменной инфекциях, определение растворимого антигена в моче при легионеллезе и т. д.);

3) снижение стоимости наиболее чувствительных и специфичных тест-систем, лимитирующей их широкое использование в практических лабораториях.

## Литература

1. Дайтер А.Б., Тарасевич И.В. Лихорадка Ку. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. 1993. с.333-42.

2. Мартынова В.Р., Колкова Н.И., Шаткин А.А. Хламидии и хламидиозы: клиника, биология и диагностика. Рос мед вести 1997;3:49-55.

3. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В.,

- Тартаковский И.С. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. М: Медицина; 1995.
4. Прозоровский С.В., Васильева В.И., Покровский В.И. Микоплазма пневмонии – инфекция. М: Медицина; 1978.
  5. Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров (легионеллез). М: Медицина; 1984.
  6. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М: Медицина; 1995.
  7. Раковская И.В., Горина Л.Г. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека. Клин лаб диагностика 1999;11:6-7.
  8. Синопальников А.И. Рациональная антибактериальная терапия пневмоний. Рос мед вести 1996;1:5-13.
  9. Тартаковский И.С., Прозоровский С.В. Оппортунистические инфекции – новая область клинической микробиологии. Рос мед вести 1997;1:46-51.
  10. Эйдельштейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка *Chlamydiales*. Клин микробиол и антимикроб химиотер 1999;1:5-11.
  11. Abele-Horn M., Busch U., Nitscheo, et al. Molecular approaches to diagnosis of pulmonary diseases due to *M. pneumoniae*. J Clin Microbiol 1998;36:548-51.
  12. Dean D., Ferrero D., McCarthy M. Comparison of performance and cost-effectiveness of direct fluorescent-antibody, Ligase chain reaction and PCR assay for verification of chlamydial enzyme immunoassay results for a populations with a low to moderate prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection. J Clin Microbiol 1998;36:94-9.
  13. Dorigo-Zetsma L.W., Zaat S.A., Wertheim-von Dillen P.M.E., et al. Comparison of PCR, culture and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. J Clin Microbiol 1999;37:14-7.
  14. Duffy M.E., Whithear K.G., et al. Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobuline G reactive with a recombinant protein-expressed for the gene encoding the 116 KD protein of *M. pneumoniae*. J Clin Microbiol 1999;37:1024-9.
  15. Edelstein P.H., Meyer R.D. *Legionella pneumophila*. In: L.E. Remington ed. Respiratory infections: Diagnosis and Management. New York: Raven Press Ltd; 1994. p.455-83.
  16. Fournies P.E., Marrie T.L., Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1999;36:1823-34.
  17. Grondahl B., Papper W., Hoppe A., et al. Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR feasibility study. J Clin Microbiol 1999;37:1-7.
  18. Harrison T., Uldum S., Tartakovskii I.S., et al. A multi-center evaluation of the biotest legionella urinary antigen EIA. Clin Microbiol Infect 1998;4:359-65.
  19. Jantos C.A., Roggendorf R., Wupperman T.N., et al. Rapid detection of *Chlamydia pneumoniae* by PCR. J Clin Microbiol 1998;36:1890-94.
  20. Jaulhac B., Reyrolle M., Sodahlou Y.K., et al. Comparison of sample preparation methods for detection of *L. pneumophila* in culture positive bronchoalveolar lavage fluids by PCR. J Clin Microbiol 1998;36:2120-2.
  21. Kalin M. Atypical pneumonia agents in Scandinavia clinical importance and diagnostic aspects. In: B.P. Berdal ed. Legionella infection and atypical pneumonias. Oslo, Norway; 1996. p.139-44.
  22. Lindsay D., Abraham S.W.H., Fallou R.J., et al. Detection of mip gene by PCR for diagnosis of Legionnaires Disease. J Clin Microbiol 1994;32:3068-9.
  23. Serebrov V., Kazar J., Novkiriski N., et. al. Q-fever in Bulgaria and Slovakia. Emerg Infect Dis 1999;5:1999-2003.
  24. Sinopalnikov A.I., Tartakovskii I.S. Etiologic structure of community-acquired pneumonias. EWGLI-13. Finland, Helsinki; 1998. p.65.
  25. Stein A., Ravult D. Detection of *C. burnetii* by DNA amplification using PCR. J Clin Microbiol 1992;30:2462-5.
  26. Talkinyton D.F., Thacker W., Keller D.W., et al. Diagnosis of *M. pneumoniae* infection in autopsy and open-lung biopsy tissues by Nested PCR. J Clin Microbiol 1992;36:1151-3.
  27. Tartakovskii I.S., Sinopalnikov A.I., Martinova V.R., Gorina L.G. Community-acquired pneumonia: etiologic diagnosis and strategy of antibiotic therapy. In: B.P. Berdal ed. Legionella infection and atypical pneumonias. Oslo, Norway; 1996. p.149-52.
  28. Verkovjen R.P., Willemsse D., Hiep-van Casteren S.C.A.M., et al. Evaluation of PCR, culture and serology for diagnosis of *C. pneumoniae* respiratory infection. J Clin Microbiol 1998;36:2301-7.
  29. Waris M.E., Toikka P., Saarinen T., et al. Diagnosis of *M. pneumoniae* in children. J Clin Microbiol 1998; 36:3155-9.
  30. Zhang G.Q., Hotta A., Mizutani M., et. al. Direct identification of *Coxiella burnetii* plasmids in Human serum by nested PCR. J Clin Microbiol 1998;36:2210-3.

УДК [616.62-002.1+616.61-002.3]-085.281

# Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых

Пособие для врачей

Приведены основные сведения о классификации, факторах риска инфекций мочевыводящих путей, современные отечественные данные об этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей неосложненного острого цистита и пиелонефрита. Обсуждается тактика антибактериальной терапии пациентов с острым циститом и пиелонефритом: выбор антибиотика, путь введения, длительность терапии, основные ошибки при лечении. Даны рекоменда-

ции по проведению профилактической антибактериальной химиотерапии неосложненных рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Приведена сравнительная характеристика основных антибиотиков, применяемых для лечения этих инфекций.

Для терапевтов, урологов, акушеров-гинекологов, клинических фармакологов.

**Ключевые слова:** цистит, пиелонефрит, антибактериальная терапия, урология.

## Antibacterial Therapy of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Adults

The present guidelines for clinical practice suggest preferable approaches to the problem of antibacterial therapy of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in adults. Classification of urinary tract infections, risk factors, current data on aetiology and antimicrobial resistance of uropathogens are presented. The following questions are discussed in detail: selection of antibacterial agents, route of admin-

istration, dosage and duration of therapy, antibacterial prophylactics. Comparative characteristics of the antimicrobials commonly used for this indication are given.

These guidelines are designed for physicians, urologists, gynecologists and clinical pharmacologists.

**Key words:** cystitis, pyelonephritis, antibacterial therapy, urology.

### Введение

#### Классификация инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

По локализации они распределяются на инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей.

По характеру течения ИМП подразделяются на неосложненные и осложненные (рис.1).

Согласно анатомической классификации ИМП подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих

путей. К инфекциям *нижних отделов мочевыводящих путей* относятся острый цистит (ОЦ) и уретрит, к инфекциям *верхних отделов мочевыводящих путей* – острый и хронический пиелонефрит.

Авторский коллектив:

Н.А. Лопаткин, И.И. Деревянко (НИИ урологии Минздрава РФ),  
Л.С. Страчунский, В.В. Рафальский, Г.К. Решедько, С.В. Сехин (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии),  
О.Б. Лоран (Московский государственный медико-стоматологический университет),  
С.Б. Петров, П.А. Бабкин (Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург)

Контактный адрес:

В.В. Рафальский  
Факс: (0812) 61-1294  
Эл. почта: raf@cliph.keytown.com

\*Рекомендовано Министерством здравоохранения РФ, Комиссией по антибиотической политике при Минздраве РФ и РАМН.

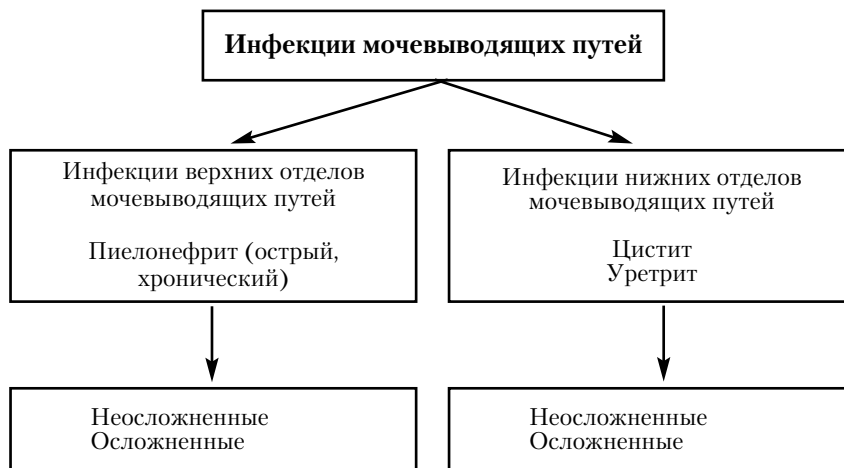


Рис. 1. Классификация инфекций мочевыводящих путей

Неосложненные ИМП (НИМП) возникают у больных при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей и т. д.), а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

В полной мере к НИМП относятся только острый цистит и острый пиелонефрит (ОП) у небеременных женщин, без структурных уropатий и неврологических дисфункций.

Осложненные ИМП возникают у пациентов с различными обструктивными уropатиями, серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения), на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения. Осложненные ИМП могут приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса.

Важность выделения ослож-

ненных и неосложненных ИМП определяется различием их этиологии и подходов к лечению. Необходимо учитывать, что НИМП могут протекать не только в легкой/среднетяжелой, но и в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации.

**Эпидемиология.** ИМП относятся к наиболее распространенным заболеваниям как в амбулаторной, так и внутрибольничной практике. Наиболее частым проявлением НИМП является ОЦ. Встречаемость ОЦ у женщин составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год. Распространенность ОЦ в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн случаев в год. Заболеваемость ОЦ у взрослых мужчин крайне низка и составляет 6–8 эпизодов в год на 10 000 мужчин в возрасте 21–50 лет. ОП является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах. В целом среди больных ОП преобладают женщины. Частота возникновения ОП значительно ниже, чем ОЦ, и составляет в России, по расчетным данным, 0,9–1,3 млн случаев ежегодно.

**Факторы риска развития ИМП.** Риск развития ИМП зависит от возраста и пола пациента, наличия сопутствующих

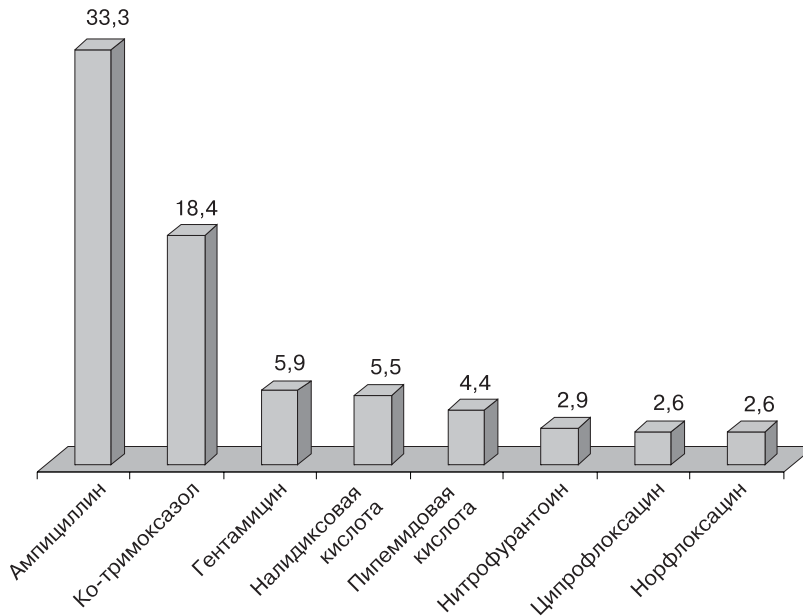
заболеваний и патологии мочевыводящих путей. У женщин риск ИМП в 30 раз выше, чем у мужчин. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют ИМП в 6 раз чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение заболеваемости у мужчин и женщин наблюдается в молодом и среднем возрасте, в то время как в пожилом возрасте ИМП чаще возникает у мужчин.

Существенными факторами риска ОЦ у молодых женщин являются частота половых актов и характер применяемых контрацептивов: частота возникновения ОЦ выше при использовании диафрагм и спермицидов. Во время беременности повышается риск возникновения ИМП, которые развиваются у 4–10% беременных женщин, у 25–30% рожениц выявляется бактериурия. У женщин в постменопаузальный период частота развития НИМП составляет 20%.

#### Этиология неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Как правило, НИМП вызываются одним микроорганизмом. Определение в образцах нескольких видов бактерий объясняется нарушениями техники сбора и транспортировки материала. Наиболее частые возбудители – грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E. coli* – 70–95%. Вторым по частоте выделения является *S. saprophyticus* (5–20% случаев НИМП), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают другие грамотрицательные бактерии (родов *Klebsiella*, *Proteus* и др.). В 1–2% случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы, такие, как стрептококки и энтерококки.

**Чувствительность возбудителей к антибиотикам.** Возбуди-



**Рис. 2.** Частота резистентности к антибиотикам штаммов *E. coli* у женщин с острым циститом, %

тели НИМП, прежде всего *E. coli*, обладают природной (первичной) чувствительностью ко многим антибиотикам, например сульфаниламидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, ампициллину и др.

Исследования чувствительности возбудителей ИМП в России (рис. 2) показывают, что распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к ампициллину и ко-тримоксазолу, является весьма высокой и составляет 33,3 и 18,4% соответственно. Современные фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются наиболее активными препаратами в отно-

шении штаммов *E. coli*, выделенных при ИМП. Резистентность к ним составляет 2,6%. Кроме того, ципрофлоксацин и норфлоксацин достаточно эффективны в отношении штаммов кишечной палочки, устойчивых к “примитивным” хинолонам: налидиксовой и пипемидовой кислотам.

### **Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых**

#### **Цели антибиотикотерапии.**

Основными целями терапии НИМП являются:

- быстрое купирование симптомов;
- восстановление трудоспо-

собности и социальной активности;

– предупреждение осложнений;

– профилактика рецидивов.

**Выбор антибиотиков** в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладающих возбудителях (преимущественно *E. coli*), их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента.

С учетом особенностей антибиотикорезистентности основных уропатогенов, фармакокинетики и безопасности препаратами выбора при НИМП являются фторхинолоны: норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин и др. Альтернативные препараты – амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол, ко-тримоксазол (табл. 2, приложение 1, 3).

При выборе антибиотиков для лечения НИМП важно соизмерять возможный риск развития нежелательных реакций и тяжесть состояния пациента. Так как НИМП склонны к самоизлечению, применение препаратов, которые могут вызывать тяжелые нежелательные реакции, нельзя считать оправданным. Например, нельзя использовать аминогликозиды у пациентов с нетяжелым клиническим течением НИМП в силу нефротоксичности этих препаратов.

#### **Выбор антибиотиков для лечения НИМП у беременных.**

Выбор антибиотиков у беременных зависит не только от активности препаратов, но и от их безопасности. Этим требованиям соответствуют аминопенициллины, фосфомицин трометамол и цефалоспорины, которые могут с высокой степенью безопасности назначаться в течение всего срока беременности. При отсутствии альтернативы у беременных возможно назначение ко-тримоксазола и нитрофурантоина.

**Таблица 1. Противопоказания к проведению терапии острого цистита короткими (3–5 дней) курсами**

- Беременность
- Возраст > 65 лет
- ИМП у мужчин
- Длительность сохранения симптомов >7 дней
- Рецидив инфекции
- Использование диафрагм и спермицидов
- Сахарный диабет

Таблица 2. Режимы антибактериальной терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Заболевание	Типичные возбудители	Особенности пациентов	Рекомендуемая эмпирическая терапия <sup>1</sup>
Острый неосложненный цистит у женщин	<i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i>	Нет	Перорально в течение 3 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин и др.), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол <sup>3</sup>
		Диабет Сохранение симптомов >7 дней Рецидив ИМП Использование диафрагм Возраст >65 лет Беременность <sup>2</sup>	Перорально в течение 7 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол <sup>3</sup> Перорально в течение 7 дней: пероральный цефалоспорин, амоксициллин, нитрофурантоин, ко-тримоксазол
Острый неосложненный пиелонефрит у женщин	<i>E. coli</i> реже другие энтеробактерии	Легкое или среднетяжелое течение без выраженных симптомов интоксикации, амбулаторные пациенты	Перорально в течение 10–14 дней: фторхинолон (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)
		Тяжелое течение, необходимость госпитализации Беременность – рекомендуется госпитализация	Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспорин II–IV, парентеральный фторхинолон <sup>4</sup> или ампициллин±гентамицин, затем перорально в течение 14 дней – фторхинолон Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспорин II–III, ампициллин±гентамицин, азтреонам, затем перорально в течение 14 дней – амоксициллин, цефалоспорин или ко-тримоксазол

<sup>1</sup> Антибиотики назначаются до микробиологической идентификации возбудителя, возможна коррекция антибиотикотерапии после идентификации возбудителя.

<sup>2</sup> Фторхинолоны нельзя назначать. Ко-тримоксазол нельзя назначать в III триместре. Гентамицин можно использовать с осторожностью – возможно поражение VIII пары черепных нервов (n. vestibulocochlearis) плода.

<sup>3</sup> Принимается однократно.

<sup>4</sup> Цiproфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин.

**Пути введения антибиотиков.** При НИМП предпочтительным является пероральный путь введения. Необходимо учитывать фармакокинетику антибиотика и использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие (выше МПК возбудителя) концентрации в моче при приеме 1–2 раза в сутки. Антибиотики с длительным периодом полувыведения могут назначаться 1–2 раза в сутки, тем самым повышая комплаентность пациентов.

Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита, невозможности приема препаратов внутрь.

### Длительность терапии

**Острый цистит.** Основной критерий выбора продолжитель-

ности антибиотикотерапии – наличие или отсутствие факторов риска развития рецидива (табл. 1). При отсутствии факторов риска – 3–5-дневный курс в зависимости от препарата, а при их выявлении рационально использовать 7-дневный курс терапии.

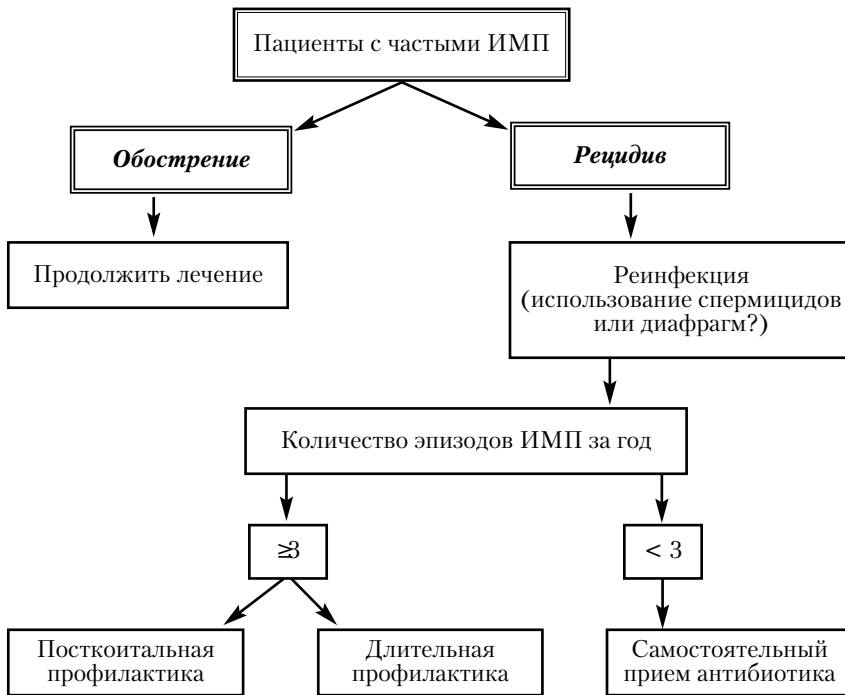
Проведение коротких курсов (3–5 дней) антибиотикотерапии у пациентов с ОЦ достаточно эффективно. С удлинением курса антибиотикотерапии существенно ее эффективность не повышается, но может повыситься риск развития нежелательных реакций. В течение первых 2–3 дней терапии может не отмечаться купирования симптомов. В связи с этим необходимо объяснять пациентам особенности течения острого цистита.

Лечение одной дозой препарата менее эффективно, чем коротким курсом, и может назначаться пациентам без факторов риска. В этом случае необходимо использовать антибиотики с достаточно длительным периодом полувыведения, например фторхинолоны.

**Острый пиелонефрит.** Добиться эрадикации возбудителя при поражении паренхимы почек сложнее, чем при поверхностном поражении слизистой оболочки. Поэтому при ОП антибиотики назначаются более длительно, чем при ОЦ.

При легком и среднетяжелом течении ОП без выраженных симптомов интоксикации антибиотики назначаются перорально в течение 10–14 дней. При неэффективности 14-дневного кур-





**Рис. 3.** Тактика ведения пациентов с рецидивами неосложненных инфекций мочевыводящих путей

са используют более длительное назначение антибиотиков – в течение 4–6 нед (табл. 2).

При тяжелом течении ОП, наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки. Затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение 10–14 дней. При развитии рецидивов применяют профилактическое лечение в течение 6–12 мес.

**Показания к госпитализации.**

Пациенты с ОЦ и легким/среднетяжелым клиническим течением ОП обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. При тяжелом течении ОП, наличии выраженных симптомов интоксикации необходима госпитализация пациента.

**Таблица 3. Типичные ошибки при выборе антибиотиков для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей**

Назначение	Комментарий
<i>Выбор препарата</i>	
Цефалоспорины I поколения	Недостаточно высокая активность против основных возбудителей НИМП
Сульфаниламиды	Риск развития тяжелых нежелательных реакций (синдромы Стивенса–Джонсона, Лайелла, анафилактические реакции)
Ампициллин Амоксициллин	Высокий уровень резистентности уропатогенов в России
Применение фторхинолонов у беременных	Противопоказаны (риск поражения соединительной ткани у плода)
<i>Путь введения препарата</i>	
Гентамицин внутримышечно при ОЦ или нетяжелом течении ОП	При ОЦ или нетяжелом течении НИМП достаточно назначения пероральных антибиотиков, например фторхинолонов
Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях	Современные пероральные антибиотики, например фторхинолоны, не уступают по эффективности парентеральным препаратам
<i>Длительность терапии</i>	
Длительные курсы антибиотиков при ОЦ	При отсутствии факторов риска достаточно 3-дневных, а при их наличии – 7-дневных курсов терапии. Увеличение продолжительности терапии существенно не влияет на эффективность лечения, но увеличивает риск нежелательных реакций
Применение антибиотиков для лечения ОЦ в течение 1–3 дней при наличии факторов риска	При наличии факторов риска лечение должно проводиться минимум 7 дней

**Профилактическое использование антибиотиков при рецидивирующих НИМП.** Пациентам с часто рецидивирующими НИМП (более 2 обострений в течение 6 мес или более 3 обострений в течение года) необходимо проводить профилактическую терапию (рис. 3). Для этого используют продолжительный профилактический прием низких доз фторхинолонов, нитрофурантоина, ко-тримоксазола или у подростков, беременных и кормящих – орального цефалоспорины, например цефалексина (табл. 2, рис. 3). У пациентов с рецидивами НИМП, связанными с половыми актами, рекомендуется однократный прием препарата после полового акта. При таком режиме профилактики снижают-

ся доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов.

При редких рецидивах НИМП и отсутствии возможности обратиться за врачебной помощью можно рекомендовать самостоятельный прием антибиотика при появлении симптомов НИМП. При этом для подтверждения элиминации возбудителя, желательна бактериологическое исследование мочи через 1–2 нед после приема препарата.

У женщин в постменопаузальный период антибиотика играют меньшую роль, чем у молодых. Периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены (0,5 мг/г), на ночь в течение 2 нед с последующим при-

менением 2 раза в неделю в течение нескольких месяцев значительно снижает частоту обострений ИМП и должно быть рекомендовано до начала профилактического применения антибактериальных препаратов.

**Ошибки при проведении антибиотикотерапии у пациентов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей.** При проведении антибактериальной терапии ИМП врачи нередко допускают ошибки при выборе препарата, пути и кратности его введения, длительности терапии (табл. 3). В определенной мере избежать такие ошибки позволяют стандартизация лечения, использование алгоритмов диагностики и терапии (приложение 2).

## Литература

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. РМЖ 1997;24:1579-89.
2. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных»; 16 февр 1999. М; 1999:5-9.
3. Страчунский Л.С. Норфлоксацин в лечении инфекций мочевыводящих путей. Материалы симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных»; 16 февр 1999. М; 1999:29-32.
4. Bacheller C. D., Bernstein J. M. Urinary tract infections. Med Clin North Am 1997;81:719-29.
5. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
6. Kunin K.M. Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. 5 nd ed 1997:139.
7. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv Clin Exp Med 1998;7:41-6.

Приложение 1

## Дозы антибактериальных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей у взрослых

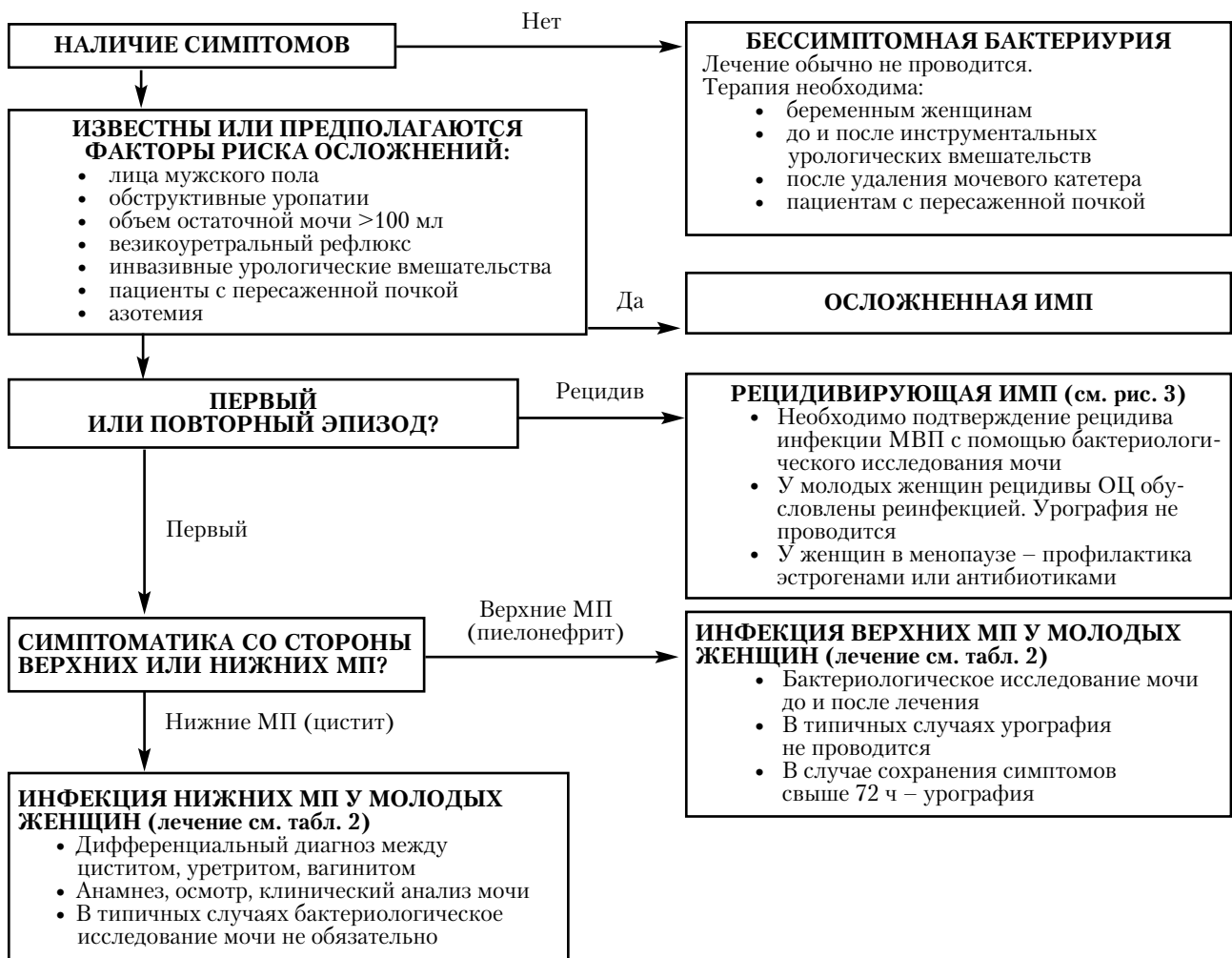
Антибиотик	Доза		
	терапевтическая		профилактическая, 1 раз в день внутрь
	внутрь	парентерально	
Амоксициллин	0,25–0,5 г 3 раза в день	–	–
Ампициллин	0,25–0,5 г 4 раза в день	0,5–1,0 г 4 раза в день	–
Амоксициллин/клавуланат	0,375–0,625 г 3 раза в день	1,2 г 3 раза в день	–
Ампициллин/сульбактам	–	1,5–3,0 г 4 раза в день	–
Цефалексин	0,5 г 4 раза в день	–	0,125 г
Цефаклор	0,25–0,5 г 3 раза в день	–	0,250 г
Цефуросим натрия	–	0,75–1,5 г 3 раза в день	–
Цефуросим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в день	–	–
Цефиксим	0,2–0,4 г 1–2 раза в день	–	–
Цефтибутен	0,4 г 1 раз в день	–	–
Цефоперазон	–	2 г в 2–3 раза в день	–
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в день	–

Окончание прил. 1

1	2	3	4
Цефепим	–	1-2 г 2 раза в день	–
Гентамицин	–	3-5 мг/кг в день за 1 введение	–
Тобрамицин	–	5 мг/кг в день за 1 введение	–
Имипенем	–	0,5 г 3–4 раза в день	–
Меропенем	–	0,5 г 3–4 раза в день	–
Норфлоксацин	0,4 г 2 раза в день	–	0,2 г
Офлоксацин	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,1 г
Пефлоксацин	0,4 г 2 раза в день	0,4 г 2 раза в день	0,2 г
Ципрофлоксацин	0,25–0,5 г 2 раза в день	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,1 г
Ко-тримоксазол	0,96 г 2 раза в день	0,96 г 2–3 раза в день	0,24 г
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в день	–	0,05 г
Фосфомицин трометамол	3,0 г однократно	–	–

Приложение 2

### Алгоритм ведения пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (МП)



## Основные антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Генерическое название	Торговое название, производитель, регистрационный № по РЛС-99
1	2
Амоксициллин	<i>Флемоксин солотаб</i> <sup>®</sup> , Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды), № 006627 от 23.01.96 <i>Хиконцил</i> <sup>®</sup> KRKA, d.d. (Словения), № 008312 от 23.05.97
Амоксициллин/ клавуланат	<i>Аугментин</i> <sup>®</sup> , SmithKline Beecham Consumer Healthcare (Великобритания), № 008128 от 22.01.97 <i>Амоксиклав</i> <sup>®</sup> , Lek (Словения), № 008706 от 01.09.98
Ампициллин	<i>Ампициллин</i> , Ай-Си-Эн Томск, Ирбитский химфармзавод, Органика, № 69/612/7
Ампициллин/ сульбактам	<i>Уназин</i> <sup>®</sup> , Pfizer International Inc. (США), № 007434 от 15.04.96
Ко-тримоксазол	<i>Септрин</i> <sup>®</sup> , Glaxo Wellcome (Великобритания), № 002569 от 27.07.92 <i>Бисептол</i> , Ciech-Polfa Group (Польша), № 008271 от 24.04.97
Нитрофурантоин	<i>Фурадонин</i> , Ай-Си-Эн Марбиофарм, Борисовский ЗМП и др., №72/270/33
Норфлоксацин	<i>Нолицин</i> <sup>®</sup> , KRKA, d.d. (Словения), № 008045 от 01.11.96
Офлоксацин	<i>Таривид</i> <sup>®</sup> , Hoechst (Германия), № 01374 от 31.08.87 <i>Офлоксацин</i> <sup>®</sup> 200, Lesciva (Чешская республика) № 011207 от 5.07.99
Пефлоксацин	<i>Пефлацин</i> <sup>®</sup> , Rhone-Poulenc Roger (Франция), № 007170 от 27.03.96 <i>Абактал</i> <sup>®</sup> , Lek (Словения), № 008768 от 28.01.99
Цефаклор	<i>Цеклор</i> <sup>®</sup> , Eli Lilly Export S.A. (Швейцария), № 008187 от 14.04.97 <i>Альфацет</i> , ICN Jugoslavija (Югославия), № 008385 от 08.01.98 <i>Тарацеф</i> , KRKA, d.d. (Словения), № 003423 от 18.10.93
Цефалексин	<i>Цефалексин</i> , Nemofarm DD (Югославия), Борисовский ЗМП, № 003796 от 29.03.94 <i>Гриндекс</i> (Латвия), № 009224 от 09.12.97
Цефепим	<i>Макситим</i> <sup>®</sup> , Bristol-Myers Squibb (США), № 009965 от 28.01.98
Цефоперазон	<i>Цефобид</i> <sup>®</sup> , Pfizer International Inc. (США), № 003300 от 03.03.93
Цефтриаксон	<i>Роцефин</i> <sup>®</sup> , Hoffmann-La Roche (Швейцария), № 008032 от 19.06.92 <i>Лендацин</i> <sup>®</sup> , Lek (Словения), № 008670 от 03.09.98
Цефуроксим аксетил	<i>Зиннат</i> <sup>®</sup> , Glaxo Wellcome (Великобритания), № 002875 от 25.02.93
Цефуроксим натрия	<i>Зинацеф</i> <sup>®</sup> , Glaxo Wellcome (Великобритания), № 00781 от 24.01.95
Ципрофлоксацин	<i>Ципробай</i> <sup>®</sup> , Bayer AG (Германия), № 007319 от 26.09.96 <i>Ципринол</i> <sup>®</sup> , KRKA, d.d. (Словения), № 003423 от 18.10.93
Амикацин	<i>Амикин</i> <sup>®</sup> , Bristol-Myers Squibb (США), № 009372 от 11.04.97 <i>Амикацин</i> , ICN Jugoslavia (Югославия), № 008266 от 22.04.97
Нетилмицин	<i>Нетромицин</i> <sup>®</sup> , Shering-Plough (США), № 009143 от 17.02.97
Фосфомицин третамол	<i>Моноурал</i> <sup>®</sup> , Zambon Group S.p.A. (Италия), № 005945 от 11.04.95

УДК 616.24-002-053.2-085.281

# Антибактериальная терапия пневмонии у детей

Пособие для врачей\*

В пособии приведены основные сведения о классификации, факторах риска развития пневмонии у детей, современные данные об этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей данной патологии в зависимости от возраста и предрасполагающих факторов. Подробно обсуждается тактика антибактериальной терапии: выбор антибиотика, путь введения, дозирование

и длительность терапии, основные ошибки при проведении терапии. Приведена сравнительная характеристика основных антибиотиков, применяемых для лечения этих инфекций.

Для врачей-педиатров, клинических фармакологов, инфекционистов, эпидемиологов.

**Ключевые слова:** пневмонии, антибактериальная терапия, дети.

## Antibacterial Therapy of Pneumonia in Children

Guidelines for clinicians

The present guidelines for clinical practice suggest preferable approaches to the problem of antibacterial therapy pneumonia in children. Classification of pneumonia, risk factors, current data on aetiology and antimicrobial resistance of respiratory pathogens are presented. The following questions are discussed in detail: selection of antibacterial agents, route of administration,

dosage and duration of therapy. Comparative characteristics of the antimicrobials commonly used for this indication are given.

These guidelines are designed for pediatricians, infectious disease physicians, epidemiologists and clinical pharmacologists.

**Key words:** pneumonia, antimicrobial therapy, children.

Пневмония – острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое при наличии синдрома дыхательных расстройств и/или физических данных, а также инфильтративных изменений на рентгенограмме.

### Заболееваемость

Заболееваемость пневмонией в России, согласно результатам исследований, проведенных с

должным рентгенологическим контролем, находится в пределах от 4 до 17 на 1000 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет. Она повышается в периоды эпидемий гриппа. Частота внутриутробных пневмоний точно не определена.

### Классификация

По условиям инфицирования пневмонии делят на *внебольничные* (домашние) и *нозокомиальные* (госпитальные, внутриболь-

ничные), у новорожденных – на *внутриутробные* (врожденные) и *постнатальные* (приобретенные), последние также могут быть внебольничными и нозокомиальными.

*Вентиляционные пневмонии* (ВП) – пневмонии, развивающиеся у лиц, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), – делят на ранние (первые 4 сут на ИВЛ) и поздние (более 4 сут на ИВЛ). Выделяют

Авторский коллектив:

В.К. Таточенко, Е.В. Середа, А.М. Федоров, Л.К. Катосова (Научный центр охраны детей РАМН), Г.А. Самсыгина (Российский государственный медицинский университет, Москва), Г.М. Деметьева (Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии), Л.С. Страчунский, Л.П. Жаркова (Смоленская государственная медицинская академия).  
Под редакцией Л.С. Страчунского.

Контактный адрес:

Л.С. Страчунский  
Факс: (0812) 61-1294  
Эл. почта: str@keytown.com

\*Рекомендовано Комиссией по антибиотической политике при Минздраве РФ и РАМН

также пневмонии при *иммунодефицитных состояниях*.

Под внебольничными понимают пневмонии, возникшие у ребенка в обычных домашних условиях, под нозокомиальными – пневмонии, развившиеся после 48 ч пребывания ребенка в стационаре или в течение 48 ч после выписки. К внутриутробным относят пневмонии, проявившиеся в первые 72 ч жизни ребенка.

По характеру клинико-рентгенологической картины выделяют *очаговую, очагово-сливную, долевую (крупозную), сегментарную и интерстициальную* пневмонии.

Кроме того, выделяют *нетяжелые и тяжелые* пневмонии. Тяжесть клинического течения пневмонии обуславливается наличием и степенью выраженности легочно-сердечной недостаточности и токсикоза, а также наличием осложнений. В свою очередь осложнения подразделяются на *легочные* – плеврит, легочная деструкция (абсцесс, буллы, пневмоторакс, пиопневмоторакс) и *внелегочные* – септический шок.

При адекватном лечении большинство неосложненных пневмоний разрешается за 2–4 нед, осложненных – за 1–2 мес. Затяжное течение диагностируется в случаях отсутствия положительной динамики процесса (обычно сегментарного) в сроки от 1,5 до 6 мес.

### Этиология

Выбор стартового препарата зависит от чувствительности наиболее вероятного возбудителя, возраста ребенка, ситуации, предшествующей заболеванию, а также клинической картины.

**Пневмонии у новорожденных.** У новорожденных преобладает внутриутробное (анте- и интранатальное) и нозокомиальное (в том числе связанное с ИВЛ)

инфицирование. Внебольничные пневмонии наблюдаются у доношенных, в основном после 3–6 нед жизни, у недоношенных – после 1,5–3 мес (см. следующий раздел).

Внутриутробные пневмонии чаще вызываются стрептококками группы В (*Streptococcus agalactiae*) и грамотрицательными бактериями – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, реже – *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*. Возможны ассоциации с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и грибами рода *Candida*.

Этиологическое значение таких внутриклеточных микроорганизмов, как *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, твердо не доказано и является предметом исследований. У недоношенных детей в редких случаях пневмония может быть вызвана *Pneumocystis carinii*.

**Внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 1 до 6 мес жизни.** В этом возрасте пневмонии можно разделить на две группы в зависимости от клинических проявлений. Это *типичные* – фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне высокой лихорадки, и *атипичные* – с преимущественно диффузными изменениями в легких, протекающие при невысокой или нормальной температуре тела.

Наиболее частыми возбудителями являются вирусы (респираторно-синцитиальный, парагриппа и др.), *E. coli* и другая грамотрицательная кишечная микрофлора, стафилококки. Еще реже внебольничные пневмонии вызываются *Moraxella catarrhalis* и *Bordetella pertussis*. Пневмококки и *Haemophilus influenzae* в этом возрасте выделяют редко (около 10%).

Основным возбудителем атипичных пневмоний является *Chlamydia trachomatis*. Инфици-

рование *C. trachomatis* происходит в родах. Первое проявление хламидийной инфекции – конъюнктивит в первый месяц жизни ребенка, а симптоматика пневмонии проявляется после 6–8 нед жизни.

В первом полугодии жизни пневмония может быть первым проявлением муковисцидоза и первичных иммунодефицитов, что оправдывает проведение соответствующего обследования. Значительный процент пневмоний связан с привычной аспирацией пищи (желудочно-пищеводный рефлюкс, дисфагия). В их этиологии основную роль играют грамотрицательные бактерии кишечной группы и неспорообразующие анаэробы.

**Внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет.** Как и у детей в первые 6 мес жизни, основными возбудителями внебольничных пневмоний являются вирусы: респираторно-синцитиальный, парагриппа (тип 3 и 1), гриппа А и В и реже аденовирусы.

Из бактериальных возбудителей у детей старше 6 мес преобладает *Streptococcus pneumoniae*, вызывая около половины всех внебольничных пневмоний. Реже встречаются пневмонии, вызванные *H. influenzae* типа *b* (до 10%). Эти два возбудителя ответственны за большинство случаев легочной деструкции и плеврита. Стафилококк не имеет большого значения в этиологии пневмонии.

Пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдаются в этой возрастной группе менее чем в 10% случаев, еще реже – пневмонии, вызванные *Chlamydia pneumoniae*. Респираторная вирусная инфекция предшествует бактериальной пневмонии примерно в половине случаев.

**Внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 7 до 15 лет.** У детей этого возраста основным бак-

териальным возбудителем типичных пневмоний является *S. pneumoniae* (35–40%). Крайне редко пневмонию вызывает  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) и *H. influenzae* типа *b*.

В школьном возрасте увеличивается частота атипичных пневмоний (до 20% и более), вызванных *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (7% и более).

**Нозокомиальные пневмонии** отличаются от внебольничных пневмоний следующими особенностями.

1. Спектром возбудителей. В этиологии госпитальных пневмоний играет роль как больничная микрофлора, обычно резистентная к антибиотикам, так и ауто-микрофлора пациента. Среди возбудителей чаще других встречаются *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, реже – *S. aureus*. Нередко инфицирование грамотрицательными бактериями происходит при выполнении лечебных и диагностических манипуляций (отсасывание мокроты, катетеризация, бронхоскопия, торакоцентез). Характер микрофлоры зависит от профиля стационара и противоэпидемического режима.

При инфицировании ауто-микрофлорой характер возбудителя и его чувствительность в значительной степени определяются терапией, которая проводилась накануне.

2. Множественной резистентности возбудителей к антибиотикам.

3. Тяжестью и частотой осложнений.

4. Высокой летальностью.

### **Вентиляционные пневмонии (ВП)**

Ранние ВП – это пневмонии, развившиеся у пациента в первые 4 сут нахождения на ИВЛ. Они обычно обусловлены аутомикро-

флорой – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Поздние ВП отмечаются с 5-х суток ИВЛ, когда происходит смена этих возбудителей на синегнойную палочку, клебсиеллу, ацинетобактер, энтеробактер и другие грамотрицательные бактерии и значительно реже встречаются золотистый стафилококк, грибы.

**Пневмонии у детей с иммунодефицитными состояниями**, в том числе более 14 дней получавших глюкокортикоидные препараты в дозе 2 мг/(кг·сут) или 20 мг/сут, вызываются как обычной, так и оппортунистической микрофлорой.

У детей с первичными клеточными иммунодефицитами пневмонии чаще обусловлены пневмоцистами и кандидами, при *гуморальных иммунодефицитах* – пневмококками, стафилококками, энтеробактериями.

У больных СПИДом детей, а также находящихся на длительной глюкокортикостероидной терапии пневмонии вызываются *P. carinii*, цитомегаловирусом, атипичными микобактериями (*Mycobacterium avium* и др.) и грибами. При остром лейкозе и лимфомах на фоне нейтропении пневмонию вызывают как бактерии, так и вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, энтеро- и аденовирусы) и грибы. При “терапии сопровождения” противогрибковыми препаратами, котримоксазолом и ацикловиром, кандиды, пневмоцисты и герпес-вирусы соответственно играют меньшую роль.

При трансплантации солидных органов (почки, сердце) пневмонии часто вызываются цитомегаловирусом, после трансплантации костного мозга на фоне нейтропении – стафилококками и синегнойной палочкой, на фоне иммуносупрессии – цитомегаловирусом, адено- и герпес-вирусами, часто в сочетании с

*P. carinii* и грибами, в более поздней стадии – пневмококком и *H. influenzae*.

### **Чувствительность возбудителей к антибиотикам**

***S. pneumoniae***. В России большинство штаммов пневмококка чувствительны к пеницилину, что позволяет использовать при лечении внебольничных пневмоний пенициллина и макролиды. К ко-тримоксазолу более 1/3 штаммов пневмококка устойчивы.

**Пневмококки полностью устойчивы к гентамицину и другим аминогликозидам, поэтому терапия внебольничных пневмоний антибиотиками данной группы недопустима.**

***S. pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А), *S. agalactiae* (стрептококк группы В)** всегда чувствительны к пенициллинам и цефалоспорином. Ингибиторозащищенные  $\beta$ -лактамы не имеют преимуществ, так как стрептококки не вырабатывают  $\beta$ -лактамазы.

***H. influenzae***. Большинство штаммов *H. influenzae* чувствительны к аминопенициллинам (амоксициллину, ампициллину), азитромицину, цефалоспорином II–IV поколений. Резистентность гемофильной палочки к аминопенициллинам может развиться вследствие продукции  $\beta$ -лактамаз, но при этом сохраняется высокая чувствительность к ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) и цефалоспорином II–IV поколений.

***M. catarrhalis***. Большинство штаммов *M. catarrhalis* продуцируют  $\beta$ -лактамазы. Они устойчивы к ампициллину и амоксициллину, но чувствительны к ингибиторозащищенным аминопенициллинам, цефалоспорином и макролидам.

Таблица 1. Выбор антибиотиков при терапии пневмонии у новорожденных детей

Форма пневмонии	Этиология	Антибиотики	
		выбора	альтернативные
Врожденная Ранняя ВП	Стрептококк группы В, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Listeria</i> spp., <i>S. aureus</i>	Ампициллин + аминогликозид Амоксициллин/клавуланат + аминогликозид Ампициллин / сульбактам + аминогликозид	Цефотаксим + аминогликозид
Поздняя ВП	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Цефтазидим + аминогликозид Цефоперазон + аминогликозид Антисинегнойный пенициллин + аминогликозид	

Таблица 2. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Возраст, форма	Этиология	Антибиотики	
		выбора	альтернативные
1–6 мес, типичная (фебрильная температура тела, инфильтративная тень на рентгенограмме)	Вирусы <i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Парентерально: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам. Внутри: амоксициллин/клавуланат	Парентерально: цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, линкомицин, карбапенемы*. Все препараты могут назначаться в комбинации с аминогликозидами
1–6 мес, атипичная (афебрильная с диффузным процессом на рентгенограмме)	Вирусы <i>C. trachomatis</i>	Внутри: современный макролид	Внутри: эритромицин
6 мес–6 лет, типичная, неосложненная (с гомогенной тенью на рентгенограмме)	Вирусы <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Внутри: амоксициллин или/и современный макролид	Внутри: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, бензатин феноксиметилпенициллин, эритромицин Парентерально: ампициллин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон
6–15 лет, типичная, неосложненная (с гомогенной тенью на рентгенограмме)	<i>S. pneumoniae</i>	Внутри: амоксициллин или/и современный макролид	Внутри: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, бензатин феноксиметилпенициллин Парентерально: пенициллин, линкомицин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон
6–15 лет, атипичная, неосложненная (с неомогенной тенью на рентгенограмме)	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Внутри: современный макролид	Внутри: эритромицин, доксициклин (дети старше 12 лет)
6 мес – 15 лет, осложненная плевритом или деструкцией	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Парентерально: амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам	Парентерально: цефалоспорины II–IV поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим), цефазолин + аминогликозид, линкомицин + аминогликозид, карбапенем

\* Меропенем разрешен к применению у детей в возрасте от 3 мес.

**S. aureus.** Сохраняется чувствительность внебольничных штаммов стафилококков к оксациллину, ингибиторозащищенным пенициллинам, линкосами-

дам (клиндамицину и линкомицину), цефазолину, макролидам и аминогликозидам. Во многих стационарах широко распространены метициллинорезистентные

*S. aureus* (MRSA).

**Неспорообразующие анаэробы.** Подавляющее большинство анаэробов чувствительны к ингибиторозащищенным пени-



циллинам, метронидазолу, карбапенемам, хлорамфениколу.

**Возбудители атипичных пневмоний.** Хламидии (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*) и микоплазмы всегда чувствительны к макролидам и тетрациклинам. Достоверных данных о приобретенной резистентности микроорганизмов к этим антибиотикам нет.

Чувствительность возбудителей нозокомиальных пневмоний зависит от эпидемиологической обстановки в стационаре и характера антибактериальной терапии.

### **Антибактериальная терапия пневмоний**

**Пневмонии у новорожденных.** Лечение пневмонии у новорожденного ребенка практически всегда проводится в стационаре. Антибиотики вводятся парентерально (табл.1).

При внутриутробных пневмониях препаратами выбора являются ампициллин, ампициллин/сульбактам в сочетании с аминогликозидами. При листериозе препаратом выбора является ампициллин в сочетании с гентамицином. Следует подчеркнуть, что листерии устойчивы к цефалоспорином. Поэтому допустимо комбинировать цефалоспорины с ампициллином.

В лечении нозокомиальных пневмоний, особенно поздних ВП, предпочтительна комбинация ингибиторозащищенных пенициллинов или цефалоспоринов III поколения с аминогликозидами. При подозрении на пневмоцистную инфекцию применяют ко-тримоксазол, при грибковой этиологии – флуконазол.

**Внебольничные пневмонии.** Эмпирический выбор антибиотика при лечении внебольничных пневмоний представлен в табл. 2. Приведенные в графе “Антибиотики выбора” препараты обладают примерно одинако-

вой эффективностью. Выбор между ними основывается на материальных возможностях.

**При неосложненных пневмониях, особенно в амбулаторных условиях, предпочтительно введение антибиотиков внутрь.**

Если терапия была начата с парентерального введения препаратов, то по достижении эффекта следует перейти на пероральное введение антибиотика (**ступенчатая терапия**).

Не доказана эффективность одновременного назначения противогрибковых препаратов (нистатин, леворин), антигистаминных препаратов.

Лечение детей **первых 6 месяцев жизни** при типичных формах проводится, как правило, в условиях стационара с использованием парентерального введения антибиотиков. При типичных пневмониях назначают амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, ампициллин парентерально. Альтернативными антибиотиками являются цефалоспорины II и III поколений или цефазолин в комбинации с аминогликозидами. Препаратами выбора при атипичных формах являются современные макролиды.

При анаэробной инфекции эффективны ингибиторозащищенные пенициллины, линкомицин, клиндамицин, метронидазол, карбапенемы (меропенем разрешен к применению у детей в возрасте от 3 мес), при пневмоцистной инфекции – ко-тримоксазол.

**У детей в возрасте от 6 мес до 6 лет** лечение нетяжелых, неосложненных пневмоний проводится амбулаторно с назначением пероральных препаратов. Антибиотиками первого выбора являются амоксициллин и макролиды, альтернативными – амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил.

У детей со склонностью к аллергическим реакциям предпочтительно назначать современные макролиды.

**У детей в возрасте от 6 до 15 лет** нетяжелые пневмонии лечатся в основном на дому с использованием пероральных препаратов. При типичной форме показаны амоксициллин, современные макролиды и др. При атипичной пневмонии лечение целесообразно начинать с макролидов.

**Тяжелые формы** пневмоний у детей всех возрастов, как правило, являются показанием к госпитализации. В стационаре желательно проводить ступенчатую терапию. Предпочтительны ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины II–III поколений. При необходимости, для расширения спектра активности можно сочетать  $\beta$ -лактамы антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) с макролидами, а при грамотрицательной этиологии – с аминогликозидами.

**Нозокомиальные пневмонии.** В педиатрическом стационаре прослеживается достаточно четкая зависимость вида возбудителя и его чувствительности от предшествующей терапии. Замена на альтернативный препарат проводится на основании бактериологических данных или эмпирически при отсутствии эффекта от препарата первого выбора в течение 36–48 ч. При тяжелых формах обязательно внутривенное введение препаратов.

В избранных случаях при инфекциях, вызванных грамотрицательной микрофлорой, и при отсутствии альтернативы могут быть использованы препараты из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин). При анаэробном характере инфекции применяются ингибиторозащищенные пенициллины, метронидазол, линкосамиды, карбапене-

мы. При грибковой этиологии назначают противогрибковые препараты.

#### **Вентиляционные пневмонии.**

При ранних ВП (без предшествующей антибиотикотерапии) назначают ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат) или цефуроксим. Цефалоспорины III поколения и аминогликозиды являются альтернативными препаратами. При выборе антибиотика учитывается предшествующая терапия.

Если проведение ИВЛ начато с 3–4-х суток пребывания в стационаре, выбор антибиотика определяется алгоритмом его назначения при нозокомиальных пневмониях (см. выше).

При поздних ВП назначают ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) или цефалоспорины III–IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) с аминогликозидами (нетилмицин, амикацин). Альтернативными препаратами являются карбапенемы (имипенем, меропенем).

**Пневмонии детей с иммунодефицитом.** Данная группа пациентов требует обеспечения гнотобиологических условий на пике иммунодепрессии, а также проведения профилактической антибактериальной терапии. Кроме того, целесообразен постоянный мониторинг микрофлоры, который позволяет проводить этиотропное лечение.

Для эмпирической терапии у лиц с бактериальной природой пневмонии используют цефалоспорины III–IV поколений или ванкомицин в сочетании с аминогликозидами (нетилмицин, амикацин). При пневмоцистной этиологии пневмонии применяется ко-тримоксазол в высоких

дозах, при грибковой инфекции – противогрибковые препараты (флуконазол, амфотерицин В), герпетической инфекции – ацикловир, при цитомегаловирусной инфекции – ганцикловир. Длительность терапии составляет не менее 3 нед, при протозойной и грибковой пневмониях – 4–6 нед и более.

**Критерии эффективности антибиотиков.** Залогом успеха антибактериальной терапии пневмоний является четкая регистрация эффекта и смена препарата в случае его отсутствия.

**Полный эффект:** падение температуры тела ниже 37,5°C через 24–48 ч при неосложненной и через 3–4 сут при осложненной пневмонии на фоне улучшения общего состояния и аппетита, уменьшения одышки. В эти сроки рентгенологические изменения не нарастают или уменьшаются.

**Частичный эффект:** сохранение фебрильной температуры тела после указанных выше сроков при уменьшении выраженности токсикоза, одышки, улучшении аппетита и отсутствии отрицательной рентгенологической динамики. Наблюдается обычно при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не требует.

**Отсутствие эффекта:** сохранение лихорадки при ухудшении общего состояния и/или нарастании патологических изменений в легких или плевральной полости (увеличение объема выпота и его цитоза). При хламидиозе, пневмоцистозе отмечается нарастание одышки и гипоксемии. Отсутствие эффекта требует смены антибиотика.

**Некоторые особенности выбора антибиотиков.** Общим правилом выбора антибиотиков у детей является назначение не только наиболее эффективного, но и

максимально безопасного препарата. При этом следует отдавать предпочтение препаратам для перорального приема и имеющим детские лекарственные формы.

При назначении антибиотиков, особенно у детей в тяжелом состоянии, следует обязательно оценивать функции почек и печени и при необходимости корректировать возрастные дозы.

**Пенициллины.** Основным препаратом для перорального приема является *амоксциллин*, который по своим фармакокинетическим качествам и переносимости существенно превосходит ампициллин. Амоксициллин следует отдавать предпочтение перед ампициллином при инфекциях дыхательных путей.

Амоксициллин/клавуланат отличается от амоксициллина способностью преодолевать приобретенную резистентность, вызванную продукцией  $\beta$ -лактамаз, которая отмечается у *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и ряда других микроорганизмов. Амоксициллин/клавуланат удобно использовать для проведения ступенчатой терапии.

Оксациллин и ампиокс не следует использовать в амбулаторных условиях. Единственное показание для оксациллина – стафилококковая инфекция.

**Цефалоспорины.** Из антибиотиков этой группы наиболее предпочтительными являются цефалоспорины II–III поколений, особенно цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, которые превосходят цефазолин по активности против пневмококка, гемофильной палочки, грамотрицательной микрофлоры.

Цефтазидим обладает значительно меньшей антипневмококковой активностью, но имеет преимущество перед другими цефалоспоринами II–III поколений при синегнойной инфекции. Цефепим сочетает в себе высокую

активность против пневмококков и грамотрицательной микрофлоры, особенно *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Все цефалоспорины не действуют на MRSA и энтерококки. Следует помнить о возможности перекрестной аллергии между пенициллинами и цефалоспоридами.

**Карбапенемы.** Имипенем и меропенем не имеют доказанных принципиальных различий между собой. Поэтому их можно рассматривать как взаимозаменяемые. При поражении центральной нервной системы и судорожном синдроме следует отдавать предпочтение меропенему. Меропенем применяется у детей старше 3 мес, имипенем – в любом возрасте.

**Макролиды.** Из макролидных антибиотиков предпочтительно назначение современных препаратов (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин), отличающихся от эритромицина лучшей фармакокинетикой, меньшей кратностью приема и числом нежелательных реакций. Ввиду отсутствия различий эффективности между перечисленными современными макролидами основное значение при выборе антибиотика приобретает его стоимость.

**Аминогликозиды.** Запрещается применять аминогликозиды, включая гентамицин, в амбулаторных условиях для лечения инфекций дыхательных путей, так как они не действуют на пневмококк и могут вызвать тяжелые нежелательные реакции.

В стационаре, учитывая высокий уровень резистентности в

стране к гентамицину, следует отдавать предпочтение нетилмицину и амикацину в комбинации с  $\beta$ -лактамами.

**Ванкомицин** является препаратом выбора для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных метициллинорезистентным *S. aureus* (MRSA).

**Ликосамиды (линкомицин, клиндамицин)** не должны рассматриваться как препараты выбора для лечения пневмонии, особенно в амбулаторных условиях. Они показаны как резервные препараты при аллергии на  $\beta$ -лактамы у детей с предполагаемой пневмококковой, стафилококковой или анаэробной этиологией пневмонии.

**Ко-тримоксазол, тетрациклины** не следует применять в амбулаторных условиях из-за высокого уровня резистентности пневмококков, гемофильной палочки, а также риска развития тяжелых нежелательных реакций.

**Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин)** противопоказаны у детей из-за риска хондротоксичности. Их можно применять только в исключительных случаях при грамотрицательной инфекции, резистентной к другим препаратам. Наибольшее значение фторхинолоны имеют у детей с муковисцидозом.

**Длительность применения антибиотиков.** Этиотропную терапию пневмонии при установленном диагнозе или при тяжелом состоянии больного начинают незамедлительно. При наличии сомнений в точном диагнозе у ребенка, находящегося в нетя-

желом состоянии, предпочтительно получить рентгенографическое подтверждение.

Во всех случаях, если это возможно технически, следует отобрать материал для микробиологического (мокрота, кровь, плевральная жидкость) и серологического исследований. Отбор материала для микробиологического исследования необходимо провести до начала применения антибиотиков.

Выбор первичного антибактериального средства и его замена при неэффективности практически всегда проводятся эмпирически. Показаниями к переходу на альтернативные препараты являются отсутствие клинического эффекта от препарата первого выбора в течение 48–72 ч при нетяжелой и 36–48 ч при тяжелой пневмонии, а также развитие серьезных нежелательных лекарственных реакций.

Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя, элиминацию которого завершает иммунная система. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта для этого бывает достаточно 6–7 дней.

При тяжелых и осложненных формах лечение продолжается более длительно. Принято считать, что парентеральное лечение необходимо продолжать по крайней мере в течение 2 дней после наступления эффекта от проводимой терапии. После появления эффекта следует переходить на пероральное введение препаратов (ступенчатая терапия).

**Дозы антибиотиков для лечения пневмоний у детей в возрасте от 1 мес до 12 лет\***

1	Доза	
	2	3
	<b>Пенициллины</b>	
Бензилпенициллин	–	100–150 тыс. ЕД внутривенно, внутримышечно
Ампициллин	50 мг/кг/день	50–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Амоксициллин	50 мг/кг/день	–
Оксациллин	50 мг/кг/день	100–150 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Бензатин феноксиметилпенициллин	100 мг/кг/день	–
	<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>	
Амоксициллин/клавуланат	40 мг/кг/день**	–
Ампициллин/сульбактам	–	100–150 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
	<b>Цефалоспорины</b>	
Цефазолин	–	50–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Цефалексин	45 мг/кг/день	–
Цефуросим натрия	–	50–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Цефуросим аксетил	30–40 мг/кг/день, во время еды	–
Цефотаксим	–	50–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Цефоперазон	–	50–100 мг/кг/день внутривенно
Цефтазидим	–	30–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Цефтриаксон	–	20–75 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Цефепим <sup>#</sup>	–	50–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
	<b>Карбапенемы</b>	
Имипенем	–	60 мг/кг/день внутривенно
Меропенем <sup>##</sup>	–	60 мг/кг/день внутривенно
	<b>Монобактамы</b>	
Азтреонам	–	120–150 мг/кг/день внутривенно
	<b>Аминогликозиды</b>	
Гентамицин	–	5 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Амикацин	–	15–20 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Нетилмицин	–	5 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
	<b>Макролиды</b>	
Эритромицин	40–50 мг/кг/день	40–50 мг/кг/день внутривенно
Мидекамицин	30–50 мг/кг/день	–
Спирамицин	150 000 ЕД/кг/день	–
Рокситромицин	5–8 мг/кг/день	–
Азитромицин	3-дневный курс: 10 мг/кг/день или 5-дневный курс: 10 мг/кг в 1-й день, затем по 5 мг/кг	–
Кларитромицин	15 мг/кг/день	–

1	2	3
<b>Препараты других групп</b>		
Линкомицин	30–60 мг/кг/день	10–20 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Клиндамицин	10–25 мг/кг/день	20–40 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Ванкомицин	–	40–60 мг/кг/день внутривенно
Хлорамфеникол	50–100 мг/кг/день	50–100 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Ко-тримоксазол (по триметоприму)	8–10 мг/кг/день	8–10 мг/кг/день внутривенно
Метронидазол	20–30 мг/кг/день	20–30 мг/кг/день внутривенно

\* Дозы антибиотиков для детей старше 12 лет соответствуют дозам у взрослых (см. приложение 2).

\*\* По амоксициллину.

# Разрешен у детей старше 2 мес.

## Разрешен у детей старше 3 мес.

### Дозы антибиотиков для лечения пневмоний у детей старше 12 лет

1	Доза	
	2	3
Препарат	внутри	парентерально
<b>Пенициллины</b>		
Бензилпенициллин	–	8–12 млн ЕД/день внутривенно, внутримышечно
Ампициллин	2–4 г/день	2–8 г/день внутривенно, внутримышечно
Амоксициллин	0,75–1,5 г/день	–
Оксациллин	2 г/день	6–12 г/день внутривенно, внутримышечно
<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>		
Амоксициллин/клавуланат	1,5 г/день*	1,8–3,6 г/день внутривенно
Ампициллин/сульбактам	1,5 г/день	6–12 г/день внутривенно, внутримышечно
<b>Цефалоспорины</b>		
Цефазолин	–	3–6 г/день внутривенно, внутримышечно
Цефалексин	2 г/день	–
Цефуросим натрия	–	2,25–4,5 г/день внутривенно, внутримышечно
Цефуросим аксетил	0,5-1 г/день	–
Цефотаксим	–	3–6 г/день внутривенно, внутримышечно
Цефтазидим	–	4–6 г/день внутривенно, внутримышечно
Цефоперазон	–	4–6 г/день внутривенно, внутримышечно
Цефтриаксон	–	1–2 г/день внутривенно, внутримышечно
Цефепим	–	2–4 г/день внутривенно, внутримышечно
<b>Карбапенемы</b>		
Имипенем	–	2 г/день внутривенно
Меропенем	–	2 г/день внутривенно
<b>Монобактамы</b>		
Азтреонам	–	3–6 г/день внутривенно

1	2	3
<b>Аминогликозиды</b>		
Гентамицин	–	4–5 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Нетилмицин	–	4–6 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
Амикацин	–	15–20 мг/кг/день внутривенно, внутримышечно
<b>Тетрациклины</b>		
Доксициклин	0,2 г/день	0,2 г/день внутривенно
<b>Макролиды</b>		
Азитромицин	3-дневный курс – 0,5 г/день, или 5-дневный курс – 0,5 г/день в 1-й день, затем по 0,25 г/день	
Кларитромицин	0,5–1 г/день	
Мидекамицин	1,2 г/день	
Рокситромицин	0,3 г/день	
Спирамицин	1 500 000–3 000 000 ЕД/день	
Эритромицин	1–2 г/день	2–4 г/день внутривенно
<b>Препараты других групп</b>		
Линкомицин	1 г/день	1,2 г/день внутривенно, внутримышечно
Клиндамицин	0,6–1,8 г/день	1,8–2,4 г/день внутривенно, внутримышечно
Ванкомицин	–	2 г/день внутривенно
Хлорамфеникол	2 г/день	2–4 г/день внутривенно, внутримышечно
Ко-тримоксазол (по триметоприму)	8–10 мг/кг/день	8–10 мг/кг/день внутривенно
Метронидазол	1,5 г/день	1 г/день внутривенно

\* По амоксициллину.

**Дозы антибиотиков для лечения пневмоний у новорожденных**

1	2	Разовая доза (мг/кг) / интервал между введением				
		3	4		5	
			6	7	8	9
<b>Пенициллины</b>						
Бензилпенициллин	Внутривенно	25 000 ЕД/ 12 ч	25 000 ЕД/ 12 ч	25 000 ЕД/ 8 ч	25 000 ЕД/ 8 ч	25 000 ЕД/ 6 ч
Ампициллин	Внутривенно, внутримышечно	25/12 ч	25/12 ч	25/6–8 ч	25/8 ч	25/6 ч
Оксациллин	Внутривенно, внутримышечно	25/12 ч	25/12 ч	30/8 ч	25/8 ч	37,5/6 ч
<b>Цефалоспорины</b>						
Цефазолин	Внутривенно, внутримышечно	20/12 ч	20/12 ч	20/12 ч	20/12 ч	20/8 ч
Цефотаксим	Внутривенно, внутримышечно	50/12 ч	50/12 ч	50/8 ч	50/12 ч	50/8 ч
Цефтазидим	Внутривенно, внутримышечно	30–50/12 ч	30–50/8 ч	30–50/8ч	30–50/8 ч	30–50/8ч

## Окончание приложения 3

1	2	3	4	5	6	7
<b>Карбапенемы</b>						
Имипенем	Внутривенно	25/18–24 ч	25/12 ч	25/12 ч	25/12 ч	25/8 ч
<b>Монобактамы</b>						
Азтреонам	Внутривенно, внутримышечно	30/12 ч	30/12 ч	30/8 ч	30/8 ч	30/6 ч
<b>Аминогликозиды</b>						
Гентамицин	Внутривенно, внутримышечно	2,5/18–24 ч	2,5/12–18 ч	2,5/12–18 ч	2,5/12 ч	2,5/8 ч
Амикацин	Внутривенно, внутримышечно	7,5/18–24 ч	7,5/12–18 ч	7,5/8–12 ч	10/12 ч	10/8 ч
Нетилмицин	Внутривенно, внутримышечно	2,5/18–24 ч	2,5/12 ч	2,5/8 ч	2,5/12 ч	2,5/8 ч
<b>Макролиды</b>						
Эритромицин	Внутривенно, внутри	10/12 ч	10/12 ч	10/8 ч	10/12 ч	10/8 ч
<b>Препараты других групп</b>						
Ванкомицин	Внутривенно	15/18–36 ч	15/12–18 ч	15/8–12 ч	15/12 ч	15/8 ч
Клиндамицин	Внутривенно, внутримышечно, внутри	5/12 ч	5/12 ч	5/8 ч	5/8 ч	5/6 ч
Хлорамфеникол	Внутривенно, внутримышечно, внутри	22/24 ч	25/24 ч	25/24 ч	25/24 ч	25/12 ч
Ко-тримоксазол (по тримето- приму)	Внутривенно, внутри	5/48 ч	5/48 ч	5/24 ч	5/48 ч	5/24 ч
Метронидазол	Внутривенно, внутри	7,5/48 ч	7,5/24 ч	7,5/12 ч	7,5/12 ч	15/12 ч

Приложение 4

**Список генерических и основных торговых названий антибиотиков**

Название	
генерическое	торговые
Азитромицин	<i>Сумамед, зитролид</i>
Амоксициллин	<i>Флемоксин солотаб, хиконцил</i>
Амоксициллина/клавуланат	<i>Аугментин, амоксиклав</i>
Ампициллин/сульбактам	<i>Уназин</i>
Имипенем	<i>Тиенам</i>
Кларитромицин	<i>Клацид, фромилид</i>
Меропенем	<i>Меронем</i>
Офлоксацин	<i>Таривид, офлоксин</i>
Тикарциллин/клавуланат	<i>Тиментин</i>
Цефаклор	<i>Цеклор</i>
Цефепим	<i>Макситим</i>
Цефоперазон	<i>Цефобид</i>
Цефотаксим	<i>Клафоран</i>
Цефтазидим	<i>Фортум, тазицеф</i>
Цефтриаксон	<i>Роцефин, лендацин</i>
Цефуросим натрия	<i>Зинацеф</i>
Цефуросим аксетил	<i>Зиннат</i>
Ципрофлоксацин	<i>Ципробай, ципринол</i>

УДК 579.862.2.044:615.33

## Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*\*

В методических рекомендациях приведены общие сведения об одном из основных возбудителей внебольничных бактериальных инфекций – *Streptococcus pneumoniae* (пневмококке). Подробно обсуждаются забор клинического материала, селективные и неселективные питательные среды для выделения, морфологические и фенотипические подходы к идентификации. Особое внимание уделено правилам пригото-

вления и хранения реагентов. Рассмотрены преимущества и недостатки различных методов определения чувствительности пневмококков к современным антимикробным препаратам, а также приведены критерии интерпретации полученных результатов на основе международных рекомендаций (NCCLS).

Для врачей-микробиологов, эпидемиологов, лаборантов.

### Isolation, Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of *Streptococcus pneumoniae*

These guidelines are focused on one of the most frequent bacterial pathogen causing community-acquired infections – *Streptococcus pneumoniae*. Collection of clinical specimens, selective and non-selective media for isolation, morphological and phenotypic approaches to identification are described in details. A special attention is drawn to

preparation and storage of different reagents. Advantages and disadvantages of different susceptibility testing methods are highlighted. Criteria for interpretation of results based on international guidelines (NCCLS) are presented.

These guidelines are designed for microbiologists, epidemiologists, and laboratory assistants.

#### Используемые аббревиатуры

АГВ – агар Гивенталья–Ведьминой  
АРП – антибиотикорезистентные пневмококки  
КА – кровяной агар  
КОЕ – колониеобразующие единицы

ЛК – лизированная кровь  
МПК – минимальная подавляющая концентрация  
МХА – агар Мюллера–Хинтон  
МХБ – бульон Мюллера–Хинтон  
ПРП – пенициллинорезистентные пневмококки

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки  
ATCC – Американская коллекция типовых культур  
NCCLS – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США

Авторский коллектив:

О.И. Кречикова (Центр Госсанэпиднадзора по Смоленской области),

Р.С. Козлов, Т.М. Богданович, О.У. Стецюк, М.М. Суворов (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии),

Л.К. Катосова (Научный центр здоровья детей РАМН),

Л.А. Вишнякова, М.Е. Фаустова (Институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова).

Под редакцией Л.С. Страчунского (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии).

\*Рекомендованы Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии.



## Введение

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – микроорганизм, колонизирующий верхние отделы дыхательных путей и являющийся одним из основных возбудителей менингита, среднего отита, синусита, внебольничной пневмонии у детей и взрослых. В более редких случаях пневмококк может вызывать инфекции другой локализации (эндокардит, септический артрит, первичный перитонит, флегмоны и др.).

Терапия пневмококковых инфекций на протяжении десятилетий основывалась на использовании пенициллина вследствие его высокой активности в отношении возбудителя. В 1965–1967 гг. в США и Австралии были выделены пенициллинорезистентные пневмококки (ПРП), сообщения о появлении и распространении которых резко возросли в последние годы. ПРП часто устойчивы к макролидам, триметоприму/сульфаметоксазолу, а в отдельных случаях – к цефалоспорином III поколения. Именно поэтому, с практической точки зрения, более целесообразно использовать термин “антибиотикорезистентные пневмококки” (АРП).

Появление и распространение АРП серьезно осложняет выбор антибактериальной терапии, что придает особую важность правильному и своевременному бактериологическому исследованию.

## Общая характеристика пневмококков

*S. pneumoniae* является представителем рода *Streptococcus*, семейства *Streptococcaceae*, в который входят грамположительные, каталазо- и оксидазоотрицательные шаровидные бактерии (кокки), являющиеся факультативными анаэробами, рост которых усиливается при повышении со-

держания углекислого газа в атмосфере инкубации до 5–7%.

Строение клеточной стенки стрептококков типично для грамположительных бактерий. Ее основой является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками.

Для пневмококков характерно наличие мощной полисахаридной капсулы, которая выполняет защитную функцию, препятствуя опсонизации и последующему фагоцитозу. Существует по крайней мере 90 различных капсульных типов *S. pneumoniae*, но большинство (>90%) инвазивных заболеваний вызывается 23 серотипами, которые входят в широко используемую в настоящее время полисахаридную вакцину.

## Бактериологическая диагностика пневмококковой инфекции

Материалом для бактериологического исследования служат кровь, спинномозговая и плевральная жидкости, аспираты из синуса и среднего уха, мокрота и др.

При поступлении на исследование мокроты особое внимание следует обратить на оценку качества доставленного образца. Критериями пригодности мокроты для бактериологического исследования является наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения мазка, окрашенного по Граму (под увеличением  $\times 100$ ).

## Принципы выделения пневмококка из клинического материала

Для выделения пневмококка из клинического материала необходимо соблюдать следующие условия.

**Использование приемлемых питательных сред.** Пневмококк является “привередливым” микроорганизмом, требующим для роста на искусственных питательных средах высокого содержания аминного азота и нативного белка животного происхождения.

**Наличие в среде дефибрированной крови.** Кровь необходима не столько для обогащения среды нативными белками, сколько для использования возможности идентификации гемолитической реакции пневмококка. Потребность пневмококка в белках может быть обеспечена добавлением сыворотки крови животных (лошади, барана).

**Инкубация в атмосфере с повышенным содержанием CO<sub>2</sub>.** Наиболее распространенным методом создания повышенной концентрации CO<sub>2</sub> является использование эксикатора, в который помещается зажженная свеча, которая при горении утилизирует кислород. Когда она гаснет, концентрация CO<sub>2</sub> достигает 3%. Однако наиболее эффективным является применение CO<sub>2</sub>-термостата.

Исследуемый материал засевают на агар с добавлением 5% дефибрированной крови барана, лошади, крупного рогатого скота или человека\*.

**Цитратная кровь непригодна для исследования.**

В качестве основы для приготовления кровяного агара (КА) используют колумбийский агар (Columbia agar), агар для бруцелл (Brucella agar), основу для КА (Blood agar base), эритрит агар, ГРМ-агар и др.\*\*

Вероятность выделения пневмококка из мокроты увеличивается

\* В России в ряде лабораторий имеется опыт использования эритроцитной массы из крови человека вместо дефибрированной крови.

\*\* Способ приготовления основы КА на отечественных питательных средах изложен в Приложении.

ется при использовании селективных сред, содержащих добавки, ингибирующие рост сапрофитных грамотрицательных микроорганизмов (нейссерий, гемфильных палочек и др.). Такой средой, например, является агар Columbia CNA, селективными добавками в котором являются колистин и налидиксовая кислота. Другой вариант – среда с добавлением гентамицина в конечной концентрации 5 мг/л (см. Приложение).

### Принципы идентификации пневмококков

Идентификация пневмококков проводится на основании:

- морфологических особенностей роста;
- фенотипических характеристик;
- антигенной структуры (сериологический метод).

### Морфологическая характеристика

Гемолитическая реакция стрептококков на КА является отправной точкой в идентификации пневмококков. Различают 3 основных типа гемолитической реакции:

- $\alpha$ -гемолиз (частичный гемолиз эритроцитов) – зеленое окрашивание агара вокруг колонии;
- $\beta$ -гемолиз (полный гемолиз эритроцитов) – зона полного просветления вокруг колонии;
- $\gamma$ -гемолиз (или отсутствие гемолиза).

*S. pneumoniae* –  $\alpha$ -гемолитический (зеленящий) стрептококк, который по морфологическим признакам роста трудно отличим от других  $\alpha$ -гемолитических (“зеленящих”) стрептококков – *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. parva-sanguis*, *S. gordonii*.

Пневмококки при росте на КА могут давать несколько типов колоний, что зависит от степени выраженности капсулы. Колонии с

сильно развитой капсулой, например серотипа 3, могут иметь несколько миллиметров в диаметре и быть настолько слизистыми, что напоминают каплю масла на агаровой поверхности; их идентификация не представляет существенных проблем. Колонии штаммов с менее выраженной капсулой имеют небольшие размеры, а их выделение сопряжено с определенными трудностями.

Использование стереомикроскопа с увеличением 7 $\times$ ,5 позволяет увидеть характерные морфологические особенности роста пневмококка – сероватый оттенок колоний, выпуклую поверхность и влажную “сметанообразную” консистенцию, что существенно облегчает его идентификацию. При длительной инкубации (48 ч) центральная часть колонии может опускаться, давая характерную блюдцеобразную форму, что объясняется действием пневмококковых аутолизин. Колонии некоторых штаммов могут полностью уплощаться, образуя поверхность “шляпки гвоздя”.

### Фенотипические методы идентификации

Дальнейшая идентификация *S. pneumoniae* проводится стандартными фенотипическими методами, основными из которых являются **чувствительность к оптохину и лизис в присутствии солей желчи**.

### Чувствительность к оптохину

**Принцип.** Метод основан на способности оптохина (этилгидрокупреина гидрохлорида) селективно подавлять рост пневмококка в отличие от других зеленящих стрептококков.

#### Материалы:

1) агар с добавлением 5% дефибрированной крови (основы см. раздел “Питательные среды”);

2) диски, содержащие 5 мкг оптохина (optochin test, “БиоМерье”; Тахо Р, BBL).

**Процедура.** Произвести посев 1 колонии  $\alpha$ -гемолитического стрептококка, подозрительного по морфологии на пневмококк, штрихом на сектор КА. Поместить диск с оптохином на засеянную поверхность и инкубировать в течение 18–24 ч при температуре 35°C в атмосфере с 5–7% CO<sub>2</sub>.

**Интерпретация результата.** Зона задержки роста  $\geq 4$  мм (диск диаметром 6 мм) или  $\geq 6$  мм (диск диаметром 10 мм) свидетельствует о наличии *S. pneumoniae*. Зона задержки роста <14 мм (<16 мм) требует подтверждения испытуемой культуры на принадлежность к *S. pneumoniae* в тесте лизиса в присутствии солей желчных кислот.

**Ограничения метода.** Примерно 4–5% пневмококков резистентны к оптохину, а рост некоторых “зеленящих” стрептококков подавляется оптохином (с образованием узкой зоны задержки роста).

**Контроль качества.** Цель: контроль качества дисков с оптохином. Контрольные штаммы: положительный контроль – *S. pneumoniae* ATCC 49619, отрицательный контроль – *S. salivarius* ATCC 13419 (или любой зеленящий стрептококк).

Методика постановки и интерпретация результатов соответствует описанной выше.

### Лизис в присутствии солей желчных кислот

**Принцип.** Соли желчи (в особенности дезоксихолат натрия и таурохолат натрия) обладают способностью избирательно лизировать колонии *S. pneumoniae* на агаре или в бульоне. Метод основан на активации пневмококковых аутолизин – ферментов, участвующих в син-

тезе клеточной стенки. Соли желчных кислот активируют аутолизисы большинства штаммов, что приводит к визуальному лизису *S. pneumoniae* в течение 0,5–2 ч. Наиболее стандартизованным является пробирочный метод, который описан ниже.

**Материалы.** Существует несколько вариантов проведения теста лизиса в присутствии солей желчных кислот. Используется 10% раствор дезоксихолата натрия, приготовленный следующим образом:

дезоксихолат натрия – 1 г;

стерильная дистиллированная вода\* – 9 мл;

pH – 7,0.

Раствор стерилизуется на водяной бане 5 мин. Хранится в холодильнике в темной емкости. При выпадении осадка (при снижении pH <6,5) реагент не пригоден для дальнейшего использования.

**Процедура.** Приготовить суспензию исследуемого штамма в 1–2 мл стерильной дистиллированной воды (или 0,9% раствора хлорида натрия) до мутности 1 по стандарту МакФарланда. Половину полученной суспензии перенести в другую пробирку, равную по диаметру.

К пробирке, маркированной словом “Тест”, добавить 3–4 капли 10% раствора дезоксихолата натрия, а к другой, с маркировкой “Контроль” – 3–4 капли 0,9% раствора хлорида натрия. Тщательно встряхнуть пробирки и инкубировать 0,5–2 ч при температуре 35°C, после чего следует визуально сравнить мутность микробной суспензии в 2 пробирках.

**Интерпретация.** Просветленные жидкости в пробирке “Тест”

по сравнению с пробиркой “Контроль” свидетельствует о принадлежности культуры к *S. pneumoniae*.

**Ограничения теста.** Примерно 86% пневмококков полностью лизируются в присутствии солей желчи. Для штаммов с неполным лизисом может потребоваться использование других тестов, например серологических.

Использование нативной, сухой или медицинской желчи не обеспечивает достоверных результатов, поскольку такая желчь не стандартизована по содержанию желчных кислот.

**Контроль качества.** Цель: контроль качества раствора дезоксихолата натрия. Контрольный штамм: положительный контроль – *S. pneumoniae* ATCC 49619, отрицательный контроль – *S. salivarius* ATCC 13419 или любой зеленающий стрептококк.

Методика постановки и интерпретация соответствуют описанной выше.

### Альтернативные методы идентификации

Наряду с фенотипическими существуют альтернативные методы идентификации *S. pneumoniae*, самым распространенным из которых является серологический. Тест основан на выявлении пневмококковых капсульных полисахаридных антигенов с использованием поливалентной специфической пневмококковой сыворотки.

Имеются коммерческие диагностические наборы для выполнения латекс-агглютинационного теста, например “Slidex pneumokit” фирмы “биоМерье”. Этот метод может использоваться для ускоренного выявления пневмококка непосредственно с чашки первичного посева.

### Определение чувствительности к антимикробным препаратам

Определение чувствительности пневмококка к антибактериальным препаратам сопряжено с определенными трудностями. До настоящего времени в России этому уделялось недостаточно внимания. В “Методических указаниях по определению чувствительности микроорганизмов методом диффузии в агар с использованием дисков” Минздрава СССР (1983), в методическом письме Минздрава РСФСР «Определение антибиотико-чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом» (1984) и “Методических указаниях по определению чувствительности стрептококков к антибиотикам” (1985) Минздрава СССР методика тестирования не описана и не приведены интерпретационные критерии для пневмококков.

Рекомендуемая этими документами среда АГВ не пригодна для определения чувствительности пневмококка к ингибиторам фолиевой кислоты, так как содержит повышенное количество тимидина и тимина, за счет которых восполняется потребность бактериальной клетки в этих веществах, используемых при синтезе нуклеиновых кислот. В результате устраняется ингибирующий эффект сульфаниламидов и триметоприма, что проявляется как ложная резистентность пневмококка к этим препаратам.

В настоящее время большинство исследователей при определении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам руководствуется стандартами NCCLS – Национального комитета по клиническому лабораторному стандарту США. Вследствие этого основные исследования чувствительности пневмококков к анти-

\* Вместо дистиллированной воды можно использовать стерильный 0,9% раствор хлорида натрия или бульон с pH = 7,4.

биотикам проводятся в соответствии с этими рекомендациями.

Обязательным является определение чувствительности пневмококков к пенициллину, эритромицину, триметоприму/сульфаметоксазолу (I группа). Определение чувствительности к другим препаратам, например тетрациклину, офлоксацину и ванкомицину, проводится только при необходимости (наличии резистентности к препаратам I группы и др.). При системных инфекциях и при резистентности к пенициллину в обязательный набор антибиотиков для определения чувствительности входят цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон).

Наибольшее значение имеет резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину, который на протяжении десятилетий являлся препаратом выбора при лечении пневмококковых инфекций.

**Особенности определения чувствительности к пенициллину.** Механизм резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и другим  $\beta$ -лактамам обусловлен изменением пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) клеточной стенки. В результате ступенчатых мутаций уменьшается сродство ПСБ к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

Штаммы *S. pneumoniae*, чувствительные к пенициллину, могут иметь сниженную чувствительность к цефалоспорином и наобо-

рот. Иногда ПРП обладают резистентностью к цефалоспорином III поколения (цефотаксиму и цефтриаксону).

По величине МПК пенициллина пневмококков можно разделить на 3 группы:

- чувствительные – МПК  $\leq 0,06$  мг/л;
- умеренно резистентные – МПК 0,12–1 мг/л;
- резистентные – МПК  $\geq 2$  мг/л.

**Для определения чувствительности пневмококка к пенициллину проводят “скрининг” диско-диффузионным методом с дисками, содержащими 1 мкг оксациллина.**

Не рекомендуется использовать диски, содержащие пенициллин, так как он не всегда выявляет умеренно резистентные штаммы, поскольку зоны подавления роста пенициллином у таких штаммов перекрывают значения для чувствительных штаммов.

Определение чувствительности пневмококка к другим антибиотикам (за исключением амоксициллина, ампициллина, карбапенемов, цефалоспоринов) проводится с использованием соответствующих дисков.

#### Материалы:

1) агар Мюллера – Хинтона (МХА) с добавлением 5% дефибрированной бараньей крови;

2) стандартные диски с антибиотиками – 1 мкг оксациллина, 15 мкг эритромицина, 1,25/23,75 мкг

триметоприма/сульфаметоксазола, 30 мкг тетрациклина, 30 мкг хлорамфеникола, 5 мкг офлоксацина;

3) стерильный 0,9% раствор натрия хлорида;

4) стандартные стерильные тампоны;

5) стандарт мутности 0,5 по МакФарланду ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл).

**Процедура.** МХА готовится по прописи на этикетке. После добавления 5% дефибрированной крови агар разливается по чашкам с толщиной слоя агара 4 мм (на чашку диаметром 100 мм требуется 25 мл агара, на чашку диаметром 90 мм – 20 мл). Суспензию готовят на 0,9% растворе натрия хлорида до мутности 0,5 по стандарту МакФарланда из 18–24-часовой культуры *S. pneumoniae*, выращенной на КА. Для инокуляции используют стерильные ватные тампоны. Тампон погружают в пробирку с суспензией, отжимают избыток инокулюма о стенки пробирки и наносят на поверхность агара штрихами в 3 направлениях под углом 60°, не внося дополнительного количества суспензии.

На нанесенную культуру помещают диски с антибиотиками, на чашку диаметром 100 мм – не более 6 дисков.

У штаммов, выделенных из крови, спинномозговой жидкости, одновременно определяют МПК пенициллина и цефотаксима (или цефтриаксона).

Таблица 1. Критерии интерпретации чувствительности пневмококков диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона с 5% дефибрированной бараньей кровью

Антибиотик	Количество антибиотика в диске, мкг	Диаметр зоны задержки роста, мм		
		Резистентный	Умеренно резистентный	Чувствительный
Пенициллин (диск с оксациллином)	1	–	–	$\geq 0$
Эритромицин	15	$\leq 5$	16–20	$\geq 1$
Тетрациклин	30	$\leq 8$	19–22	$\geq 3$
Триметоприм/сульфаметоксазол	1,25/23,75	$\leq 5$	16–19	$\geq 0$
Хлорамфеникол	30	$\geq 0$	–	$\geq 1$
Офлоксацин	5	$\leq 2$	13–15	$\geq 6$

Таблица 2. Критерии интерпретации чувствительности пневмококков диско-диффузионным методом на среде АГВ с добавлением 5% дефибринированной человеческой крови

Антибиотик	Количество антибиотика в диске, мкг	Диаметр зоны подавления роста, мм		
		Резистентный	Умеренно резистентный	Чувствительный
Пенициллин (диск с 1 мкг оксациллина)	1	–	–	≥0
Азитромицин	15	≤3	14–17	≥8
Кларитромицин	15	≤6	17–20	≥1
Клиндамицин	2	≤5	16–18	≥9
Офлоксацин	5	≤2	13–15	≥6

**Тестирование диско-диффузионным методом не дает достоверных результатов при определении чувствительности *S. pneumoniae* к цефалоспорином, ампициллину, амоксициллину, карбапенемам.**

Чашки инкубируют в течение 20–24 ч при температуре 35°C в атмосфере с 5–7% CO<sub>2</sub>.

**Учет результатов.** Зона задержки роста измеряется с помощью линейки или каллипера, причем необходимо измерять диаметр (не радиус!) зоны подавления роста. Конечной точкой считается расстояние, в зоне которого нет роста микроорганизмов. По величине зоны задержки роста вокруг дисков интерпретируют полученные результаты (табл. 1).

#### Интерпретация результатов:

1) пневмококки, имеющие зону задержки роста ≥20 мм, являются чувствительными (МПК <0,06 мг/л) к пенициллину и считаются чувствительными к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, ампициллину/сульбактаму, цефаклору, цефуроксиму, цефтриаксону, имипенему, меропенему;

2) пневмококки с зоной задержки роста ≤9 мм не всегда являются резистентными к пенициллину (около 12% *S. pneumoniae* с зоной задержки роста ≤9 мм имеют МПК в диапазоне

0,03–0,06 мг/л), поэтому необходимо определение МПК к пенициллину методом серийных разведений или Е-тестами.

#### Использование среды АГВ для определения чувствительности *S. pneumoniae*

Принимая во внимание, что МХА недоступен для многих лабораторий, было проведено исследование возможности использования отечественной питательной среды АГВ, обогащенной 5% дефибринированной человеческой крови (в соответствии со сложившейся практикой), вместо МХА с 5% дефибринированной бараньей кровью для определения чувствительности пневмококков к антибиотикам диско-диффузионным методом с использованием рекомендованных NCCLS критериев интерпретации результатов.

Показано, что при определении чувствительности пневмококков на среде АГВ диско-диффузионным методом к пенициллину (с использованием диска, содержащего 1 мкг оксациллина), макролидам (кларитромицину, азитромицину), клиндамицину и офлоксацину диаметры зон подавления роста существенно не отличаются от полученных на МХА с 5% дефибринированной бараньей крови. Чувствительность контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 к этим антибиотикам также находилась в требуемых NCCLS диапазонах значений.

Следовательно, при отсутствии МХА определение чувствительности пневмококков к оксациллину, кларитромицину, азитромицину, клиндамицину, офлоксацину диско-диффузионным методом можно проводить на среде

Таблица 3. Допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619

Антибиотик	Диаметр зоны задержки роста <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619, мм
Пенициллин (диск с оксациллином)	8–12
Эритромицин	25–30
Азитромицин	19–25
Кларитромицин	25–31
Тетрациклин	27–31
Триметоприм/сульфаметоксазол	20–28
Хлорамфеникол	23–27
Офлоксацин	16–21
Клиндамицин	19–25

Таблица 4. Тестируемые антибиотики и диапазон разведений

Антибиотик	Диапазон разведений, мг/л	Стартовая концентрация, мг/л
Бензилпенициллин	0,008–8	16
Цефотаксим	0,008–8	16
Цефтриаксон	0,008–8	16

АГВ и использовать для интерпретации результатов критерии NCCLS (табл. 2)\*.

**Среда АГВ не пригодна для определения чувствительности пневмококков к триметоприму/сульфаметоксазолу, поскольку содержит повышенное количество тимина и тимидина, снижающие их антимикробную активность *in vitro*.** Это объясняется тем, что антифолаты действуют как ингибиторы синтеза тимидина, а наличие свободного тимидина в питательной среде нивелирует их действие.

**Контроль качества.** Используется *S. pneumoniae* ATCC 49619. Методика постановки и учета соответствует методике работы с испытуемым штаммом. Результаты оцениваются по критериям, изложенным в табл. 3.

#### Определение минимальной подавляющей концентрации

Определение МПК широко используется при изучении чувствительности пневмококков к антибиотикам. Особое значение определение МПК имеет при исследовании пневмококков, выделенных у пациентов с менингитом, так как даже умеренная резистентность к пенициллину, которую не всегда можно выявить диско-диффузионным методом, ведет к снижению клинической эффективности пенициллина. Кроме этого, как уже указыва-

лось, определение чувствительности *S. pneumoniae* к цефалоспорином возможно только путем определения МПК.

#### Метод серийных разведений в бульоне

##### Макрометод

Метод серийных разведений в бульоне позволяет определить МПК без значительных материальных затрат. Тестирование небольшого количества штаммов в рутинной практике целесообразно выполнять макрометодом.

##### Материалы:

1) стерильный бульон Мюллера – Хинтона со стабилизированным катионным составом (по ионам  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ) с добавлением 5% лизированной крови лошади (МХБ ЛК); использование крови лошади предпочтительно, так как она содержит тимидинфосфолазу, благодаря которой среда пригодна для тестирования сульфаниламидов и триметоприма;

2) субстанции антибиотиков с известной активностью;

3) стерильные пробирки размером 13×00 мм или 14×40 мм;

4) стерильные пипетки;

5) дозирующие пипетки со стерильными наконечниками;

6) стандарт мутности 0,5 по МакФарланду.

**Процедура.** Тестирование проводится в объеме 1 мл каждого разведения антибиотика с конечной концентрацией пневмококка примерно  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл.

**Приготовление серийных разведений антибиотика.** Серийные разведения антибиотика готовятся из “стартового” раство-

ра на бульоне Мюллера – Хинтона с 5% лизированной лошадиной кровью (табл. 4).

Бульон Мюллера – Хинтона разливается по 0,5 мл в каждую пробирку. В последующем при внесении тестируемой бульонной культуры пневмококка концентрация крови снижается до 2,5%. Лизированную кровь получают многократным (2–3 раза) замораживанием и размораживанием дефибрированной крови. Количество пробирок определяется необходимым диапазоном разведений антибиотика и увеличивается на одну для постановки “отрицательного” контроля.

Базовый раствор антибиотика готовится из навески химически чистой субстанции препарата путем растворения ее в рассчитанном количестве растворителя для получения концентрации 1600 мкг/мл. Использование лечебных препаратов недопустимо.

Подробно методика приготовления базового раствора изложена в “Приложении”. Стартовый раствор антибиотика, приготовленный из базового раствора (рис.1), в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносят в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Тщательно перемешивают и новым стерильным наконечником переносят 0,5 мл раствора антибиотика в бульоне во вторую пробирку, содержащую первоначально 0,5 мл бульона. Эту процедуру повторяют, пока не будет приготовлен весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляют.

Таким образом получается ряд пробирок с растворами антибиотиков, концентрации которых отличаются в соседних пробирках в 2 раза. Одновременно готовится второй ряд серийных разведений антибиотика для тестирования контрольного штамма

\* Для рокситромицина и мидекамицина критерии интерпретации результатов определения чувствительности пневмококков NCCLS не разработаны.

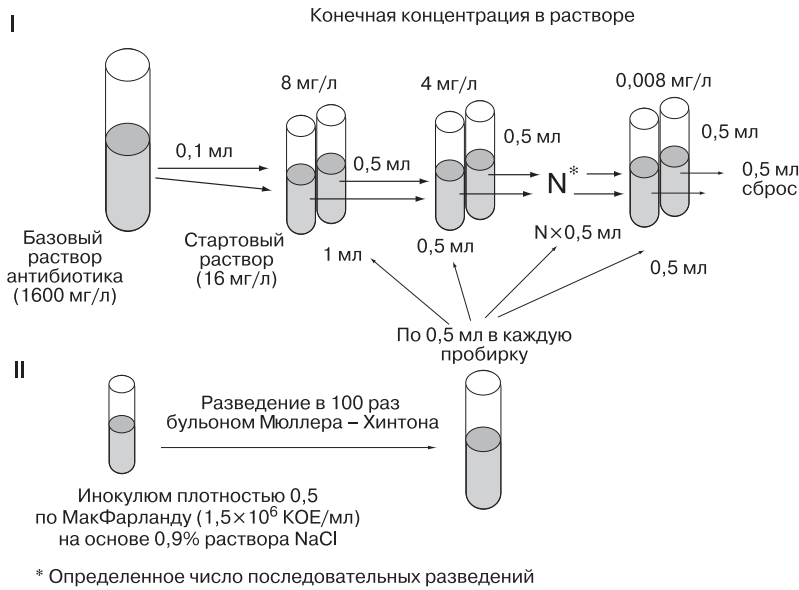


Рис. 1. Алгоритм постановки теста с одной испытуемой культурой

пневмококка.

**Приготовление инокулюма.**

Для приготовления инокулюма используют суточную культуру пневмококка на кровяном агаре. Колонии пневмококка суспендируют в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда. Последующее разведение этой суспензии в 100 раз готовится на бульоне Мюллера – Хинтона, после чего концентрация пневмококка составит примерно  $10^6$  КОЕ/мл.

По 0,5 мл инокулюма вносят в каждую пробирку, содержащую по 0,5 мл соответствующего разведения антибиотика, и в одну пробирку с 0,5 мл бульона Мюллера – Хинтона без антибиотика („отрицательный“ контроль). Конечная концентрация пневмококка в каждой пробирке достигнет необходимой – примерно  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл. Инокулюм должен быть внесен в пробирки с разведениями антибиотика не позднее 30 мин с момента приготовления.

**Постановка теста.** Алгоритм постановки теста с одной испытуемой культурой приведен на

рис. 1.

**Инкубация.** Пробирки с тестируемыми штаммами, кроме пробирки „отрицательный“ контроль, инкубируются в обычной атмосфере при температуре 35°C 20–24 ч. Пробирка „отрицательный“ контроль помещается в холодильник при температуре +4°C, где хранится до учета ре-

зультатов.

**Учет результатов.** Для определения наличия роста пневмококка пробирки с посевами просматриваются в проходящем свете. Рост культуры в присутствии антибиотика сравнивается с референтной пробиркой („отрицательный“ контроль), содержащей исходный инокулюм и хранившейся в холодильнике. МПК определяется по наименьшей концентрации антибиотика, которая подавляет видимый рост пневмококка.

**Микрометод**

В случае необходимости определения МПК у 8 и более штаммов целесообразно использовать микрометод. Он позволяет тестировать одновременно большое количество штаммов к нескольким антибиотикам.

Тестирование проводится в объеме 0,1 мл, что позволяет значительно сократить количество расходного материала. Методика не имеет отличий от макрометода, за исключением объема, но требует дополнительного осна-



Рис. 2. Определение МПК с помощью E-тестов

Таблица 5. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности пневмококков методами разведений или E-тестов

Антибиотик	МПК, мг/л		
	Резистентный	Умеренно резистентный	Чувствительный
Бензилпенициллин	≥	0,12–1	≤0,06
Цефотаксим	>0,25	–	≤0,25
Цефтриаксон	>0,25	–	≤0,25

Таблица 6. Допустимые диапазоны значений МПК для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 (NCCLS, 2000)

Антибиотик	Значения МПК для <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619, мг/л
Бензилпенициллин	0,25–1
Цефотаксим	0,06–0,25
Цефтриаксон	0,03–0,12

щения лаборатории многоканальными пипетками, микротитровальными плашками (с круглым или коническим дном) со стерильными крышками, специальным устройством с непрямой подсветкой для учета результатов. Рост микрофлоры в присутствии антибиотика сравнивается с ростом культуры в ячейке без антибиотика.

Каждая партия тестируемых штаммов сопровождается внутренним контролем с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619.

#### Метод E-тестов

E-тест представляет собой пластиковую полоску размером 5×80 мм с нанесенным градиентом концентрации антибиотика (0,002–32, 0,016–256 или 0,063–1024 мг/л в зависимости от препарата). Метод основан на диффузии антибиотиков в агар и позволяет определять значение МПК. Зона задержки роста имеет форму эллипса, размеры которого увеличиваются от меньшей концентрации антибиотика на полоске к большей (рис. 2).

#### Материалы:

1) МХА с добавлением 5% дефибрированной **бараньей или лошадиной крови**; при тестировании триметоприма/сульфаметоксазола используют **лошадиную кровь**;

2) полоски E-тестов с антибиотиками;

3) стерильный бульон Мюллера–Хинтона;

4) стандартные стерильные тампоны;

5) стандарт мутности 0,5 и 1 по МакФарланду.

**Процедура** приготовления МХА и нанесения культуры аналогична таковой при диско-диффузионном методе. Для **слизистых штаммов** пневмококков бактериальную взвесь готовят до мутности 1 по стандарту МакФарланда. Поверхность микробного газона должна быть сухой, для чего E-тесты наносят не ранее, чем через 15 мин от момента нанесения газона. Полоски E-тестов помещаются на поверхность агара пластиковой поверхностью с отметками градиента концентраций кверху. На чашку диаметром 90 мм наносят не более 2 полосок. Посевы инкубируют в течение 20–24 ч при температуре 35°C в

атмосфере CO<sub>2</sub>.

**Учет результатов.** Результаты могут быть учтены, если испытуемая культура выросла плотным газоном. Если рост слабый, необходимо продлить термостатирование. В случае “разреженного” роста газона тестирование нужно повторить, проверив качество агара и инокулюма. Результаты учитываются в отраженном свете и/или под лупой, чтобы хорошо рассмотреть край роста. Учитывается зона **полного** подавления роста. Величина МПК определяется значением концентрации, на уровне которой эллипс пересекается со шкалой полоски.

**Интерпретация.** Метод E-тестов определяет МПК исходя из непрерывного градиента концентраций, включая значения между двукратными разведениями. Для определения категории чувствительности полученные значения следует округлять до ближайших значений двукратных разведений. Например:

1) для чувствительных штаммов значения МПК пенициллина ≤0,06 мг/л; методом E-тестов определена МПК 0,064 мг/мл, результат интерпретируется как чувствительный;

2) МПК умеренно резистентных штаммов ≥1 – ≤4 мг/л; методом E-тестов определена МПК 0,094 мг/л, результат интерпретируется как умеренно резистентный.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности к некоторым антибио-



тикам приведены в табл. 5.

**Контроль качества.** Используется *S. pneumoniae* ATCC 49619. Методика постановки и

учета соответствует методике работы с испытуемым штаммом. Результаты интерпретируются по приведенным ниже критери-

ям (табл. 6).

В качестве агаровой питатель-

Приложение 1

## Кровяной агар для выделения *S. pneumoniae* с использованием отечественных питательных агаров

ной основы можно использовать эритрит-агар, сухой питательный агар, ГРМ-агар (сухой), ГРМ-агар № 1 (сухой), АГВ. При выборе агаровой основы особое внимание обращают на рН среды. Среда с рН ниже 7 не пригодна для выделения пневмококка. Оп-

тимальная рН среды –  $7,2 \pm 0,2$ .

Навеску агара берут в количестве, указанном на этикетке. После стерилизации агар охлаждают до температуры  $45^\circ\text{C}$ , добавляют 10% инактивированной лошадиной сыворотки, 3% эритроцитной массы или 5% дефибри-

нированной крови.

Приготовленная таким образом среда подлежит внутреннему контролю на «чувствительность» и ростовые свойства.

**Контроль качества.** Используется *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Базовые растворы готовятся

Приложение 2

## Приготовление базового раствора антибиотика

Базовые растворы готовятся из химически чистых антибиотиков. При тестировании пневмококка к пенициллину, цефотаксиму, цефтриаксону используют субстанции с известной активностью (но не лечебные препараты!).

### Пенициллин

□ Пенициллин G (бензилпенициллин), мол. масса = 372,5 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{SK}$  – пенициллина калиевая соль).

□ Пенициллин G (бензилпенициллин), мол. масса = 356,4 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$  – пенициллина натриевая соль).

□ Пенициллин G (бензилпенициллин), мол. масса = 909,1 ( $\text{C}^{32}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_2\text{ON}_2$  – пенициллина бензатиновая соль); пенициллин G (бензилпенициллин).

□ Пенициллин G (бензилпенициллин), мол. масса = 570,7 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_{13}\text{H}_2\text{ON}_2\text{O}_2$  – пенициллина прокаиновая соль).

### Цефотаксим

□ Цефотаксим, мол. масса = 477,4 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$  – цефотаксима натриевая соль).

### Цефтриаксон

□ Цефтриаксон, мол. масса = 554,59 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{Na}_2\text{O}_7\text{S}_3 \cdot 3\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  – цефтриаксона динатриевая соль гемигептагидрат).

В качестве растворителей для этих субстанций используется стерильный физиологический раствор. Навеску для базового раствора определяют исходя из расчета, что при добавлении 100 мкл его к 0,9 мл бульона получается стартовый раствор антибиотика с концентрацией в 2 раза больше, чем максимальная тестируемая концентрация. Ре-

комендуемый диапазон тестируемых концентраций пенициллина, цефотаксима, цефтриаксона – от 0,008 мг/мл до 8 мкг/мл. Следовательно, концентрация стартового раствора должна быть 16 мкг/мл, а базового – 1600 мкг/мл.

При расчетах следует учитывать наличие в субстанции балластной части, которая в некоторых солях антибиотиков составляет значительную долю. Активность субстанции указана на упаковке и выражается либо в процентном содержании действующего веще-

Таблица 7. Условия и сроки хранения базовых растворов антибиотиков

Субстанция	Условия и сроки хранения		Растворитель
	+4°C	-20°C	
Бензилпенициллин	7 дней	3 мес	Стерильный 0,9% раствор NaCl или стерильная дистиллированная вода
Цефотаксим	10 дней	>3 мес	Стерильный 0,9% раствор NaCl или стерильная дистиллированная вода
Цефтриаксон	10 дней	3 мес	Стерильный 0,9% раствор NaCl или стерильная дистиллированная вода

ства, либо в миллиграммах действующего вещества на 1 г субстанции. Во втором случае для того чтобы вычислить процентное содержание активного вещества, необходимо значение активности, выраженное в мг/г, разделить на 10. Если активность субстанции не указана на упаковке, ее условно принимают за равную 100 %.

Методика расчета серийных разведений антибиотика приведена в изложенных ниже примерах.

#### Пример 1

Необходимо приготовить серийные разведения натриевой соли пенициллина с диапазоном разведений от 8 до 0,008 мкг/мл. Объем базового раствора – примерно 50 мл.

$$m_{\text{теор.}(г)} = \frac{C_{\text{макс. (мкг/мл)}} \cdot V_{\text{осн. (мл)}}}{500 \cdot A},$$

где  $m_{\text{теор.}}$  – теоретическая мас-

са навески с учетом активности субстанции,  $V_{\text{осн.}}$  – объем базового раствора,  $A$  – активность субстанции, выраженная в процентах,  $m_{\text{теор.}} = 8 \text{ (мкг/мл)} \cdot 50 \text{ (мл)} / 500 \cdot 100 = 0,008 \text{ (г)}$ .

Как правило, абсолютно точно взвесить необходимое количество антибиотика не удастся. В таком случае для того чтобы получить базовый раствор нужной концентрации, необходимо варьирование объемом растворителя. Этот объем рассчитывают по следующей формуле:

$$m_{\text{теор.}(г)} = \frac{m_{\text{практ.}(г)} \cdot V_{\text{теор.}(мл)}}{m_{\text{теор.}(г)}},$$

где  $V_{\text{практ.}}$  – практический объем растворителя,  $V_{\text{теор.}}$  – теоретический объем растворителя,  $m_{\text{практ.}}$  – практическая масса навески.

$V_{\text{практ.}} = 0,00854 \text{ (г)} \cdot 50 \text{ мл} / 0,008 \text{ (г)} \approx 53,4 \text{ (мл)}$ .

#### Пример 2

Необходимо приготовить серийные разведения натриевой соли цефотаксима с диапазоном от 8 до 0,06 мкг/мл. Субстанция антибиотика содержит 89% действующего вещества. Объем базового раствора – примерно 50 мл.

Расчет:

$$m_{\text{теор.}} = 8 \text{ (мкг/мл)} \cdot 50 \text{ (мл)} / 500 \cdot 89 \approx 0,009 \text{ (г)},$$

$$V_{\text{практ.}} = 0,0092 \text{ (г)} \cdot 50 \text{ мл} / 0,009 \text{ (г)} \approx 51,1 \text{ (мл)}.$$

Приготовленный базовый раствор разливается в стерильных условиях небольшими объемами (для тестирования 1, 2, 3 ... N штаммов) и хранится при температуре +4°C или -20°C в течение сроков, указанных в табл. 7.

При оформлении и направлении статей в журнал **“Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия”** просим авторов соблюдать правила, изложенные в **“Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы”**, принятых в 1997 г. Международным комитетом редакторов медицинских журналов. Особое внимание просим обратить на оформление пристатейного списка литературы.

## Правила для авторов

### Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы

**Международный комитет редакторов медицинских журналов**  
*International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36–47.*

Права на перевод издательства «Медиа Сфера»

В 1978 г. редакторы нескольких ведущих медицинских журналов неофициально собрались в Ванкувере (Канада) для решения вопроса о единых технических требованиях к рукописям, представляемым в редактируемые ими журналы. Эта небольшая группа редакторов стала известна как *Ванкуверская группа*. Ее требования, включающие форматы библиографических ссылок, подготовленные Национальной медицинской библиотекой (НМБ) США, впервые опубликованы в 1979 г.

Позже количество членов Ванкуверской группы возросло, и она была преобразована в Международный комитет редакторов медицинских журналов, совещания которого проходят ежегодно. Постепенно расширился и круг рассматриваемых вопросов.

“Единые требования к рукописям, представляемым в медицинские журналы”, пересматривались 5 раз. С течением времени появлялись также вопросы, не имеющие непосредственного отношения к подготовке рукописей. Некоторые из них освещены в “Единых требованиях...”, другие рассматриваются в отдельно опубликованных документах (заявлениях).

Цель пятого издания (1997) – пересмотр четвертого издания для внесения ясности в вопросы о правах больных, конфиденциальности, опи-

сания методов исследования и т. д. “Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы” не охраняются авторским правом и могут перепечатываться в полном объеме в образовательных некоммерческих целях. Комитет всемерно приветствует распространение этих материалов.

Международный комитет медицинских редакторов обращается к журналам, согласившимся пользоваться “Едиными требованиями...” (таких журналов насчитывается более 500), с просьбой цитировать в правилах для авторов издание 1997 г.

Здесь важно обратить внимание на то, что подразумевается под этими требованиями.

Во-первых, “Единые требования...” являются правилами для авторов, как готовить рукописи, а не для редакторов о стиле статей, хотя многие журналы заимствовали из них элементы стиля своих публикаций.

Во-вторых, если авторы подготовят свои рукописи в соответствии со стилем, определенным этими требованиями, редакторы журналов-участников не будут возвращать рукописи для изменения стиля. Однако принятые рукописи могут быть изменены журналами в соответствии с особенностями своего стиля публикаций.

В-третьих, авторы, направляющие рукописи в журналы-участники, не должны пытаться подготавливать их в соответствии со стилем публикаций этих журналов, а должны руководствоваться “Едиными требованиями...”.

Тем не менее авторы должны выполнять требования конкретного журнала в отношении того, какие темы подходят для этого издания и какого типа статьи могут быть представлены (например, оригинальные статьи, обзоры, описания случаев). Помимо этого правила обычно содержат другие требования, свойственные именно этому журналу, такие, как число требуемых экземпляров статьи, язык публикации, объем статьи и допустимые сокращения.

Предполагается, что журналы-участники заявят в своих правилах для авторов о соответствии их требований “Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы”, и дадут ссылку на опубликованную версию.

#### **Что нужно предусмотреть перед представлением рукописи в журнал?**

**Множественные или дублирующие публикации**

Множественные или дублирующие публикации – это публикации

статьи, материалы которой во многом совпадают с уже опубликованными.

Читатели периодических изданий должны быть уверены в том, что им предлагается оригинальная (ранее неопубликованная) статья. Исключение представляют те случаи, когда имеется официальное заявление, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора. Это положение основывается на международных законах об авторских правах, этических нормах и экономической целесообразности.

Большинство журналов предпочитает не рассматривать работы, результаты большей части которых уже опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные издания или электронные средства массовой информации. Такая политика обычно не исключает рассмотрение статей, отклоненных другим журналом.

Не исключается также рассмотрение статей, представленных на научной конференции, но неопубликованных в полном объеме, а также тех, которые приняты к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов). Как правило, сообщения в средствах массовой информации о вопросах, обсуждающихся на очередных научных конференциях, не являются нарушением этого правила. Однако эти сообщения не должны содержать дополнительные сведения, в том числе таблиц и иллюстраций.

Представляя статью, автор должен всегда ставить редактора в известность о всех представлениях (направлениях) этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы.

Автор должен уведомить редактора о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны иметься ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редактору возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Если повторные статьи представляются для публикации без таких пояснений, авторы могут ожидать, что редакцией будут приняты соот-

ветствующие меры, самая мягкая из которых – отказ от публикации статьи. Если редактор не был уведомлен о нарушениях и статья уже опубликована, тогда, вероятнее всего, будет напечатано сообщение (с согласия автора и с его объяснениями или без них) о том, что данная статья является дублирующей.

Предварительное распространение, обычно через средства массовой информации, научных сведений, изложенных в принятой к печати, но еще неопубликованной статье, рассматривается многими журналами как нарушение их правил. В редких случаях и только по согласованию с редактором предварительное распространение информации может быть приемлемо, например, чтобы предупредить общество об опасности для здоровья.

#### **Допустимые повторные публикации**

Повторные публикации на том же или другом языке, особенно в других странах, оправданны и могут быть полезными при соблюдении следующих условий.

1. Авторы получили одобрение редакторов обоих журналов; редактор повторной публикации должен располагать копией или рукописью первичной версии.

2. Приоритетность первичной публикации гарантируется тем, что повторная осуществляется не менее чем через 1 нед (за исключением случаев, специально оговоренных обоими редакторами).

3. Статья для повторной публикации написана для другой группы читателей; часто оказывается достаточной сокращенная версия.

4. Повторная версия точно отражает данные и их интерпретацию в первичной версии.

5. Примечание на титульной странице повторной версии сообщает читателям, рецензентам и различным информационным службам, что статья уже была полностью или частично опубликована и содержит ссылку на первичную публикацию. Пример такого примечания: “Эта статья основана на исследовании, материалы которого впервые были опубликованы в ... (название журнала, с полной ссылкой)”.

Разрешение на такую повторную публикацию должно быть бесплатным.

#### **Защита прав больного на сохранение конфиденциальности**

Больной имеет право на сохранение конфиденциальности, которое не должно нарушаться без его согласия. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (письменные описания, фотографии, родословную), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие.

Несущественные детали, помогающие установить личность больного, должны быть опущены, однако запрещается искажать или фальсифицировать данные для достижения анонимности. Как правило, полную анонимность сохранить очень трудно, поэтому при появлении малейших сомнений необходимо проинформировать больного и получить его согласие на публикацию имеющихся материалов. Например, черная полоса, закрывающая глаза больного на фотографиях, – недостаточная гарантия анонимности.

Требование о получении согласия больного должно быть включено журналом в правила для авторов. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

#### **Требования к представляемым рукописям**

##### **Краткое изложение технических требований:**

- печатайте все части рукописи через 2 интервала;
- начинайте каждый раздел рукописи с новой страницы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельной странице), подписи к рисункам;
- размеры рисунков и неокантованных снимков не должны превышать 203×254 мм;
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию или других прав;

- представляйте требуемое число экземпляров;
- храните копии всех представленных материалов.

### Подготовка рукописи

Статьи о результатах исследования обычно (но не обязательно) делятся на следующие разделы: “Введение”, “Методы”, “Результаты” и “Обсуждение”. В больших статьях внутри некоторых разделов, чтобы их содержание стало более ясным, могут потребоваться подзаголовки (особенно в разделах “Результаты” и “Обсуждение”). Статьи другого типа, такие, как описания случаев, обзоры и редакционные статьи, могут, вероятно, оформляться иначе. Авторам следует проконсультироваться с редакцией конкретного журнала для дальнейшего разъяснения.

Печатайте рукопись на белой бумаге формата 216×279 мм или ISO A4 (212×297 мм) с полями не менее 25 мм. Печатайте только на одной стороне листа. Используйте печать через 2 интервала во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, выражения признательности, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Печатайте номер страницы в верхнем или нижнем правом углу каждой страницы.

### Рукописи на дискетах

Если рукопись принимается к печати, некоторые журналы требуют от авторов представления копии в электронном виде на дискете (могут оговариваться различные текстовые редакторы или текстовые файлы, например ASCII – American Standard Code for Information Interchange).

Представляя рукопись на дискетах, авторы должны:

- 1) приложить распечатанную версию статьи, записанной на дискете;
- 2) записать на дискету только конечную версию рукописи;
- 3) дать файлу понятное название;
- 4) указать на наклейке дискеты формат и название файла;
- 5) дать информацию о типе компьютера и программном обеспечении.

Авторы должны соблюдать правила для авторов, разработанные каждым конкретным журналом, о требуемых форматах, наименовани-

ях файлов, необходимом числе представляемых копий и прочих деталях.

### Титульная страница

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) фамилию и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей;
- 6) фамилию и адрес автора, которому следует направлять запросы на отписки, или сообщение о том, что отписки авторам высылаются не будут;
- 7) источники финансирования в форме грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе;
- 8) внизу титульной страницы – сокращенный заголовок (колонти-тул), содержащий не более 40 знаков (считая буквы и промежутки), для помещения вверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

### Авторство

Все лица, обозначенные как “авторы”, должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание.

Право называться автором должно основываться на:

- 1) значительном вкладе в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) написании текста статьи или внесении принципиальных изменений;
- 3) одобрении окончательной версии, которая сдается в печать.

Все три условия должны быть соблюдены. Участие, заключающееся только в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточ-

ным для авторства. За каждую часть статьи, имеющую решающее значение для ее основных выводов, должен нести ответственность по крайней мере один из авторов.

Редакторы вправе спросить у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

Многоцентровые исследования все чаще выполняются коллективом авторов (коллективное авторство). Все члены исследовательской группы, указанные как авторы (либо после заглавия статьи, либо в примечаниях), должны полностью удовлетворять критериям авторства. Другие члены коллектива, не отвечающие этим критериям, должны быть перечислены с их согласия в разделе “Выражение признательности” или в приложении (см. “Выражение признательности”).

Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Порядок перечисления авторов может зависеть от самых разных причин, поэтому его смысл может оставаться неясным до тех пор, пока сами авторы не дадут надлежащие разъяснения. По желанию авторов, эти разъяснения могут быть приведены в примечании. При этом авторы должны знать, что многие журналы ограничивают число авторов, перечисляемых в “Содержании”, и НМБ указывает в базе данных MEDLINE только 24 первых и последнюю фамилию в том случае, когда число авторов превышает 25.

### Резюме и ключевые слова

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 150 слов для неструктурированного резюме и не более 250 слов – для структурированного). В резюме должны быть изложены цели исследования, основные процедуры (отбор объектов изучения или лабораторных животных, методы наблюдения или аналитические методы), основные результаты (по возможности конкретные данные и их статистическая значимость) и основные выводы. В нем должны быть выделены новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Под резюме помещается подзаголовок “Ключевые слова”, а после него – от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть

опубликованы вместе с резюме. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся.

### Введение

Сформулируйте цель статьи и обоснуйте необходимость проведения исследования или наблюдения. Упоминайте только работы, непосредственно относящиеся к теме, и не включайте данные или выводы, которые будут изложены в этой статье.

### Методы

Ясно и подробно опишите, каким образом отбирались больные или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов (в том числе и в контрольные группы); укажите их возраст, пол и другие важные характеристики. Вопрос о необходимости и уместности упоминания расовой и этнической принадлежности остается нерешенным. Авторы должны соблюдать особую осторожность, используя эти категории.

Опишите методы, аппаратуру (в скобках укажите ее производителя и его адрес – страну или город) и все процедуры в деталях, достаточных для того чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Приведите ссылки на общепринятые методы, включая статистические (см. ниже); дайте ссылки и краткое описание уже опубликованных, но еще недостаточно известных методов; опишите новые и существенно модифицированные методы, обоснуйте их использование и оцените их ограничения. Точно укажите все использованные лекарственные препараты и химические вещества, включая их международные названия, дозы и пути введения.

Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (изучаемая популяция, способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы

рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения “слепого” контроля).

Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел с описанием методов, используемых для поиска, отбора, получения информации и обобщения данных. Эти методы также должны быть приведены в резюме.

### Этические вопросы

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

### Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например на использование значений  $p$ , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения “слепого” контроля и насколько успешно. Укажите на осложнения, возникшие в процессе лечения. Приведите количество наблюдений. Сообщите число случаев, когда наблюдения осуществлялось не до конца исследования (например, количество больных, выбывших из клинического испытания).

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники (с указанием страниц), а не на статьи, в которых впервые встречается их описание. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Поместите общее описание методов в раздел “Методы”. При суммировании данных в разделе “Результаты” укажите, какие статистические методы были использованы для их анализа. Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для подтверждения основных аргументов статьи и для оценки степени их обоснованности. Используйте графики в качестве альтернативы таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и в таблицах. Избегайте употребления статистических терминов, таких, как “рандомизированный” (что означает случайный способ отбора), “значимый”, “корреляции” и “выборка”, для обозначения нестатистических понятий. Дайте определение статистическим терминам, сокращениям и большинству символов.

### Результаты

Представляйте свои результаты в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения.

### Обсуждение

Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах “Введение” или “Результаты”. Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области.

Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте “неквалифицированных”, необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся эко-

номической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет и ссылаться на работу, которая еще не завершена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

### Выражение признательности

В соответствующем месте статьи (в примечании на титульной странице или в приложении к тексту в зависимости от требований конкретного журнала) в одном или более заявлениях следует:

1) уведомить о таком вкладе в работу, который требует упоминания, но недостаточен для присвоения авторства, например об общей поддержке руководителем учреждения;

2) выразить признательность за техническую помощь;

3) поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

4) раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой "конфликт интересов" (см. "Конфликт интересов").

В этом разделе также могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: "научный консультант", "рецензирование проекта исследования", "участие в сборе данных" или "участие в клиническом исследовании". Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Признательность за техническое участие отмечается в отдельном абзаце.

### Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках.

Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Придерживайтесь стиля приведенных ниже примеров, которые основаны на форматах НМБ в Index Medicus. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus. Сверяйте их со списком журналов, индексируемых в Index Medicus, который публикуется ежегодно как в виде отдельного издания НМБ, так и в январских номерах Index Medicus. Список также можно получить через компьютерную сеть НМБ (<http://www.nlm.nih.gov>).

Старайтесь не ссылаться на резюме статей (докладов). В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще не опубликованные, нужно указать: "в печати" или "готовится к выходу". При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как "неопубликованные наблюдения" (обязательно наличие письменного согласия автора).

Не допускаются ссылки на "личные сообщения", за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами. Имя человека, сделавшего сообщение, и дату его получения указывают в тексте в скобках. Авторы научных статей должны получить от сделавшего сообщение письменное согласие и подтверждение точности цитирования.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Единые требования к стилю (Ванкуверский стиль) основаны преимущественно на стандартном стиле ANSI (American National Standards Institute), адаптированном НМБ для ее баз данных. В случаях отличия Ванкуверского стиля от стиля, используемого НМБ в настоящее время, имеются соответствующие примечания.

### Статьи в журналах

1. *Стандартная журнальная статья*

Перечислите первых 6 авторов и добавьте "и соавт." (et al.).

(Примечание: по правилам НМБ в настоящее время перечисляется 25 авторов; если их более 25, перечисляются первые 24 автора и последний, затем добавляется "и соавт.")

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124 (11): 980 - 3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала можно не указывать.

(Примечание: это допущение используется во всех примерах "Единых требований...". НМБ его не применяет).

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124:980-3.

Если в статье более шести авторов:

Parkin D.M., Clayton D., Black R.J., Masuyer E., Friedl H.P., Ivanov E., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73 :1006-12.

2. *Организация в качестве автора*  
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282- 4.

3. *Автор не указан*  
*Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J* 1994; 84 :15.

4. *Статья написана не на английском языке*

(Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи).

Ryder T.E., Haukeland E.A., Solhaug J.H. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116 :41-2.

5. *Том с приложением*  
Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1 :275-82.

6. *Номер с приложением*  
Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89-97.

7. *Том, разделенный на части*  
Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-

insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

8. *Номер, разделенный на части*

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1): 377-8.

9. *Журнал, номера которого не объединяются в тома*

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320): 110-4.

10. *Журнал без деления на тома или номера*

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 325-33.

11. *Нумерация страниц римскими цифрами*

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr; 9 (2): XI-XII.

12. *Тип статьи, указываемый при необходимости*

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347: 1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of human hepatitis virus (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42: 1285.

13. *Статья, содержащая опровержение*

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994;6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11: 104.

14. *Статья с опубликованным впоследствии опровержением*

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1083-8.

15. *Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток*

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162: 278]. *West J Med* 1995; 162: 28-31.

### Книги и другие монографии

[Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля вместо точки с запятой между фамилией издателя (названием издательства) и годом издания ошибочно использовалась запятая].

16. *Физические лица в качестве авторов*

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. *Редакторы, составители в качестве авторов*

Norman I.J., Redfern S.J., editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. *Организация в качестве автора и издателя*

Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute; 1992.

19. *Глава в книге*

[Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля перед указанием номеров страниц использовалось двоеточие, а не р. (стр.)].

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. *Материалы конференции*

Kimura J., Shibasaki H., editors. *Recent advances in clinical neurophysiology*. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. *Доклад на конференции*

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6 - 10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

22. *Научный или технический отчет*

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health

and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOE169200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. *Health services research: work force and educational issues*. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008.

Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. *Диссертация*

Kaplan S.J. *Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]*. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. *Патент*

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. *Methods for procedures related to the electro-physiology of the heart*. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

### Другие опубликованные материалы

25. *Газетная статья*

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col.5).

26. *Аудио- и видеоматериалы*

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. *Юридические материалы*

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. *Карта*

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and



Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

#### 29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3: 1-18.

#### 30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Aproxia; p. 119-20.

#### 31. Классическая литература

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13 – 16. The complete-works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

### Неопубликованные материалы

#### 32. В печати

(Примечание: вместо формулировки “в печати” НМБ предпочитает формулировку “готовится к выходу”, так как не все статьи будут напечатаны).

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

### Электронные материалы

#### 33. Журральная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### 34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### 35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

### Таблицы

Печатайте каждую таблицу через 2 интервала на отдельной странице. Не представляйте таблицы в виде фотографий. Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь ко-

роткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. В примечаниях объясните все нестандартные сокращения, использованные в каждой таблице. Для сносок используйте следующие символы и в такой последовательности: \*, \*\*, ^, ^^, #, ##, □, □□, ¶, ¶¶.

Укажите, какие статистические методы исследования использовались для представления вариабельности данных, например стандартное отклонение или средняя ошибка средней величины.

Не используйте внутри таблицы вертикальных и горизонтальных линий.

Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

Слишком большое число таблиц по сравнению с размером текста может создать трудности при разбивке статьи на страницы. Просмотрите номера журнала, в который Вы планируете направить статью, чтобы оценить, сколько таблиц может быть использовано на 1000 слов текста.

Принимая статью, редактор может рекомендовать, чтобы дополнительные таблицы, содержащие важные для обоснования выводов данные, но слишком громоздкие для публикации, были депонированы архивной службой (такой, как Национальная вспомогательная служба публикаций США) или могли быть получены от авторов по запросу. В этом случае текст должен быть дополнен соответствующим извещением. Такие таблицы следует представлять для рассмотрения вместе со статьёй.

### Иллюстрации (рисунки)

Представьте полный комплект требуемого количества рисунков. Они должны быть изображены профессионально; небрежно написанные от руки или напечатанные на машинке буквы неприемлемы. Вместо оригинальных рисунков, рентгенограмм и другого материала присылайте четкие черно-белые фотографии на глянцевого бумажке, обычно размером 127×73 мм, но не больше чем 203×54 мм. Все буквы, цифры и

символы должны быть четкими и иметь достаточные размеры, чтобы даже при уменьшении для публикации каждая деталь была бы различимой. Названия и подробные объяснения должны содержаться в подписях к рисункам, а не на самих рисунках.

На оборотной стороне каждого рисунка должен быть приклеен ярлык с указанием его номера, верха, фамилии автора. Не пишите на оборотной стороне рисунков, не царапайте и не повреждайте их скрепками. Не перегибайте (не складывайте) рисунки, не наклеивайте их на картон.

Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном.

Если используются фотографии людей, то их лица либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию (см. “Защита прав больных на конфиденциальность”).

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Если рисунки уже публиковались, укажите оригинальный источник и представьте письменное разрешение на их воспроизведение от владельца права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

В случае представления цветных иллюстраций предварительно выясните, требует ли журнал цветные негативы, слайды или цветные фотографии. Приложение рисунков с маркировкой мест, которые следует воспроизвести, может оказаться полезным для редактора. Некоторые журналы помещают цветные иллюстрации только в том случае, если автор оплачивает стоимость их публикации.

### Подписи к рисункам

Печатайте подписи к рисункам через 2 интервала на отдельной странице с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Если для обозначения частей рисунка используются символы, стрелки, цифры или буквы, приведите их в подписи с четким объяснени-

ем каждого. В подписях к микрофотографиям укажите кратность увеличения и способ окраски.

### Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

### Сокращения и символы

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).

## ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Отправляйте необходимое число экземпляров рукописи в конверте из плотной бумаги, помещая при необходимости статью и рисунки между листами картона, чтобы уберечь от повреждений фотографии во время пересылки. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, помещайте в отдельный конверт из плотной бумаги.

К статье приложите сопроводительное письмо, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать:

1) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы (см. выше);

2) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к “конфликту интересов” (см. ниже);

3) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования, предъявляемые к авторству, соблюдены (см. выше) и что все авторы уверены, что рукопись отражает суть действительно проделанной работы;

4) имя, адрес и номер телефона автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска. В письме должна быть представлена любая другая информация, которая может быть полезна редактору. Например, к какому типу публикуемых в данном журнале статей относится представляемая рукопись, согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций.

К рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или сообщение информации, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

## ОТДЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

### Определение рецензируемого журнала

Рецензируемый журнал – это журнал, в котором большинство публикуемых статей представляется на рецензирование специалистам, не входящим в состав редакции. Число и тип рукописей, посылаемых на рецензию, количество рецензентов, процедура рецензирования и учет мнений рецензентов могут варьировать; поэтому каждый журнал должен сообщать о своих правилах для авторов. Это полезно как для читателей, так и для потенциальных авторов.

### Редакционная свобода

Как владельцы (учредители), так и редакторы медицинских журналов прилагают все усилия к тому, чтобы издаваемый ими журнал был доступным и читаемым, отвечал поставленным задачам и имел разумную стоимость. Тем не менее функции владельцев (учредителей) и редакторов различны. Владельцы (учредители) имеют право назначать и увольнять редакторов, принимать важные деловые решения, к осуществлению которых могут быть в полной мере привлечены редакторы.

Редакторы должны иметь все полномочия в решении вопросов, связанных с содержанием журнала. Они всемерно должны отстаивать концепцию редакционной свободы, во всеуслышание заявляя о своей по-

зиции. Для защиты этой свободы на практике редактор должен иметь прямой доступ непосредственно к владельцам (учредителям), а не только к их уполномоченным представителям.

Редакторы медицинских журналов должны заключить контракт, в котором помимо общих положений об их назначении и способах улаживания конфликтов должны быть четко указаны редакторские права и обязанности.

В выработке и осуществлении редакционной политики редактору может помочь независимый консультативный редакционный совет.

Все редакторы и объединения редакторов должны поддерживать концепцию редакционной свободы и сообщать об основных случаях ее нарушения международной медицинской обществу.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор – имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы

можно было оценить степень влияния этого конфликта. Поскольку в обзорных или редакционных статьях читателям бывает труднее выявить ошибки, чем в оригинальном сообщении, некоторые журналы не принимают обзоры и редакционные статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

#### *Авторы*

При представлении рукописи (будь то статья или письмо) авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие.

#### *Рецензенты*

Независимые рецензенты должны сообщать редакторам обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакторы должны быть в курсе конфликтных интересов рецензентов, чтобы иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента. Рецензенты не должны использовать знание о содержании работы до ее опубликования в своих собственных интересах.

#### *Редакторы и сотрудники редакции*

Редакторы, принимающие окончательное решение относительно рукописи, не должны иметь личной материальной заинтересованности в любом вопросе, решение которого зависит от них самих. Другие сотрудники редакции, участвующие в выработке редакционного решения, должны сообщать редактору о своей финансовой заинтересованности (которая может повлиять на их мнение) и отказаться от участия в принятии окончательного решения, если имеется конфликт интересов. Опубликованные статьи и письма должны содержать описание всех видов финансовой поддержки и любого конфликта интересов, который, по мнению редактора, должен стать известным читателю. Сотрудники редакции не должны использовать инфор-

мацию, полученную при работе с рукописью, в личных целях.

#### **Исправления, опровержения и редакционные комментарии**

Редакторы должны исходить из допущения, что авторы представили работу, основанную на добросовестных наблюдениях. Тем не менее могут возникнуть трудности двух типов.

Во-первых, в опубликованных статьях могут обнаружиться ошибки, требующие публикации исправленной части работы или списка опечаток. Ошибка может быть настолько серьезной, что искажает весь смысл исследования. Однако такая ситуация маловероятна и должна решаться на уровне редакторов и авторов. Такие ошибки не следует путать с несообразностями, обусловленными появлением новой информации в ходе научных исследований и не требующими исправлений или опровержений.

Ко второму типу трудностей относится фальсификация научных данных. Если возникает подозрение в нечестности авторов, представивших, или опубликовавших статью, редактор несет ответственность за последовательное разрешение этого вопроса (включая возможную консультацию с авторами). Однако в задачу редакторов не входит проведение полного расследования или принятие окончательного решения; это обязанность учреждения, в котором проводилось исследование, или финансирующей организации. Редактор должен быть сразу же информирован о том, какое решение принято по данному вопросу.

В случае опубликования фальсифицированных материалов журнал должен напечатать опровержение. Если в результате такого подхода удовлетворительный вывод сделать не удалось, редактор может опубликовать редакционный комментарий с объяснениями.

Опровержение или редакционный комментарий должны печататься на пронумерованной странице в отдельном разделе журнала, перечисляться в содержании и включать в свой заголовок название оригинальной статьи. Они не должны ограничиваться просто письмом в редакцию. В идеале опровержение должно быть в первую очередь подписано первым автором статьи, хотя

при определенных обстоятельствах редактор может принять его от других ответственных лиц. Опровержение должно объяснять причины, по которым потребовалось его написание, и включать библиографические ссылки.

Следует также подвергнуть сомнению достоверность предыдущих работ автора, уличенного в представлении ложной научной информации. Редакторы могут попросить учреждение, на базе которого проводились предыдущие работы этого автора, опубликованные в их журнале, подтвердить или опровергнуть полученные в них результаты. Если этого не будет сделано, редакторы могут напечатать объявление, что достоверность ранее опубликованных работ не подтверждена.

#### **Конфиденциальность**

Рецензирование рукописи должно проходить в обстановке конфиденциальности. Представляя рукопись на рецензию, авторыверяют редакторам результаты своей научной работы и творческих усилий, от которых могут зависеть их репутация и карьера. Разглашение конфиденциальных деталей рецензирования рукописи нарушает права автора. Рецензенты также имеют право на конфиденциальность, которое редакторы должны уважать. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов, во всех других случаях ее сохранение обязательно.

Редакторы не должны сообщать информацию, касающуюся рукописи (включая сведения о ее получении, содержании, процессе рецензирования, критических замечаниях рецензентов и окончательном решении), никому, кроме самих авторов и рецензентов.

Редакторы должны уведомить рецензентов о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Поэтому рецензенты и члены редакционной коллегии должны уважать авторские права, не вступая в публичные обсуждения представленной работы и не высказывая свои идеи до того, как рукопись будет опубликована. Рецензентам не разрешается снимать копии с рукописей для своих нужд и запрещается отда-

вать часть рукописи на рецензирование другому лицу без разрешения редактора. Редакторы не должны хранить копии рукописей, не принятых к печати.

Не существует единого мнения о том, должна ли сохраняться анонимность рецензентов. Некоторые редакторы требуют, чтобы рецензенты подписывали комментарии, возвращаемые автору. Однако большинство редакторов либо запрещает рецензентам подписывать комментарии, либо оставляют это на их усмотрение. Если комментарии не подписаны, имя рецензента не должно сообщаться ни автору, ни кому-либо другому.

Некоторые журналы публикуют комментарии рецензентов вместе с рукописью. Однако этого нельзя делать без согласия авторов и рецензентов. Тем не менее комментарии рецензента можно посылать другим рецензентам этой же рукописи, поставив их в известность о решении редактора.

### **Медицинские журналы и средства массовой информации**

Интерес общественности к достижениям в медицине привел к тому, что средства массовой информации устраивают настоящие соревнования, пытаясь получить данные новых исследований как можно скорее. Иногда исследователи и медицинские учреждения на пресс-конференциях или во время интервью сообщают средствам массовой информации результаты исследований, которые еще не были полностью опубликованы в научных журналах.

Общественность имеет право на получение важной медицинской информации без необоснованных задержек, и редакторы должны играть свою роль в этом процессе. Однако врачам необходимо иметь детальный отчет об исследовании прежде, чем они сообщат больным о его выводах. Кроме того, сообщение средствами массовой информации о научных исследованиях до того, как работа будет отрецензирована и опубликована в полном объеме, приводит к появлению и распространению неточных или преждевременных заключений.

Определить, какой политики следует придерживаться в данных вопросах, редакторам помогут следующие рекомендации.

1. Редакторы могут обеспечить

регулярную передачу медицинской информации от исследователей общественности через рецензируемые журналы. Этого можно достичь, заключив соглашение с авторами, что они не станут обнародовать результаты своей работы до тех пор, пока рукопись обсуждается или находится в печати, а также заключив соглашение со средствами массовой информации, что они не будут публиковать никаких данных, которые еще не появились в журнале. Со своей стороны журнал обязуется регулярно предоставлять им свежую информацию (см. ниже).

2. Ситуации, когда необходимо срочно передать гласности медицинскую информацию до ее публикации в журнале, возникают крайне редко. В таких чрезвычайных ситуациях решения должны приниматься руководителями здравоохранения, которые обязаны в кратчайшие сроки обеспечить необходимой информацией врачей и средства массовой информации.

Если автор и соответствующие уполномоченные лица хотят получить рукопись, рассмотренную в конкретном журнале, то прежде чем делать какие-либо публичные заявления, они должны проконсультироваться с редактором. Если редактор соглашается с тем, что информация должна быть опубликована немедленно, он должен пренебречь политикой ограничения доступа общественности к неопубликованным работам.

3. Освещение средствами массовой информации докладов на научных конференциях и публикация в них кратких сообщений не противоречит политике ограничения доступа общественности к неопубликованным работам (см. "Множественные и дублирующие публикации").

Исследователи, представляющие свои работы на научных конференциях, должны быть готовы обсудить их с репортерами, однако при этом им следует воздержаться от сообщения большего количества деталей, чем содержалось в их речи.

4. Если статья должна быть опубликована в ближайшее время, то редакторы могут помочь средствам массовой информации в подготовке точных сообщений. Достижение этого можно, снабжая их пресс-релизами, отвечая на вопросы, высылая репортерам свежие номера журналов или

направляя их к соответствующим экспертам. Подобная помощь возможна в том случае, если средства массовой информации также будут сотрудничать с журналом, координируя время выхода своего сообщения с датой опубликования статьи.

### **Реклама**

В большинстве медицинских журналов помещаются рекламные объявления, приносящие издателям доход. Однако они не должны влиять на решения редакции. Редакторы обязаны полностью отвечать за рекламную политику. У читателей должна быть возможность различать рекламный и редакционный материал.

Следует избегать одновременно появления редакционного и рекламного материала, касающихся одной и той же продукции или темы; нельзя продавать рекламное место в журнале, если рекламодавец выдвигает условие, чтобы реклама была опубликована в том же номере журнала, что и статья по данной теме.

Журналы не должны полностью зависеть от помещаемой в них рекламы, однако редакторам не следует публиковать объявления только одного или двух рекламодателей, так как у читателей может сложиться впечатление, что они оказывают влияние на редактора.

Журналы не должны содержать рекламу продукции, которая может нанести серьезный вред здоровью, например табачных изделий. Редакторам следует убедиться, что рекламные объявления публикуются в соответствии с общепринятыми правилами, или разработать свои собственные стандарты. В конечном счете редакторы должны учитывать все критические замечания, высказываемые в адрес рекламных объявлений, предназначенных для публикации.

### **Приложения**

Приложение – это подборка статей по определенным вопросам или темам, которая публикуется в виде отдельного номера или второй части регулярного номера журнала и обычно финансируется из иных источников, чем его основная часть. Выпуск приложений может преследовать следующие цели: образование, обмен исследовательской информацией, облегчение доступа к определенным

данным и улучшение сотрудничества между научными учреждениями и производителями медицинской продукции. Темы и точки зрения, публикуемые в приложениях, зависят от источника финансирования и могут отражать его пристрастия. Поэтому редакторы должны следовать следующим принципам.

1. Редактор журнала должен нести полную ответственность за содержание приложений. Без его одобрения невозможно назначение любого редактора приложений; кроме того, за редактором сохраняется право отвергать представленные на рассмотрение статьи.

2. Источник финансирования (исследования, конференции и публикации) должен быть четко установлен и указан на видном месте, лучше на каждой странице приложения. По возможности финансирование приложений должно осуществляться не одним спонсором.

3. Рекламная политика в приложениях не должна отличаться от таковой в остальной части журнала.

4. Редакторы должны предоставить читателям возможность отличать обычные редакционные страницы и страницы приложения.

5. Редактирование публикуемых в приложениях материалов финансирующими их организациями не допускается.

6. Редакторы журналов и приложений не должны извлекать личную выгоду из публикации приложений или получать дополнительную оплату от их спонсоров.

7. В повторной статье, публикуемой в приложении, должна иметься четкая ссылка на оригинальную статью. Дублирующих публикаций следует избегать.

### **Роль раздела “Письма в редакцию”**

Все биомедицинские журналы должны иметь раздел, в котором публикуются комментарии, вопросы или критические замечания читателей, касающиеся напечатанных статей, а также ответы авторов. Отсутствие та-

кого раздела лишает читателей возможности выразить свое отношение к статье и сообщить об этом в тот же журнал, где она была опубликована.

### **Конкурирующие рукописи по материалам одного и того же исследования**

Редакторы могут получать рукописи от разных авторов, предлагающих свою интерпретацию одного и того же исследования. Они должны решить, рецензировать ли обе рукописи, представленные в журнал более или менее одновременно различными группами или авторами; им может быть представлена на рассмотрение только одна из них, в то время как вторая будет представлена (или уже была представлена) в другой журнал. Оставив в стороне вопрос о праве собственности на информацию, обсудим, как в этих случаях должен поступать редактор.

Такая ситуация может возникнуть в двух случаях: если кто-то из соавторов не согласен с анализом и интерпретацией результатов этого исследования; если соавторы не пришли к единому мнению о том, какие именно данные нужно публиковать.

Следующие общие наблюдения могут помочь редакторам и другим лицам, сталкивающимся с подобной проблемой.

### **Различия в анализе или интерпретации данных**

Обычно журналы неохотно публикуют разные статьи, написанные членами одной исследовательской группы, которые не сошлись во мнениях относительно анализа и интерпретации полученных данных; необходимо отговаривать авторов от представления таких рукописей.

Если до представления рукописи соавторы не могут разрешить разногласия, касающиеся интерпретации результатов работы, они должны представить одну рукопись, в которой будут отражены разные точки зрения, и обратиться на это внимание редактора с тем, чтобы рецензенты

изучили данную проблему с особой тщательностью.

Одна из важных задач рецензента – оценка анализа и интерпретации полученных данных авторами; он может предложить внести соответствующие изменения в выводы перед опубликованием статьи. Другой вариант: после публикации спорной версии редактор может захотеть рассмотреть письмо в редакцию или вторую рукопись от конкурирующих авторов. Представление нескольких рукописей ставит редакторов перед дилеммой. Публикация таких рукописей для ознакомления с разногласиями соперничающих авторов занимает много места в журнале и сбивает с толку читателей. С другой стороны, если редакторы сознательно публикуют рукопись лишь нескольких членов исследовательской группы, они могут лишиться других законного права на соавторство.

### **Различия в изложении методов исследования и результатов**

Исследователи иногда расходятся во мнениях о том, что было фактически сделано или наблюдалось и какую информацию нужно включить в статью. Не следует ожидать, что рецензент сможет решить эту проблему.

Редактор должен продлить обсуждение нескольких представленных рукописей до тех пор, пока вопрос не будет урегулирован. Более того, если имеются заявления о нечестности и фальсификации, редактор должен передать их на рассмотрение соответствующим уполномоченным лицам.

Описанные выше случаи необходимо отличать от тех, когда независимые, не сотрудничающие авторы представляют отдельные рукописи, основанные на разных методах анализа общедоступных данных. В этих обстоятельствах принятие и опубликование нескольких рукописей может быть оправданно и даже приветствуется, так как различные аналитические подходы могут дополнять друг друга и быть одинаково обоснованными.

## **Уважаемый коллега!**

Приглашаем Вас принять участие в Международной конференции **“Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века”**, которая состоится 6–7 июля 2000 года в Москве в актовом зале корпуса № 2 Российской академии государственной службы (РАГС) при Президенте РФ.

Организаторами конференции являются Министерство здравоохранения РФ, Российская академия медицинских наук (РАМН), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Американское общество по микробиологии (ASM), Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID).

На конференции будут представлены доклады ведущих специалистов в области клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии из России, США, Германии, Швеции.

В рамках конференции будут проведены симпозиумы:

“Классические и молекулярные методы определения резистентности”, “Проблемы антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей”, “Проблемы применения антибиотиков в хирургии”, “Резистентность и выбор антибиотиков для терапии урогенитальных инфекций”, “Диагностика и антибактериальная терапия сепсиса у детей”.

Мы надеемся, что эта Международная конференция будет для Вас интересной и полезной.

С наилучшими пожеланиями

**В. И. Покровский**  
Председатель Оргкомитета

**Л.С. Страчунский**  
Президент МАКМАХ

## **МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МАКМАХ/ASM/ESCMID/APUA „АНТИБИОТИКИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НА ПОРОГЕ XXI ВЕКА“**

Предварительная программа

**6 июля 2000 г.**

### *I УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ*

Сопредседатели: А. Егоров, С. Леви (США), Л. Страчунский

Современное состояние проблемы инфекционной заболеваемости в России  
Место антибиотиков в современной цивилизации

В. Покровский  
С. Леви (США)

### *II УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ*

Сопредседатели: К. Буш (США), Ю. Сазыкин, В. Тец

Механизмы развития резистентности к антимикробным препаратам  
Резистентность возбудителей внебольничных инфекций  
Проблемы резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций

К. Буш (США)  
Л. Страчунский  
С. Сидоренко

*ДНЕВНОЕ ЗАСЕДАНИЕ*

Сопредседатели: *Дж. МакГован* (США), *А. Синопальников*, *А. Фирсов*

Влияние резистентности грамотрицательных возбудителей на терапию госпитальных инфекций  
 Разработка новых антимикробных препаратов: взгляд индустрии  
 Роль фармакокинетических и фармакодинамических исследований в создании новых антибиотиков

Докладчик будет  
 указан позднее  
*Х. Майер* (США)  
*А. Фирсов*

*СИМПОЗИУМЫ**Симпозиум I. Классические и молекулярные методы определения резистентности*

Сопредседатели: *А. Больмстрем* (Швеция), *Р. Джонс* (США), *С. Сидоренко*

*Симпозиум II. Проблемы антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей*

Сопредседатели: *Х. Лоде* (Германия), *А. Чучалин*, *В. Ю* (США)

**7 июля 2000 г.**

*III УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ*

Сопредседатели: *Ю. Дудник*, *М. Зубков*, *Х. Лоде* (Германия)

Опыт внедрения результатов клинических испытаний в практику  
 Бета-лактамы в современной клинике  
 Макролиды: уроки последнего десятилетия  
 Достоинства и недостатки фторхинолонов в современной клинике  
 Место гликопептидов в лечении нозокомиальных инфекций

*Х. Лоде* (Германия)  
*С. Сидоренко*  
*С. Яковлев*  
*Е. Падейская*  
*Ю. Дудник*

*IV УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ*

Сопредседатели: *С. Лернер* (США), *Ю. Лобзин*, *Н. Семина*

Стафилококковые инфекции  
 Стрептококковые инфекции  
 Антибиотикоустойчивый туберкулез: угроза населению России  
 Анаэробные инфекции  
 Разработка и проведение политики применения антибиотиков  
 Дискуссия

*Р. Джонс* (США)  
*Э. Каплан* (США)  
*А. Стрелис*  
*К. Э. Норд* (Швеция)  
*С. Лернер* (США)

*СИМПОЗИУМЫ**Симпозиум III. Проблемы применения антибиотиков в хирургии*

Сопредседатели: *Б. Гельфанд*, *П. Деллингер* (США), *К. Э. Норд* (Швеция)

*Симпозиум IV. Резистентность и выбор антибиотиков для терапии урогенитальных инфекций*

Сопредседатели: *А. Кубанова*, *О. Лоран*, *К. Холмс* (США)

*Симпозиум V. Диагностика и антибактериальная терапия сепсиса у детей*

Сопредседатели: *Н. Володин*, *А. Горелов*, *Г. Самсыгина*

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МАКМАХ/ASM/ESCMID/APUA  
„АНТИБИОТИКИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ  
НА ПОРОГЕ XXI ВЕКА“**

**Правила оформления тезисов**

**Общие положения**

1. Срок представления тезисов – до 1 мая 2000 г.
2. Тезисы присылать по адресу:  
214019, Смоленск, а/я 5. Факс: (0812) 61-1294.  
Эл. почта: iacmac@cliph.keytown.com
3. Вид представления: на бумаге и в электронном виде на диске 3,5 дюйма или (предпочтительно!) по эл. почте (форматы: doc, rtf [редактор Microsoft Word 6.0, Microsoft Word 95, Microsoft Word 97 ])
4. Параметры страницы: А4 21,0×29,7 см (ориентация книжная)
5. Объем: не более одной страницы
6. Поля страницы: все по 2,5 см
7. Шрифт: Times New Roman или Times New Roman Cyr
8. Кегль шрифта: 12 пунктов
9. Межстрочный интервал: полуторный (т. е. через 1,5 интервала)

**Оформление текста тезисов**

1. *Первый абзац*: Фамилия И.О. автора и соавторов
  - а) шрифт: обычный
  - б) буквы: прописные (заглавные)
  - в) абзац: без отступа
  - г) выравнивание текста: по ширине
2. *Второй абзац*: Название учебного или научно-го заведения, в котором работает автор, город, страна
  - а) шрифт: обычный
  - б) абзац: без отступа
  - в) выравнивание текста: по ширине
3. *Третий абзац*: Название работы
  - а) шрифт: полужирный

- б) буквы: прописные
  - в) абзац: без отступа
  - г) выравнивание текста: по ширине
4. *Названия рубрик*: “Цель”, “Методы”, “Результаты”, “Обсуждение”, “Выводы”
    - а) после названия рубрики необходимо ставить двоеточие ( : )
    - б) шрифт: полужирный
    - в) абзац: отступ 6 пунктов
    - г) выравнивание текста: по ширине
  5. *Текст тезисов*
    - а) после названия рубрики предложение начинать с прописной буквы
    - б) шрифт: обычный
    - в) выравнивание текста: по ширине

**Дополнительные требования**

1. Тезисы не должны содержать таблицы и рисунки
2. Латинские названия бактерий, вирусов и других микроорганизмов писать курсивом с прописной буквы. Сокращенное название рода “spp.” – писать прямым шрифтом без курсива
3. В тексте указывать генерические названия препаратов, в скобках курсивом – торговые
4. Десятичные дроби писать только через запятые
5. Для написания греческих букв использовать шрифт Symbol, кегль 12 пунктов
6. Без пробела пишутся: длинное тире между числами (30–40), знак процента (30%), знаки больше и меньше ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), знак “±” ( $10,0 \pm 0,3$ )
7. Сокращение слова “год”: 2000 г., 1997–2000 гг.
8. Название городов писать полностью, например, Санкт-Петербург

**Срок подачи тезисов – до 15 мая 2000 г.**

214019, Россия, Смоленск, а/я 5.  
Тел.: (0812) 61-13-01, 61-13-27.  
Факс (0812) 61-12-94.  
Эл. почта: iacmac@cliph.keytown.com  
<http://www.cliph.keytown.com/iacmac>



**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МАКМАХ/ASM/ESCMID/APUA  
„АНТИБИОТИКИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ  
НА ПОРОГЕ XXI ВЕКА“**

**6–7 июля 2000 года, Москва**

**РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА УЧАСТНИКА**

Фамилия .....

Имя .....

Отчество .....

Ученая степень ..... Ученое звание .....

Место работы .....

Адрес для переписки .....

Телефоны:  
 домашний (код города) .....  
 рабочий (код города) .....

Факс: (код города) .....

Эл. почта .....

Ваши пожелания отметьте, пожалуйста, в квадрате знаком “х”. Форма участия в конференции:

Публикация тезисов\*       Стендовый доклад\*       Присутствие на конференции

Требуется ли Вам гостиница?     Да                                     Нет  
 Тип номера                     1 место в 2-местном номере (7 у.е./сут)  
     1-местный номер (12 у.е./сут)\*\*

Дата заезда .....2000 г.  
 Дата отъезда .....2000 г.  
 Расчетный час в гостинице РАГС – 12.00

Подпись .....

\* Правила оформления прилагаются

\*\* Стоимость бронирования – 25% от стоимости номера в сутки

**Просим заполнить карту и отправить ее до 15 мая 2000 г. по адресу:**

214019, Россия, Смоленск, а/я 5.  
 Тел.: (0812) 61-13-01, 61-13-27.  
 Факс (0812) 61-12-94.  
 Эл. почта: iacmac@cliph.keytown.com  
<http://www.cliph.keytown.com/iacmac>

С 1 марта 2000 г. открылся новый сайт КМАХ

<http://www.microbiology.ru/cmasc>

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас посетить новый сайт журнала **«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»** – <http://www.microbiology.ru/cmasc>. На сайте есть полнотекстовые статьи (форматы HTML и PDF) первых номеров журнала за прошлый и текущий годы. В ближайшее время будет организована система поиска. В дальнейшем все статьи будут размещаться на сайте одновременно с выходом номера в свет.

Главный редактор журнала  
А.И. Синопальников



## **МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

# М

**МАКМАХ** – это ассоциация врачей, ученых, лаборантов, занимающихся вопросами диагностики инфекций и практического применения антимикробных препаратов.

# А

**В МАКМАХ** входят региональные организации и индивидуальные члены во Владивостоке, Волгограде, Екатеринбурге, Иркутске, Краснодаре, Красноярске, Москве, Новокузнецке, Новосибирске, Омске, Рязани, Санкт-Петербурге, Смоленске, Ставрополе, Казани, Томске, Тюмени, Владивостоке и в других регионах.

# К

**МАКМАХ** принята в Международное общество по химиотерапии (ISC), сотрудничает с ВОЗ, Международным союзом за разумное применение антибиотиков (APUA), Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Американским обществом по микробиологии (ASM).

# М

**МАКМАХ** проводит мониторинг за резистентностью к антибиотикам в 20 регионах России (программа RosNet).

# А

**МАКМАХ** выпускает журнал “**Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия**”, методические материалы, проводит учебные курсы и конференции. Мы приглашаем всех, кого интересуют проблемы антимикробной химиотерапии и клинической микробиологии, присоединиться к работе **МАКМАХ**.

# Х

За дополнительной информацией обращайтесь в Правление **МАКМАХ** по адресу: **214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5**  
**Тел.: (0812) 61-13-01, 61-13-27. Факс: (0812) 61-12-94.**  
E-mail: [iacmac@cliph.keytown.com](mailto:iacmac@cliph.keytown.com)  
<http://www.cliph.keytown.com/iacmac>