

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:

ООО «Издательский дом «М-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-2001», 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@antibiotic.ru

Электронная версия журнала
находится в Интернете
на веб-сайтах
<http://www.antibiotic.ru>
<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

- И.С. Тартаковский, А.И. Синопальников – Легионеллез:
роль в инфекционной патологии человека4
- В.А. Петров, А.М. Алюшин, А.Н. Жуков, А.Г. Филиппов,
Е.И. Иоанниди, В.В. Лазоренко, Е.В. Лещинская, А.М. Бутенко,
Э.Б. Белан – Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки
лихорадки Западного Нила в 1999 году в Волгоградской области ... 17
- В.В. Рафальский – Клиническое значение и терапия кандидурии22

Антибиотикорезистентность

- А.В. Дехнич, О.И. Кречикова, Л.И. Туркова,
Л.С. Страчунский – Энтерококковое носительство
и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания
недоношенных новорожденных28
- М. Качерес, К. Э. Норд, А. Веинтрауб – Экологические аспекты
чувствительности к антибиотикам анаэробных бактерий39

Лабораторная диагностика

- Л.И. Ахметова, Е.Ю. Перевалова, С.М. Розанова – Бактерии
рода *Leuconostoc*: клиническое значение, идентификация,
чувствительность к антибиотикам48

Методические рекомендации для клиницистов

- А.И. Синопальников, Л.С.Страчунский – Новые рекомендации
по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией54
- П. Муноз, А. Бурилло, Э. Боуза – Критерии назначения
противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных
Candida spp. в отделениях интенсивной терапии69

Корреспонденция

- С.М. Захаренко – Микроэкология человека – непознанная реальность
(О статье А.Н. Маянского «Дисбактериоз: иллюзии и реальность».
Клин микробиол антимикроб химиотер 2000;2(2):61-5)79
- А.Н. Маянский – Ответ на письмо С.М. Захаренко
«Микроэкология человека – непознанная реальность»81

Информация

- Правила для авторов84
- IV Международная конференция МАКМАХ
«Антимикробная терапия»94

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:

Богомилский 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
Гриневиц В.	Варшава, Польша
Гарау Д.	Барселона, Испания
Дзюблик А.	Киев, Украина
Корнаглия Д.	Верона, Италия
Леви С.	Бостон, США
Лернер С.	Детройт, США
Лоде Х.	Берлин, Германия
Миттермайер Х.	Линц, Австрия
Набер К.	Мюнхен, Германия
Норд К.	Худинге, 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
Rokitecki 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.	Barcelona, Spain
Dzublik A.	Kiev, Ukraine
Cornaglia G.	Verona, Italy
Levy S.	Boston, USA
Lerner S.	Detroit, USA
Lode H.	Berlin, Germany
Mittermayer H.	Linz, Austria
Naber K.	Munich, Germany
Nord K.	Hudingge, Sweden
Rubinstein E.	Tel-Aviv, Israel
Semenov V.	Vitebsk, Byelorussia

Editor of Issue: Ljashenko N.I.

Contents

Diseases and Pathogens

- I.S. Tartakovski, A.I. Sinopalnikov* – Legionellosis:
the Role In Human Infectious Pathologies4
- V.A. Petrov, A.M. Alushin, A.N. Zjukov, A.G. Filippov, E.I. Ioannidi,
V.V. Lazorenko, E.V. Leshinskaja, A.M. Butenko, E.B. Belan* – Clinical and
Epidemiological Characteristics of Outbreak of West Nile Fever
in 1999 in Volgograd Region17
- V.V. Rafalski* – Clinical Significance and Therapy of Candiduria22

Antimicrobial Resistance

- A.V. Dekhnitch, O.I. Kretchikova, L.I. Turkova,
L.S. Stratchounski* – Enterococcal Carriage and Antimicrobial
Resistance in Premature Born Unit28
- M. Caceres, C.E. Nord, A. Weintraub* – Ecological aspects
of antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria39

Laboratory Diagnostics

- L.I. Ahmetova, E.J. Perevalova, S.M. Rozanova* – Genus *Leuconostoc*:
Clinical Significance, Identification, Susceptibility to Antimicrobials48

Guideline for Clinicians

- A.I. Sinopalnikov, L.S. Stratchounski* – New Guidelines
on Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults54
- P. Munoz, A. Burillo, E. Bouza* – Criteria Used When Initiating
Antifungal Therapy Against *Candida* spp. in the Intensive Care Unit69

Correspondence

- S.M. Zakharenko* – Human Micro-Ecology – Unknown Reality
(The article of A.N. Mayanski "Disbacteriosis: Illusion and Reality")
(Clin Microbiol Antimicrob Chemother 2000; 2(2): 61-65)79
- A.N. Mayanski* – Reply on the Letter of S.M. Zakharenko
«Human Micro-Ecology – Unknown Reality»81

Information

- Instructions for Autors84
- IACMAC International Conference
«Resistance to Antimicrobial Agents»94

УДК 616.98:579.84

Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека

И.С. Тартаковский¹, А.И. Синопальников²¹Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия²Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Несмотря на 25-летний период активного изучения различных аспектов легионеллеза, остается еще немало сложных и нерешенных вопросов. В настоящем обзоре представлены таксономия легионелл, их характеристика и особенности биологии. Рассмотрены факторы патогенности, эпидемиология легионеллезной инфекции, своеобразие клинического течения легионеллезной пневмонии (болезни легионеров) и лихорадки Понтиак. Дан критический анализ современных подходов к антимикробной химио-

терапии. Обсуждены вопросы этиологической диагностики легионеллезной инфекции, в том числе экспресс-методы иммуноферментного и иммунохроматографического анализов с определением растворимого антигена *Legionella pneumophila* в моче. Раскрыты особенности профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: легионеллез, болезнь легионеров, эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика

Legionellosis: the Role In Human Infectious Pathologies

I.S. Tartakovski¹, A.I. Sinopalnikov²¹Research Institute of Epidemiology and Microbiology Named Under N.F. Gamaleya, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia²State Institute of Postgraduate Medical Education of Ministry of Defense, Moscow, Russia

In spite of the fact that legionellosis is known as a human infectious disease for more than 25 years there is still quite a few difficulties and open problems. At the present article the following topics are described in detail: taxonomy, general description, biology and pathogenic factors of legionellae, epidemiology and clinical aspects of "Legionnaires'

disease" and "Pontiac fever". Current approaches to the therapy of legionellosis as well as to diagnostic procedures, including express-tests, and prophylaxis are also discussed.

Key words: legionellosis, Legionnaires' disease, epidemiology, diagnosis, chemotherapy, prophylaxis.

Введение

Хотя легионеллез традиционно относят к числу недавно открытых инфекций, прошло уже почти четверть века со времени первой зарегистрирован-

ной эпидемической вспышки этого заболевания в Филадельфии (США). Тогда, летом 1976 г., из 4400 участников конгресса организации "Американский легион" у 221 (5%) развилась тяжелая пневмония. Из них умерли 34 (15,4%). Этиологический агент пневмонии был выделен из легочной ткани умерших и охарактеризован спустя полгода известными американскими риккетсиологами J.E. McDade и C.C. Shepard [1, 2, 3].

Открытие этого нового бактериального агента, очевидно, не имело такого глобального медико-

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников
105229, Москва, Госпитальная пл., 3
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,
кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел./факс (095) 263-5372
Эл. почта: aisynd@online.ru

социального резонанса, как открытие возбудителя ВИЧ-инфекции или новых вирусных заболеваний печени. Частота выявляемых случаев болезни легионеров уступает и другим недавно описанным возбудителям инфекционных болезней, например *Campylobacter* spp. или *Chlamydomphila* (ранее *Chlamydia*) *pneumoniae*.

Тем не менее, как было показано на состоявшейся в сентябре 2000 г. 5-й Международной конференции по легионеллезу (г. Ульм, Германия), значительный интерес к проблеме легионеллеза сохраняется во всем мире. Хотя в целом уровень заболеваемости легионеллезом невелик, спорадические случаи и десятки эпидемических вспышек ежегодно выявляются в различных странах [4]. Типичный пример – крупная эпидемия среди посетителей аукциона цветов в Голландии (1999), во время которой заболели 188 человек, из них 16 (8,5%) умерли [5].

Легионеллез является типичным примером техногенных инфекций, обусловленных активным использованием в промышленности и быту циркулирующих замкнутых водных систем, источников бактериального аэрозоля. Это обстоятельство предопределяет актуальность контроля легионелл в этих системах.

Для микробиологов легионеллез является труднодиагностируемой инфекцией, несмотря на внедрение современных иммунологических и молекулярно-генетических методов. Возможно, что относительно невысокий уровень заболеваемости связан с несовершенством лабораторной диагностики.

Таксономия

Первый штамм легионелл, выделенный от больного во время "филадельфийской" вспышки в 1976 г., был принят за типовой штамм *Legionella pneumophila* в разрабатываемой классификации легионелл как нового бактериального рода.

Ситуация с таксономией легионелл принципиально отличается по сравнению с большинством других недавно открытых возбудителей. Если возбудитель ВИЧ-инфекции относится к хорошо известной группе ретровирусов, возбудитель болезни Лайма – всего лишь новый вид известного рода боррелий, а *Chlamydomphila* (*Chlamydia*) *pneumoniae* выделен в самостоятельный вид после детального изучения семейства *Chlamydiaceae*, то легионеллы образуют самостоятельный род и семейство микроорганизмов.

В названии нового бактериального агента увековечены первые жертвы инфекции – участники конгресса организации "Американский легион" ("American Legion") и обозначена пневмотропность возбудителя – *Legionella pneumophila*.

Род *Legionella* образует генетически родственную таксономическую структуру, а семейство *Legionellaceae* состоит только из одного рода и принадлежит к γ -подтипу протеобактерий.

Общепринятая классификация семейства *Legionellaceae* основана на работах D.J. Brenner et al., использовавших для определения вида легионелл гибридизацию ДНК [6, 7]. Штаммы легионелл относили к одному виду, если уровень гибридизации ДНК между ними при оптимальных условиях превышал 70%. В частности, гомология у штаммов *L. pneumophila* составляет 82–99%. Гомология ДНК между отдельными видами легионелл колеблется от 40 до 70%.

Для идентификации легионелл до уровня вида используются рестрикционный анализ, ДНК-амплификация и секвенирование, анализ жирнокислотного состава клеточной стенки, серологические методы. Биохимические тесты имеют крайне ограниченное значение. Известны более 40 видов легионелл, для 22 из которых доказана их роль в инфекционной патологии человека (табл. 1).

Более 90% случаев болезни ассоциированы с видом *L. pneumophila*. Среди других видов легионелл чаще всего заболевание вызывают, как правило, при нарушениях клеточного иммунитета и/или на коморбидном фоне виды *L. micdadei*, *L. longbeuchae*, *L. dumoffii* и *L. bozemanii*.

Из-за сложного антигенного состава легионелл определение вида с помощью серологических методов исследования весьма затруднительно. В сочетании с другими фенотипическими характеристиками идентификация до вида возможна лишь в референтных лабораториях. В то же время идентификация рода *Legionella* и основного патогенного вида *L. pneumophila* возможна в обычных микробиологических лабораториях.

Серотипирование легионелл основано на взаимодействии с гипериммунной кроличьей сывороткой, содержащей антитела к *липополисахариду* (ЛПС) или О-антигену. Вид *L. pneumophila* включает 16 серогрупп, 9 видов – по 2 серогруппы, остальные виды – по одной. С *L. pneumophila* серогрупп 1, 4 и 6 связывают большую часть случаев легионеллеза. Причем около 80% случаев болезни связаны с серогруппой 1, а 5–10% – с серогруппами 4 и 6 [8, 9].

Характеристика возбудителя

Легионеллы представляют собой грамотрицательную палочку диаметром 0,5–0,7 мкм и длиной 2–5 мкм. В ряде случаев встречаются нитевидные формы длиной до 20–25 мкм. Они не образуют эндоспор, микроцист и капсул, растут в аэробных условиях.

Таблица 1. Таксономия легионелл

Вид	Количество серогрупп	Связь с клиническими случаями
<i>L. adalaidensis</i>		–
<i>L. anisa</i>		+
<i>L. birminghamensis</i>		+
<i>L. bozemanii</i>	2	+
<i>L. brunensis</i>		–
<i>L. cherri</i>		+
<i>L. cincinnatiensis</i>		+
<i>L. donaldsonii</i>		+
<i>L. dumoffii</i>		+
<i>L. erythra</i>	2	–
<i>L. fairfieldensis</i>		+
<i>L. feeleeii</i>	2	+
<i>L. geestiana</i>		+
<i>L. gomanii</i>		+
<i>L. gratiana</i>		–
<i>L. hackeliae</i>	2	+
<i>L. israelensis</i>		+
<i>L. jamestowniensis</i>		–
<i>L. jordani</i>		+
<i>L. lansingensis</i>		+
<i>L. londiniensis</i>	2	–
<i>L. longbeachae</i>	2	+
<i>L. lytica (comb. nov.)</i>		+
<i>L. maceachemii</i>		+
<i>L. micdadei</i>		+
<i>L. moravica</i>		–
<i>L. nautarum</i>		–
<i>L. oakridgensis</i>		+
<i>L. parisiensis</i>		+
<i>L. pneumophila</i>	16	+++
<i>L. quatevrensensis</i>		–
<i>L. quinlivanii</i>	2	–
<i>L. rubrilucens</i>		–
<i>L. sainthelensi</i>	2	+
<i>L. santicrucis</i>		–
<i>L. shakespearei</i>		–
<i>L. spiritensis</i>	2	+
<i>L. steigenwaltii</i>		–
<i>L. tusconensis</i>		+
<i>L. wadsworthii</i>		+
<i>L. waltersii</i>		–
<i>L. worsleiensis</i>		–

Микроорганизм подвижен за счет одного, двух или большего числа жгутиков. Легионеллы не ферментируют углеводы, разжижают желатин, не образуют уреазу, не восстанавливают нитраты. Результаты теста на каталазу положительны, на оксидазу – переменны [9, 10].

Легионеллы не растут на обычных питательных средах (кровяном агаре, агаре MacConkey и др.), что связано с потребностью возбудителя в L-цистеине и в растворимом пирофосфате железа (Fe^{++}). Для выделения используют модификации буферного угольно-дрожжевого агара, содержащего L-цистеин, растворимый пирофосфат железа и α -кетоглутаровую кислоту (среда BCYE α).

Для рутинной диагностики легионеллеза важно то, что выделение из клинического материала грам-

отрицательной каталазоположительной палочки, растущей на среде BCYE α , но не способной к росту на ней без L-цистеина или пирофосфата железа, позволяет предположить присутствие *Legionella* spp.

Все виды легионелл растут во влажной атмосфере при температуре 35°C. Рост некоторых видов стимулирует присутствие 2,5–3% CO₂. Колонии легионелл вырастают при первичном выделении в течение 3–5 сут. Молодые колонии обычно имеют вросший центр, гранулярную или блестящую поверхность. Для идентификации *L. pneumophila* и некоторых других видов, имеющих значение для патологии человека, используют различные фенотипические тесты.

В табл. 2 приведены фенотипические характеристики 6 видов легионелл, чаще других обуславливающих клинически очерченные случаи инфекции. Поскольку значение фенотипических признаков не носит абсолютный характер, для более точной идентификации вида используют серологические методы, анализ ДНК или жирнокислотного состава.

Биология и факторы патогенности легионелл

Легионеллы – факультативные внутриклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах крови. Вследствие ингаляции микробного аэрозоля или аспирации легионеллы попадают в легкие, где и происходит их контакт с альвеолярными макрофагами.

Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань. Многократно повторяемый цикл взаимодействия легионелл с макрофагами легких обуславливает накопление возбудителя в высокой концентрации и развитие острого воспалительного процесса, характерного для классической болезни легионеров [11].

Взаимодействие легионелл с фагоцитирующей клеткой происходит в несколько этапов:

- контакт возбудителя с рецепторами поверхности эукариотической клетки;
- проникновение в фагоцит и включение механизмов, ингибирующих бактерицидное действие фагосомы;
- образование “репликативной вакуоли”;
- внутриклеточное размножение возбудителя, приводящее к гибели фагоцита.

При фагоцитозе легионеллы инициируют ряд сложных процессов, включая ингибицию “кисло-

Таблица 2. Основные фенотипические признаки *Legionella* spp.

Признак	<i>L. pneumophila</i>	<i>L. bozemanii</i>	<i>L. dumoffii</i>	<i>L. micdadei</i>	<i>L. feeleii</i>	<i>L. longbeachae</i>
Рост на ВСУЕα-агаре	+	+	+	+	+	+
Рост на кровяном агаре или на среде ВСУЕα без L-цистеина	–	–	–	–	–	–
Каталаза	+	+	+	+	+	+
Восстановление нитратов	–	–	–	–	–	–
Ферментация углеводов	–	–	–	–	–	–
Гидролиз гиппурата натрия	+	–	–	–	–	–
Аутофлюоресценция	–	+	+	–	–	–
Желатиназная активность	+	+	+	–	–	+
Образование коричневого пигмента на среде, содержащей тирозин	+	+	+	–	+	+
β-Лактамазная активность	+	в	+	–	в	в
Оксидаза	в	в	–	+	в	+

Результаты: «+» – положительный; «–» – отрицательный; «в» – вариабельный.

родного взрыва”, изменение рН среды фагосомы, образование фаголизосомы, нарушение движения клеточных органелл. В результате возбудитель трансформирует фагосому в нишу для собственной репликации [12, 13].

Можно выделить следующие наиболее важные характеристики взаимодействия легионелл с фагоцитом.

А. Фагоцитоз инициируется специфическими лигандами между поверхностью бактерий и соответствующими рецепторами эукариотической клетки.

Б. Проникновение легионелл в макрофаг происходит с помощью двух морфологически различных механизмов. Один из них, характерный также для микобактерий, листерий и иерсиний, так называемый “zipper”-механизм, действует по принципу застежки-молнии, захватывая возбудитель фрагментом цитоплазматической мембраны, затем проникающим внутрь эукариотической клетки с образованием вакуоли. Второй – “coiling”-механизм, заключается в образовании спиралевидного отростка фагоцитирующей клетки, который “обнимает” бактерию, в результате чего возбудитель оказывается в центре большой спирали, а после дезинтеграции последней – в ассоциированной с мембраной вакуоли.

В. Ингибция закисления и слияния фагосомы с лизосомой.

Г. Ингибция кислородозависимой бактерицидной активности фагоцита.

Д. Фагосома, содержащая *L. pneumophila*, последовательно взаимодействует с гладкими везикулами, митохондриями и рибосомами, превращаясь в “репликативную фагосому”, окруженную эндоплазматическим ретикуломом.

Е. Гибель фагоцитирующей клетки в результате размножения легионелл.

В качестве факторов патогенности легионелл, играющих роль на различных этапах взаимодействия с эукариотической клеткой, описан широкий спектр ферментов, цитотоксинов, поверхностных белков (табл. 3) [6, 14].

Из культуральной жидкости *L. pneumophila* выделено 2 низкомолекулярных токсина: цитотоксин с молекулярной массой 1200 Да, влияющий на кислородный метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов, и токсин (3400 Да), летальный для мышей AKR/J и в значительной степени ингибирующий “кислородный взрыв”.

Наиболее изученным секреторным белком легионелл является цитолизин – белок, называемый также Zn-металлопротеазой, или главным секреторным белком, с молекулярной массой 38 000 Да [15]. Белок обладает протеолитической и токсической активностью, нарушает функцию фагоцитоза. Показано значение для вирулентности легионелл и нескольких типов энзиматической активности возбудителя. Фосфолипаза С *L. pneumophila* с молекулярной массой 50 000–54 000 Да гидролизует фосфатидилхолин и ингибирует некоторые функции нейтрофилов, связанные с бактерицидной активностью. Два фермента, выделенные из *L. micdadei*, протеинкиназа (55 000 Да) и кислая фосфатаза (86 000 Да) фосфорилируют субстраты в клетках [16].

Из поверхностных белков легионелл белок *tip* с молекулярной массой 24 000 Да наиболее изучен. Показана его роль в полной экспрессии вирулентности при взаимодействии легионелл с макрофагами, клетками альвеолярного эпителия, простейшими и организмом морских свинок.

Таблица 3. Факторы патогенности легионелл

Наименование	Молекулярная масса, кДа	Характеристика
<i>tir</i> Белок	24	Необходим для проникновения в макрофаги, экспрессии вирулентности при заражении морских свинок
Главный белок внешней мембраны	29	Видоспецифический белок порин, необходим для связывания СЗ рецепторов макрофага, обладает иммуногенной активностью
Цитолизин, или главный секреторный белок	38	Zn-металлопротеаза с цитотоксической и гемолитической активностью
Липополисахарид	Вариабелен	Слабая эндотоксическая активность <i>in vivo</i> , серотипический антиген
Главный белок цитоплазматической мембраны	60–65	Белок теплового шока, родоспецифический антиген
Флагеллин	47	Белковый антиген флагелл
Легиолизин	37	Гемолизин, образующий коричневый пигмент на тирозин-содержащей среде
Главный железосодержащий белок	85–90	Аконтазная активность
Низкомолекулярный токсин	1, 2	Цитотоксин, влияющий на кислородный метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов
Низкомолекулярный летальный токсин	3, 4	Летальный для мышей AKR/J, ингибирует “кислородный взрыв”
Фосфолипаза С	50–54	Гидролиз фосфатидилхолина
Протеинкиназа	55	Катализирует фосфорилирование белков полиморфно-ядерных лейкоцитов
Кислая фосфатаза	86, 150	Дефосфорилирование субстратов эукариотической клетки, ингибция супероксидазной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов

Аналоги *tir* гена и белка легионелл выявлены и у других внутриклеточных паразитов – хламидий, коксииелл, риккетсий. Хотя механизм действия *tir* белка неясен, он, по-видимому, играет ключевую роль в инициации цикла внутриклеточного паразитизма.

Несколько других белков и ЛПС также связаны с вирулентностью легионелл. Главный белок внешней мембраны с молекулярной массой 29 000 Да – порин – тесно ассоциирован с пептидогликаном клеточной стенки. Наиболее вероятная роль этого порина состоит в связывании СЗ-компонента комплекса и соответствующих рецепторов на начальном этапе фагоцитоза легионелл. Этот белок обладает также протективным эффектом при аэрозольном заражении морских свинок – наиболее близкой и естественной экспериментальной модели легионеллезной инфекции [17, 18].

Молекулярно-генетические методы также используются в изучении патогенеза легионеллезной инфекции. Идентификация точечных мутаций и последовательностей соответствующих генов позволяет идентифицировать новые маркеры вирулентности легионелл [12, 19]. К ним относится *tir* ген, участвующий в инициации цикла внутриклеточного паразитизма в макрофагах. Гены *icm* и *mil* также необходимы на различных этапах взаимодействия бактерий с макрофагами. Причем для гена *mil*

показано значение именно для инфекции макрофагов, но не простейших.

В то же время для генов *icm*, *mag*, *dot* и *mil* пока не известны конкретные биологически активные продукты, участвующие в цикле внутриклеточного паразитизма легионелл. Наибольшее внимание в настоящее время уделяется изучению координированной генетической регуляции инвазии легионелл в макрофаги и образования “репликативной вакуоли”, в которой размножается возбудитель [13, 19, 20].

Эпидемиология

В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, паразитируют в водных и почвенных амебах, инфузориях и других простейших. Размножение легионелл активно идет в теплой воде, хотя их выделяют и из холодной воды.

Высокие адаптивные способности легионелл позволяют им успешно колонизировать искусственные водоемы – системы охлаждения, градирни, компрессорные устройства, душевые установки, оборудование для респираторной терапии и др. Условия для выживания легионелл в искусственных сооружениях более благоприятны, чем в естественных, что приводит к накоплению в них возбудителя в высокой концентрации. Легионеллы активно ко-

лонизируют синтетические и резиновые поверхности водопроводного, промышленного, медицинского оборудования, так называемых “биопленок”, в которых легионеллы значительно более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ [1, 2, 10].

Механизм передачи легионеллезной инфекции – аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный, а основной фактор передачи – мелкодисперсный аэрозоль. Практически все крупные эпидемические вспышки и многие спорадические случаи легионеллеза связаны с распространением мелкодисперсного аэрозоля, содержащего легионеллы и генерируемого бытовыми, медицинскими или промышленными водными системами.

Сочетание высокой концентрации легионелл в водной среде с источником мелкодисперсного аэрозоля позволяет возбудителю попасть в респираторные отделы легких, где происходит контакт с альвеолярными макрофагами, в которых вирулентные штаммы активно размножаются. Отсутствие рецепторов, позволяющих легионеллам “закрепиться” в клетках мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, объясняет отсутствие контагиозности при легионеллезе.

При спорадическом легионеллезе и отдельных нозокомиальных вспышках заболевания возможна аспирация воды, контаминированной легионеллами, без образования аэрозоля. Это обусловлено возрастанием восприимчивости к легионеллезу лиц со сниженной иммунологической реактивностью на фоне сопутствующих заболеваний, иммуносупрессивной терапии и др.

При анализе эпидемической заболеваемости показано, что болезнь легионеров (легионеллезная пневмония) развивается у 5–10% лиц, находившихся в зоне действия контаминированного легионеллами аэрозоля. Лихорадка Понтиак (острое респираторное заболевание легионеллезной природы) поражает 80–100% таких лиц.

Спорадический легионеллез выявляют, как правило, у лиц среднего и пожилого возраста на фоне действия таких факторов риска, как курение, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия, первичные и вторичные иммунодефициты. Легионеллы вызывают 2–6% от общего числа пневмоний и до 10–15% так называемых атипичных пневмоний, вызываемых микоплазмами, хламидиями, легионеллами и коксиеллами. У детей легионеллез выявляют редко, обычно на фоне сопутствующих заболеваний.

Болезнь распространена повсеместно, наибольшее количество случаев выявлено в странах Европы и в США. Так, в частности, заболеваемость легионеллезом в США оценивается как 6/100 000 насе-

ления. При этом 0,5–4% всех случаев пневмонии, требующей госпитализации, представлены болезнью легионеров [21]. Случаи легионеллеза выявляют круглогодично, но пик заболеваемости приходится на летние месяцы.

Эпидемические вспышки и спорадические случаи легионеллеза преимущественно выявляют у посетителей и персонала гостиниц, больниц, учреждений, промышленных предприятий. Как уже говорилось, фактором передачи служит водный мелкодисперсный аэрозоль или вода, циркулирующая в водопроводной системе, системах охлаждения централизованных кондиционеров воздуха и других водных объектах.

В последние годы особое значение придается проблеме легионеллеза, возникающего во время путешествий, диагностируемого, как правило, по возвращению из них. Более 30% случаев спорадического легионеллеза, многочисленные эпидемические вспышки в гостиницах, нередко с летальным исходом, послужили основой создания единой международной системы эпидемиологического надзора за случаями легионеллеза, связанного с поездками [22].

Риск возникновения нозокомиального (внутрибольничного) легионеллеза определяется не только возможностью контаминации легионеллами систем водоснабжения, кондиционирования, медицинского оборудования, но и наличием чувствительных к инфекции лиц с нарушениями клеточного иммунитета. В отделениях онкологии или трансплантации органов при контаминации легионеллами водных систем частота легионеллеза в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний составляет 15–20%, а летальность – 30–40%. Помимо *L. pneumophila* внутрибольничную инфекцию нижних дыхательных путей часто вызывает вид *L. micdadei*.

Клиническое течение

Традиционно выделяют две клинические формы легионеллеза – *болезнь легионеров* и *понтиакскую лихорадку* [23, 24].

Безусловно, ведущей клинической формой легионеллезной инфекции является легочная (собственно болезнь легионеров). Она характеризуется четко очерченной симптоматикой воспаления легочной ткани, чаще очагового или очагово-сливного (псевдолобарного).

Инкубационный период составляет обычно 2–10 дней. Однако на фоне иммунологических нарушений он может затянуться до 3 нед и более. В продромальный период отмечаются повышенная утомляемость, анорексия, умеренная головная боль. Одним из ранних симптомов заболевания может быть преходящая диарея, как правило, предше-

ствующая лихорадке. Температура тела остается нормальной или умеренно повышенной.

В дальнейшем резко ухудшается состояние с нарастанием астенизации вплоть до адинамии. Высокая лихорадка достигает фебрильного уровня, сопровождается ознобом, профузной потливостью, нередко интенсивными болями в груди (последние связываются с развитием фибринозного плеврита). Одышка, объясняемая массивностью пневмонической инфильтрации и вовлечением в патологический процесс плевры, появляется уже в первые сутки болезни и прогрессирует при неадекватном лечении.

Одним из грозных осложнений болезни легионеров является острая дыхательная недостаточность, диагностируемая у 20–30% больных и требующая респираторной поддержки. В ряде случаев развиваются инфекционно-токсический шок и острая почечная недостаточность. Часто пальпируется увеличенная плотная печень. Лихорадка, преимущественно ремиттирующего типа, продолжается 12–15 дней. Симптомы поражения верхних дыхательных путей наблюдаются редко. Чаще бывает малопродуктивный кашель, с течением времени приобретающий продуктивный характер с отделением слизисто-гнойной мокроты. Кровохарканье встречается в среднем у 20% больных.

Наряду с респираторными проявлениями присутствует и внелегочная симптоматика, в частности синдром токсической энцефалопатии (головная боль, ориентационные и мнестические нарушения, спутанность сознания). Описаны случаи энцефалита и менингоэнцефалита. Приблизительно с равной частотой встречаются миалгии и полиартралгии.

У 25% больных имеются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, диарея). У части из них абдоминальный синдром может превалировать в картине заболевания, “затмевая” клинику легочного воспаления. В отдельных случаях отмечаются поражения сердца (перикардит, миокардит), почек (гломерулонефрит, абсцесс), гепатоспленомегалия.

Для легионеллезной пневмонии не характерны абсцедирование, развитие пневмоторакса и эмпиемы плевры.

При лабораторном исследовании крови выявляются относительная или абсолютная лимфопения на фоне умеренного лейкоцитоза (впрочем у 20% больных регистрируется выраженный лейкоцитоз – до $20 \times 10^9/\text{л}$ и более), увеличение СОЭ, нередко до 60–80 мм/ч. При биохимическом исследовании крови могут обращать на себя внимание цитолиз, диспротеинемия со снижением содержания альбуминов, гипонатриемия, гипофосфатемия.

При рентгенографии органов грудной полости в 60–70% случаев уже на ранней стадии болезни легионеров визуализируются односторонние пневмонические инфильтраты. В последующие 2–3 сут отмечается прогрессирование инфильтративных изменений с вовлечением в процесс новых сегментов, в том числе и контрлатеральных. Утолщение костальной и междолевой плевры, ограниченный плевральный выпот определяются у каждого второго пациента. Обращает внимание длительное разрешение легочных и плевральных изменений (до 11 нед и более), значительно “отстающее” от сроков клинического выздоровления.

Летальность при болезни легионеров колеблется от 8 до 39% и более. При этом у больных с иммунологическими нарушениями, обусловленными приемом цитостатиков и/или системных глюкокортикоидов, она может достигать 80%.

Вторая форма болезни, обусловленная легионеллезной инфекцией, описана в 1968 г. в период вспышки непневмонического гриппоподобного заболевания среди служащих и посетителей департамента здоровья в Понтиаке (США). Этот ОРЗ-подобный синдром, названный впоследствии понтиакской лихорадкой, представлен следующей симптоматикой: 1–2-дневное повышение температуры тела, сухой кашель, катаральные явления в носоглотке, головные и мышечные боли.

Инкубационный период этой формы легионеллеза составляет 4–60 ч (обычно 36–48 ч). В отличие от пневмонической формы легионеллеза (болезни легионеров) диарея при понтиакской лихорадке регистрируется редко. Заболевание протекает, как правило, в нетяжелой форме и разрешается самостоятельно в короткие сроки (2–7 дней). Летальные исходы при этой форме легионеллеза не зарегистрированы.

Эпидемические вспышки понтиакской лихорадки нередко несут за собой так называемый *пневмонический шлейф* (скорее всего обусловленный суперинфекцией распространенными бактериальными возбудителями, колонизирующими верхние дыхательные пути) – до 10% случаев.

Носительство и персистенция легионелл в организме человека не описаны.

Лечение

Рассмотрению вопросов антибактериальной терапии легионеллеза следует, очевидно, предпослать указание на следующие особенности инфекции.

Первая из них и, очевидно, наиболее важная – внутриклеточное размножение бактерий и их локализация в “непереваривающей” фагосоме. Данное свойство предохраняет легионеллы от

воздействия антибиотиков, накапливающихся экстрацеллюлярно, то есть в интерстициальной жидкости.

В т о р а я состоит в том, что эрадикация легионел не может быть достигнута одними лишь клетками неспецифической противoinфекционной защиты (полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги), независимо от того активны они или нет. Это свойство объясняет тот факт, что у части больных с иммунологическими нарушениями отмечается рецидив легионеллезной инфекции тотчас после прекращения антибактериальной терапии [25].

Необходимо отметить, что контролируемые проспективные исследования по оценке эффективности различных подходов к антибактериальной терапии легионеллеза пока не проводились. В действительности ретроспективный анализ печально знаменитой “филадельфийской” вспышки, во время которой заболел 221 человек, из которых 34 умерли (летальность – 15,4%), продолжает оставаться основным источником информации о лечении болезни легионеров. В этом смысле показательна сравнительная летальность больных, получавших различную антибактериальную терапию в период “филадельфийской” вспышки (табл. 4).

Очевидно, что подобное сравнение не вполне корректно, поскольку пациенты не были сопоставимы по тяжести течения болезни. Так, получавшие комбинированное лечение цефалоспоринами и

аминогликозидами, могли иметь более тяжелое течение болезни легионеров, чем те, кто получал эритромицин или тетрациклин.

Впрочем, результаты последующих ретроспективных исследований подтвердили справедливость первоначально сложившегося мнения о клиническом превосходстве эритромицина над другими антибиотиками. Так, в частности, летальность больных, получавших эритромицин, в 2–4 раза оказывалась меньше, чем больных, получавших другую антимикробную химиотерапию (табл. 5).

Не будет преувеличением сказать, что едва ли не все классы антибиотиков использовались в лечении болезни легионеров. В отношении каждого из направлений антимикробной химиотерапии сообщалось как об удачах, так и неудачах. И тем не менее в лечении легионеллеза, как и любой другой внутриклеточной инфекции, приоритет остается за антибиотиками, обладающими способностью к внутриклеточной пенетрации и аккумуляции, – макролидами, рифампицином, тетрациклинами, фторхинолонами.

Подходы к антимикробной химиотерапии болезни легионеров представлены в табл. 6.

При относительно нетяжелом течении заболевания традиционно назначается эритромицин. Его комбинация с рифампицином – принятый стандарт лечения более тяжело протекающих случаев инфекции. В экспериментальных условиях добавление к эритромицину рифампицина уменьшало степень легочного повреждения, но не влияло на выживаемость подопытных животных в сравнении с монотерапией эритромицином.

Предполагается, что рифампицин по терапевтической эффективности может быть сравним с комбинированным лечением. Однако риск развития резистентности к нему в процессе монотерапии оправдывает совместное назначение двух антибиотиков.

Так называемые “респираторные” фторхинолоны, то есть с повышенной активностью в отношении пневмотропных микроорганизмов – пневмококков, микоплазм, легионелл и хламидий, могут представлять собой приемлемую, если не более эффективную

Таблица 4. Летальность и характер антибактериальной терапии в период “филадельфийской” вспышки болезни легионеров (1976)*, %

Препараты антибактериальной терапии	Летальность
Эритромицин	11
Тетрациклин	10
Хлорамфеникол	15
Пенициллины	20
Цефалоспорины/аминогликозиды	40

* D.W. Fraser et al., 1977 [33].

Таблица 5. Сравнительная летальность при болезни легионеров в зависимости от приема эритромицина*, %

Тип вспышки (число больных)	Да	Нет
Внебольничная (203)	10	25
Нозокомиальная (34):		
у больных с иммунологическими нарушениями	37	83
у иммунокомпетентных больных	0	20
Смешанная (63)	4	16

* P.H. Edelstein, 1996 [21].

Таблица 6. Подходы к антибактериальной терапии болезни легионеров*

Антибиотик	Дозы
Терапия выбора	
Эритромицин (\pm рифампицин**)	Внутривенно 500 мг – 1,0 г каждые 6 ч Внутрь 500 мг каждые 6 ч
Альтернативная терапия	
Азитромицин	Внутрь 500 мг каждые 24 ч в первый день, далее – 250 мг каждые 24 ч следующие 4 дня
Кларитромицин	Внутрь 250 мг каждые 12 ч
Ципрофлоксацин	Внутривенно 400 мг каждые 12 ч Внутрь 500 мг каждые 12 ч
Офлоксацин	Внутривенно или внутрь 400 мг каждые 12 ч
Доксициклин (\pm рифампицин**)	Внутривенно 200 мг каждые 12 ч (первые 2 дозы), затем 200 мг каждые 24 ч Внутрь 200 мг (первая доза), затем 100 мг каждые 12 ч или 200 мг каждые 24 ч
Ко-тримоксазол (\pm рифампицин**)	Внутривенно или внутрь из расчета 5 мг триметоприма/кг каждые 8 ч

* Р.Н. Edelstein, 1993, 1998 [24, 27], J.G. Bartlett et al., 2000 [34].

**Рифампицин назначается только в комбинации: внутривенно или внутрь в дозе 600 мг каждые 12 ч.

альтернативу комбинированному применению эритромицина и рифампицина. Предпочтительное использование (особенно в лечении тяжелых случаев болезни) фторхинолонов, а также таких новых макролидов, как азитромицин и кларитромицин, объясняется их превосходством над эритромицином в экспериментальных условиях, а также худшей переносимостью последнего [26, 27, 28].

Продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 2–3 нед (исключение представляет азитромицин) ввиду реального риска рецидива болезни легионеров при менее продолжительном лечении.

Этиологическая диагностика

Существуют *пять* основных методических подходов, используемых в диагностике легионеллеза [8, 22, 25, 29]:

- 1) выделение культуры возбудителя – “золотой стандарт”;
- 2) определение уровня антител;
- 3) определение растворимого антигена легионелл в моче;
- 4) выявление возбудителя в клиническом материале с помощью метода иммунофлюоресценции;
- 5) выявление возбудителя с помощью ДНК-зондов или *полимеразной цепной реакции* (ПЦР).

О значении различных методических подходов свидетельствуют данные о чувствительности и специфичности методов (табл. 7) и рекомендации по диагностике легионеллеза Всемирной организации здравоохранения [30].

В случае острой инфекции нижних дыхательных путей (клинически и рентгенологически под-

твержденной пневмонией) **диагноз легионеллеза считается установленным:**

- а) при выделении легионелл из отделяемого респираторного тракта, легочной ткани или из крови;
- б) при 4-кратном или более нарастании уровня специфических антител к *L. pneumophila* серогруппы 1 в реакции непрямой иммунофлюоресценции или микроагглютинации;
- в) при определении специфического растворимого антигена легионелл в моче с помощью иммуноферментного анализа.

Диагноз считается предположительно установленным:

- а) при 4-кратном или более нарастании (через 4–6 нед) уровня специфических антител к другим серогруппам *L. pneumophila* или другим видам легионелл в реакции непрямой иммунофлюоресценции или микроагглютинации;
- б) при обнаружении высокого титра антител в одиночной сыворотке (≥ 256) к *L. pneumophila* серогруппы 1, другим серогруппам *L. pneumophila* и видам легионелл;
- в) при выявлении легионелл в отделяемом респираторного тракта или в легочной ткани с помощью прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к видоспецифическому антигену *L. pneumophila*.

Для выделения легионелл используют клинический материал, взятый при бронхоскопии, плевральный экссудат, биоптаты или материал аутопсии (легкое), мокроту [25, 31]. Для выделения и культивирования легионелл используют буферный угольно-дрожжевой агар с α -кетоглутаровой кислотой (среда ВСУЕ α).

Таблица 7. Сравнительная характеристика различных методов диагностики инфекции *Legionella pneumophila*, %*

Метод	Чувствительность	Специфичность
Выделение культуры:		
из мокроты или отделяемого респираторного тракта	80–90	100
из биоптата легкого	90–99	100
из крови	10–30	100
Выявление растворимого антигена в моче	90–99	99–100
Выявление специфических антител в крови:		
в парных сыворотках	75	95–99
в одиночной сыворотке	Не известна	50–70
Выявление возбудителя иммунофлюоресцентным методом с помощью антител:		
в мокроте или отделяемом респираторного тракта	25–75	95–99
в биоптате легкого	80–90	99
Выявление возбудителя в отделяемом респираторного тракта с помощью ДНК-зонда	50–70	95–99
Выявление возбудителя в отделяемом респираторного тракта с помощью полимерной цепной реакции	85	99

* P. Edelstein, 1994 [8], T. Harrison et al., 1998 [31].

Состав среды BCYEα: дрожжевой экстракт – 10 г, активированный уголь – 2 г, L-цистеин – 0,4 г, пиродифосфат железа растворимый – 0,25 г, ACES буфер – 10 г, агар – 15 г, α-кетоглутаровая кислота – 0,25 г, 980 мл дистиллированной воды.

Все компоненты среды, кроме L-цистеина и пиродифосфата железа, добавляют к 980 мл дистиллированной воды, растворяют и доводят pH до 6,9 с помощью 1N KOH. Среду автоклавируют 15 мин при температуре 121°C, затем охлаждают до 50°C в водяной бане и добавляют свежеприготовленные растворы L-цистеина (0,4 г в 10 мл дистиллированной воды) и пиродифосфата железа (0,25 г в 10 мл дистиллированной воды), профильтрованные через мембранный фильтр (0,45 мкм).

Среду быстро разливают на чашки, слегка взбалтывая флакон для равномерного распределения активированного угля. Разлитая среда хранится в пластиковых или металлических контейнерах в холодильнике не более 2 нед. Чашки инкубируют при температуре 35°C в атмосфере 2,5% CO₂ и влажности около 65% не менее 14 сут.

Рост колоний *Legionella* spp. при посеве клинического материала наблюдается не ранее чем через 3–5 сут. Максимальное количество видимых колоний вырастает на 8–10-е сутки. При подозрении на рост *Legionella* spp. колонии пересевают на ту же среду и на агар, не поддерживающий рост возбудителя, – контрольную среду.

В качестве контрольной среды обычно используют кровяной агар без L-цистеина или триптиказосоевый агар. Рост во втором пассаже на угольно-дрожжевом агаре при отсутствии роста на кон-

трольной среде обычно достаточен для подтверждения выделения культуры рода *Legionella* spp.

Если культура растет на контрольной среде, то это не *Legionella* spp.

Клинический материал часто оказывается контаминированным микрофлорой, быстрый рост которой при высеве на питательные среды не позволяет выделить культуру легионелл. Для ингибирования роста посторонней микрофлоры в среду добавляют 4 мкг/мл цефамандола, 80 ЕД/мл полимиксина В и 8 мкг/мл анизомидина. Цефамандол можно заменить ванкомицином (0,5 мкг/мл). Следует отметить, что цефамандол в отличие от ванкомицина подавляет рост некоторых видов легионелл, не продуцирующих β-лактамазы, включая и *L. micdadei*.

Существуют также 2 других метода подавления роста посторонней микрофлоры в клиническом материале при его исследовании на легионеллез. Прогревание в водяной бане в течение 30 мин при температуре 50°C или 5-минутная экспозиция HCl – KCl буфером (pH 2,2) используется для выделения легионелл из сильно контаминированных образцов.

Для выделения и культивирования легионелл используют также коммерческие среды.

Поскольку морфология легионелл типична для грамотрицательных бактерий, а методы окраски не являются специфичными, то окраска по Граму или Романовскому–Гимзе малоинформативна.

Для идентификации выросших колоний легионелл используют фенотипические маркеры (табл. 2), реакцию иммунофлюоресценции или латекс-агглютинации с помощью коммерческих набо-

ров. В последние годы для быстрой идентификации колоний легионелл хорошо зарекомендовал себя набор для латекс-агглютинации "Dry Spot" производства фирмы "Oxoid" (Англия). Фирма выпускает 3 варианта набора, позволяющих выявлять колонии *L. pneumophila* серогруппы 1, *L. pneumophila* серогрупп 2–14, других видов легионелл, что вполне достаточно для практической лабораторной диагностики легионеллеза.

Наиболее распространенный и доступный практическим лабораториям метод лабораторной диагностики – выявление специфических антител в сыворотке крови больных методом непрямой иммунофлюоресценции. Однако в данном случае диагностика является ретроспективной. Сыворотку крови больных с подозрением на легионеллез берут в первые дни и не ранее чем на 14–21-й день болезни.

Положительным тест считается при 4-кратном и более нарастании титра антител в сыворотке крови реконвалесцентов по сравнению с титром сыворотки, взятой в острый период заболевания. В случаях, когда проанализировать динамику титров не представляется возможным, диагноз ставится по уровню специфических антител ($\geq 1:28$) в одиночной сыворотке крови (предварительный диагноз).

При постановке реакции в качестве контроля обязательно используют положительную (титр не менее 1:256) и отрицательную (титр 1:16) сыворотки крови человека. Качество антигена может быть проверено в реакции непрямой иммунофлюоресценции с разведениями сыворотки крови кролика, иммунизированного антигеном *L. pneumophila*.

Несмотря на субоптимальные специфичность и чувствительность, ретроспективный характер диагностики, серологические методы, прежде всего метод непрямой иммунофлюоресценции, остаются наиболее распространенными и доступными для практических лабораторий.

Метод прямой иммунофлюоресценции – экспресс-метод, позволяющий обнаружить возбудитель в клиническом материале (материал, взятый при бронхоскопии и биопсии, плевральный экссудат) в острый период заболевания. Для диагностики используют легионеллезные диагностические тест-системы "Genetic System Corp." (США), "Viramed" (Германия), ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

К сожалению, применение данного метода связано с необходимостью проведения инвазивных манипуляций для сбора материала, так как в мокроте возбудитель легионеллеза выделяют редко. Кроме того, моноклональные антитела к видоспецифическому антигену *L. pneumophila* дороги, а тест-систе-

мы на основе поликлональных антител могут давать перекрестные реакции с *Pseudomonas* spp., *Flavobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. [8].

В последние годы для экспресс-диагностики легионеллеза стали использовать иммуноферментный метод, позволяющий выявить растворимый антиген легионелл в моче в первую неделю заболевания – тест-системы фирм "Binax" (США) и "Biotest" (Германия) [31, 32]. Международные испытания, проводившиеся в 1998–1999 гг. под эгидой Европейской рабочей группы по контролю легионеллезной инфекции, в которых участвовали 14 лабораторий, показали высокую чувствительность и специфичность этого метода в обнаружении *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче.

Образцы мочи собирают в стандартные стерильные контейнеры и хранят при комнатной температуре не более суток. В холодильнике при температуре 4°C образцы хранят не более 2 нед. Чувствительность и специфичность метода несколько ниже для определения антигена других серогрупп *L. pneumophila*. Для других видов легионелл методика не отработана.

Фирмой "Binax" (США) недавно разработан иммунохроматографический быстрый метод выявления легионеллезного антигена в моче ("Now Legionella"). Предварительные данные свидетельствуют, что метод практически не уступает по чувствительности и специфичности иммуноферментному методу и не требует специального оборудования. С учетом того, что данная фирма уже выпускает или заканчивает апробацию аналогичных тест-систем для выявления в моче антигена *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. pneumoniae*, ускоренный иммунохроматографический метод представляется весьма перспективным для этиологической диагностики пневмоний.

Однако стоимость данного теста, весьма просто в постановке, не ниже, чем иммуноферментного анализа. Высокая же стоимость иммуноферментных тест-систем для диагностики легионеллеза остается существенным тормозом их более широкого применения в лабораторной диагностике.

Для выявления легионелл используется и ПЦР. При этом обычно используют праймеры фрагмента *tip* гена или 16S рРНК *L. pneumophila* (ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, "Perkin Elmer", США). Метод достаточно специфичен для *L. pneumophila*, хотя в ряде работ указывают на возможность перекрестных реакций с бактериями рода *Pseudomonas*. Поэтому в настоящее время ПЦР для диагностики легионеллеза можно рекомендовать как дополнительный, а не альтернативный тест ранее перечисленным методам [22, 25, 29].

Профилактика

Профилактические мероприятия включают:

1) грамотную инженерно-техническую эксплуатацию водных систем, представляющих потенциальную опасность возникновения эпидемических вспышек легионеллеза (системы центрального кондиционирования воздуха гостиниц, больниц, учреждений и промышленных предприятий, системы горячего водоснабжения лечебных учреждений, гостиниц, лабораторное и медицинское оборудование для респираторной терапии, оборудование для бальнеологических процедур, душевые установки, вихревые ванны, природные термальные источники);

2) периодическую механическую очистку водных систем, представляющих потенциальную опасность;

3) подъем температуры воды эксплуатируемых объектов выше 60°C;

4) минимизацию резких переходов температуры и давления в водных системах;

5) обеззараживание воды с помощью гипохлорита кальция в концентрации 3,3 мг свободного хлора на 1 л.

В последние годы на смену хлорированию и термообработке, негативно влияющих на эксплуатационные характеристики водных систем и приборов, активно внедряются в практику дезинфектанты, не содержащие хлора, а также ультрафиолетовое облучение или приспособления, обогащающие воду ионами серебра и меди.

Заключение

Можно констатировать, что, несмотря на 25-летний период активного изучения проблемы легионеллеза, остается еще много сложных и нерешенных вопросов.

Таксономия легионелл, основанная на степени гибридизации ДНК, крайне неудобна для практических целей. Для микробиологов, эпидемиологов, гигиенистов и инфекционистов практическое значение имеет лишь вид *L. pneumophila*, в значительно меньшей степени – 4–5 других видов. Остальные виды, которых насчитывается более 35, представляют интерес только для специалистов в области геносистематики.

Литература

1. Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров. Легионеллез. М.: Медицина; 1984.
2. Тартаковский И.С. Болезнь легионеров. Легионеллез – прошлое, настоящее, будущее. Медицина для всех 2000; 2: 23-5.

Существование более 40 видов легионелл значительно затрудняет идентификацию выделенных культур легионеллоподобных микроорганизмов. Поэтому большинство существующих тестов предназначено для быстрого выявления 3 вариантов культур легионелл, малосвязанных с таксономией, но имеющих реальное практическое значение:

- 1) *L. pneumophila* серогруппы 1;
- 2) *L. pneumophila* серогрупп 2–16;
- 3) другие виды легионелл.

В эпидемиологии остаются неясными факторы, обуславливающие возникновение массовых эпидемий легионеллеза, родственных “филадельфийской” вспышке 1976 г. или эпидемии в Голландии в 1999 г. И хотя эти две памятные даты в истории изучения болезни разделяют 23 года и многое стало известно об экологии легионелл, путях передачи инфекции, восприимчивости человеческой популяции к легионеллезу, остается непонятным, почему в сходных условиях (высокая концентрация легионелл в водных системах, наличие источника аэрозоля) в одних случаях возникают массовые эпидемии, в других – отдельные спорадические или групповые случаи, а в третьих – заболевание вообще не развивается?

Гигиенический аспект проблемы легионеллеза связан с отсутствием реальной возможности полной элиминации легионелл из водных систем. Большинство методов дезинфекции водных систем направлены на предотвращение превышения пороговой концентрации легионелл (10^4 КОЕ/л), за которой становится реальным распространение легионеллезной инфекции.

Значительный прогресс в лабораторной диагностике легионеллеза достигнут в результате внедрения в практику метода выявления растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче иммуноферментным и иммунохроматографическим методами, не уступающими по чувствительности и специфичности культуральному. С разработкой аналогичных тест-систем для других видов легионелл и снижением стоимости экспресс-методов диагностики станет более доступной для практических лабораторий.

3. McDade J.E. Legionnaires disease 25 years later – lessons learned. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 3.
4. Plauffe J.F. Diagnosis and treatment of legionellosis. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm:

- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 15-6.
5. Den Boer J.W., Yzerman E.P.F., Schellekens J., Lettinga K.D. A large outbreak of Legionnaires' Disease at a Dutch flower show. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 22.
 6. Barbarel J.M., Brelman R.F., Dufour A.P., editors. Legionella. Current status and emerging perspectives. Washington: ASM-press; 1992.
 7. Brenner D.J., Steigerwalt A.G., Gorman G.W., et al. Ten new species of Legionella. Int J Syst Bacteriol 1985; 35:50-9.
 8. Edelstein P.H., Meyer R.D. Legionella pneumonias. In: Pennington I.E., editor. Respiratory infections: diagnosis and management. New York: Raven Press; 1994. p. 455-84.
 9. Harrison T.G., Taylor A.G., editors. A laboratory manual for Legionella. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 1988.
 10. Epidemiology, Prevention and control of Legionellosis. Memorandum from a Who meeting. Bull of the Who 1990; 68:155-64.
 11. Тартаковский И.С., Белый Ю.Ф., Прозоровский С.В. Механизмы внутрифагоцитарного паразитизма легионелл и других бактерий. Журн микробиол 1989; 12:93-100.
 12. Belyi Yu. Intracellular parasitism and molecular determinants of Legionella virulence. Intern Microbiol 1999; 2:145-54.
 13. Swanson M.S., Sturgill-Koszycki S., Hammer B.K., et al. Legionella pneumophila replication vacuole biogenesis, a consequence of growth phase regulated virulence. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 4-5.
 14. Heaner K., Brand B., Steinert M., et al. Function and expression of Legionella pneumophila surface factors. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p. 5-6.
 15. Белый Ю.Ф., Тартаковский И.С., Вертиев Ю.В., Езепчук Ю.В., Прозоровский С.В. Характеристика цитоплазматической Legionella pneumophila. Журн микробиол 1988; 2:4-7.
 16. Белый Ю.Ф., Вертиев Ю.В., Тартаковский И.С. Расщепление акцептарных белков протеинокиназной системы эукариотических клеток цитоплазматическим легионелл. Журн микробиол 1991; 8:27-30.
 17. Тартаковский И.С., Зубашев И.К., Пронин А.В. и др. Иммунологические свойства главного белка внешней мембраны легионелл. Журн микробиол 1990; 6:88-92.
 18. Belyi Y.F., Petrosov V.V., Mesheryakova I.S., Tartakovskii I.S. Lire Tularemia vaccine confers protection against lethal. Legionella and Listeria infections in experimental animals. FEMS Immunol Med Microbiol 1996; 13:211-3.
 19. Abu Kwaik Y. Molecular bases of invasion of mammalian and protozoan cells on Legionella pneumophila. Proceedings of the 5th International Conference on Legionella; 2000 Sep 26-29; Ulm, Germany. Ulm: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; 2000. p.10.
 20. Маракуша Т.И., Темешникова Н.Д., Тартаковский И.С. Получение, биологическая характеристика мутантов L. pneumophila, устойчивых к некоторым аминогликозидным антибиотикам и их протективные свойства. Антибиотики и химиотер 1997; 10:33-8.
 21. Edelstein P.H. Management of Legionellosis. In: Pechere J.-C., editor. Intracellular bacterial infections. Worthing: CMP; 1996. p. 79-86.
 22. Berdal B.P., editor. Legionella infections and atypical pneumonias. Proceedings of the 11th Meeting of the European Working Group on Legionella infections; 1996 June 2-4; Oslo, Norway. Oslo: The Norwegian Defence Microbiological Laboratory; 1996.
 23. Bartlett C.L.R., Macrae A.D., Macfarlane J.T. Clinical aspects and diagnosis of Legionella infection. In: Legionella infections. London: Edward Arnold; 1986. p. 37-55.
 24. Edelstein P.H. Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 1993;16:741-9.
 25. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В., Тартаковский И.С. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. М: Медицина; 1995.
 26. Edelstein P.H. Antimicrobial therapy for Legionnaires' disease: a review. Clin Infect Dis 1995; 21 Suppl 3: 5265-76.
 27. Edelstein P.H. Antimicrobial therapy for Legionnaires' disease: time for a change. Ann Intern Med 1998; 129: 328-9.
 28. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154: 2417-22.
 29. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(1): 60-8.
 30. WHO Recommended Surveillance Standards, 1999.
 31. Harrison T., Uldum S., Alexien-Daniel S. A Multicenter Evaluation of the biotest Legionella urinary antigen Eia. Clin Microb Infect 1998; 4: 359-65.
 32. Pasculle W. Update on Legionella. Clin Microbiol Newsletter 2000; 22: 97-101.
 33. Fraser D.W., Tsai T.R., Owenstein W., et al. Legionnaires' disease: Description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977; 297:1189-97.
 34. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.

УДК [616.98:578.833.28]-036.22(470.45)

Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки лихорадки Западного Нила в 1999 году в Волгоградской области

В.А. Петров, А.М. Алюшин, А.Н. Жуков, А.Г. Филиппов, Е.И. Иоанниди, В.В. Лазоренко, Е.В. Лещинская, А.М. Бутенко, Э.Б. Белан

Волгоградская государственная медицинская академия,
Комитет по здравоохранению Администрации Волгоградской области, Россия

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – инфекционное заболевание, причиной которого является заражение вирусом Западного Нила, происходящее при укусе инфицированными комарами. Данный вирус является одним из самых распространенных представителей флавивирусов и встречается преимущественно в Африке, Южной Европе и Азии. Однако в последние годы спорадические случаи и вспышки ЛЗН стали все

чаще отмечаться в регионах умеренного климатического пояса. В частности, в 1999 г. в Волгограде и Волгоградской области была зарегистрирована крупная вспышка данной инфекции, подробно описанная в статье.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, вирус Западного Нила, флавивирусы, арбовирусы.

Clinical and Epidemiological Characteristics of Outbreak of West Nile Fever in 1999 in Volgograd Region

V.A. Petrov, A.M. Alushin, A.N. Zjukov, A.G. Filippov, E.I. Ioannidi, V.V. Lazorenko, E.V. Leshinskaja, A.M. Butenko, E.B. Belan

Volgograd State Medical Academy, Public Health Committee of Volgograd Regional Administration, Russia

West Nile fever is an infectious disease caused by West Nile virus, a flavivirus commonly found in Africa, South Europe and Asia. People get it by the bite of a mosquito that is infected with West Nile virus. Several sporadic cases and outbreaks of West Nile fever have been observed recently in the

regions of temperate climate. The latest large outbreak of this disease occurred in Volgograd and Volgograd region in 1999 is described in this article.

Key words: West Nile fever, West Nile virus, flaviviruses, arboviruses.

Введение

Вирус Западного Нила – возбудитель *лихорадки Западного Нила* (ЛЗН) – один из представителей рода *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*, получивших

наибольшее распространение в странах Африки, Западной Азии и Ближнего Востока. Впервые он был выделен в 1937 г. от лихорадящей женщины в районе Западного Нила (Уганда), в связи с чем и получил свое название [1]. В начале 1950 г. вирус был изолирован от пациентов, птиц и комаров в Египте.

Позднее стало очевидным, что вирус Западного Нила является, вероятно, самым распространенным представителем флавивирусов. Он вызывал спорадические случаи и вспышки заболеваний у человека и животных в Европе (в Западном Среди-

Контактный адрес:

В.А. Петров
400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 54, больница № 21.
Кафедра детских инфекций
Тел.: (8442)-34-69-00
Факс: (8442)-34-92-18

земноморье и южных областях России – в 1962–1964 гг., в Белоруссии и на Украине – в 1970–1980 гг., в Румынии – в 1996–1997 гг., в Чехословакии – в 1997 г. и в Италии – в 1998 г.) [2]. В 1999 г. появились первые сообщения об обнаружении вируса на территории США [3].

Основными переносчиками вируса Западного Нила являются комары, питающиеся кровью зараженных птиц. Несмотря на то что вирус был обнаружен у 43 видов комаров, чаще всего он встречается у комаров рода *Culex* [2].

Основные хозяева вируса – дикie птицы, у которых наблюдается продолжительная и выраженная вирусемия, достаточная для заражения комаров. В тканях и органах зараженных уток и голубей вирус сохраняется в течение 20–100 дней. Мигрирующие птицы, по-видимому, являются переносчиками возбудителя заболевания в умеренные климатические зоны Евразии во время весенних перелетов. Значительно реже вирус Западного Нила обнаруживался у млекопитающих (включая мышей, хомяков, верблюдов, крупный рогатый скот, лошадей, собак и человека). Однако в отличие от птиц млекопитающие обычно не участвуют в цикле передачи вируса в экосистеме [2].

Для вируса Западного Нила характерны два основных типа циркуляции:

– *сельский цикл* (дикие птицы, обитающие на заболоченных территориях, и орнитофильные комары);

– *городской цикл* (синантропные, экологически связанные с человеком, виды птиц и комары, питающиеся кровью птиц и человека, преимущественно *Culex pipiens / molestus*).

Комары приобретают вирус в основном от зараженных птиц. После инкубационного периода (10–14 дней) вирус Западного Нила может передаваться человеку и другим животным во время укусов зараженными комарами, поскольку возбудитель сохраняется в их слюнных железах.

Размножение вируса в организме человека приводит к развитию (после 3–6-дневного инкубационного периода) клинических симптомов ЛЗН. Чаще всего она протекает как гриппоподобная инфекция, сопровождающаяся лихорадкой (от умеренной до высокой), в течение 3–5 дней, головной болью (чаще фронтальной), миалгией, артралгией, слабостью, иногда явлениями конъюнктивита, макулопапулярной или розеолезной сыпью (примерно в половине случаев), лимфаденопатией, анорексией, тошнотой, болями в животе, диареей и респираторной симптоматикой. Сравнительно редко (менее 15%) развивается острый асептический менингит или менингоэнцефалит.

Из лабораторных данных можно отметить незначительное увеличение СОЭ и небольшой лейкоцитоз. У пациентов с поражением центральной нервной системы при люмбальной пункции спинномозговая жидкость прозрачная, с незначительным плеоцитозом и повышенным содержанием белка.

При наличии лихорадки из крови вирус может быть выделен до 10-го дня заболевания у пациентов с нормальной иммунной системой. У лиц с иммуносупрессией вирусемия может длиться до 4 нед.

Для ЛЗН характерно полное выздоровление, без длительных или постоянных остаточных явлений. Летальные случаи наблюдаются преимущественно у пациентов старше 50 лет.

Возникновение спорадических случаев и вспышек ЛЗН в Европе и США, то есть в регионах, для которых ранее данная инфекция была нехарактерна, связывают с определенными природными факторами (интенсивными дождями с последующими наводнениями, более высокой, чем обычно, температурой воздуха, созданием экологической ниши для интенсивного кормления комаров) и антропогенным влиянием человека на окружающую среду, повышающими плотность популяции переносчиков вируса (ирригационные мероприятия).

Высказываются предположения, что при глобальном потеплении воздуха возникнут предпосылки для более широкого распространения комаров, являющихся переносчиками вируса Западного Нила [4]. В связи с этим возникает настоятельная необходимость создания системы слежения за ЛЗН (мониторинг плотности и зараженности комаров, серологический контроль позвоночных животных и подверженных групп населения, а также рутинная диагностика заболевания у человека) в вовлеченных регионах. В частности, в США после вспышки ЛЗН помимо пересмотра и обновления руководства по мониторингу, предупреждению и контролю инфекций, вызываемых вирусом Западного Нила, в ближайшем будущем планируется создание национальной программы предупреждения вспышек ЛЗН [5].

Еще предстоит изучить механизм персистенции вируса Западного Нила в эндемичных районах умеренной климатической зоны Европы. Основная гипотеза, объясняющая сохранение вируса в зимнее время при неблагоприятных климатических условиях, уже была предложена [6]. Вирус может персистировать в спящих женских особях комаров *Culex* spp., в трансовариально зараженных потомках *Culex* spp. или в позвоночных (возможно, в птицах и лягушках) с хроническим типом инфекции. Кроме того, повторный перенос вируса

может осуществляться мигрирующими зараженными птицами из тропических и субтропических районов. Выяснение механизма переноса вируса позволит наметить оптимальные пути контроля заболевания.

Характеристика вспышки лихорадки Западного Нила в 1999 г. в Волгоградской области

В летне-осенний период 1997–1999 гг. в Волгограде и примыкающих к нему территориях области наблюдалась повышенная заболеваемость острыми инфекциями, сопровождавшимися лихорадкой и поражением центральной нервной системы. В 1997 г. преимущественно страдали дети в возрасте 3–14 лет, а в 1998–1999 гг. случаи данных заболеваний отмечались в основном у взрослых, преимущественно в возрасте старше 50 лет.

Большое количество больных, имеющих заболевания со сходной клинической картиной (интоксикационный синдром разной степени выраженности, гиперплазия лимфоидных фолликулов и гиперемия зева, полиморфные кожные высыпания, склерит, воспалительные поражения центральной и периферической нервной системы), вовлечение в эпидемический процесс населения разного возраста, с одной стороны, но не укладывающихся в клинику известных в нашем регионе инфекционных заболеваний, с другой стороны, заставило провести широкое лабораторное обследование больных на специфические маркеры многих инфекций. Серологические исследования по выявлению возбудителей лептоспироза, листериоза, лимфоцитарного хориоменингита, *конго-крымской геморрагической лихорадки* (ККГЛ) и копрологическое исследование на наличие энтеровирусов дали отрицательный результат.

Ранее в литературе (Чумаков М.П. и др., 1963; Лещинская Е.В., 1964; Львов Д.К. и др., 1988) указывалось на циркуляцию арбовирусов калифорнийской группы и группы японского энцефалита в Нижнем Поволжье. Этот факт заставил нас провести исследования на маркеры данных арбовирусов.

В ходе исследований, проведенных в лаборатории биологии и индикации арбовирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, методами иммуноферментного анализа и реакции торможения гемагглютинации были выявлены антитела (IgM и IgG) к вирусу лихорадки Западного Нила.

Таким образом, летом 1999 г. в Волгоградской области нами впервые был поставлен клинический диагноз ЛЗН. В последующем это факт был подтвержден с помощью молекулярных методов исследования [7].

Проведенные в декабре 1999 г. лабораторные обследования реконвалесцентов 1997–1998 гг. подтвердили перенесенную ЛЗН.

Всего в 1999 г. в Волгограде и Волгоградской области было зарегистрировано 492 серологически подтвержденных случая заболевания ЛЗН. При этом летальность составила 7,32%.

Детальный анализ течения инфекционного процесса в ходе описываемой вспышки позволил выделить следующие группы больных:

- 1) с острым лихорадочным заболеванием и общеинтоксикационным синдромом, явлениями менингизма и нейротоксикоза;
- 2) серозными менингитами;
- 3) серозными менингоэнцефалитами.

Острое лихорадочное заболевание с общеинтоксикационным синдромом, явлениями нейротоксикоза и менингизма характеризовалось преобладанием синдрома общей интоксикации. Однако субъективное состояние больных страдало умеренно. Клиническая картина отличалась длительной лихорадкой (до 12–14 дней), упорной головной и мышечными болями, гиперемией и лимфоидной зернистостью видимых слизистых оболочек, полиморфными высыпаниями, склеритом, иногда рвотой и анорексией, гиперестезией кожи, разной степени выраженности менингеальным синдромом.

При исследовании спинномозговой жидкости определялось повышенное давление ликвора. Люмбальная пункция не всегда приносила облегчение больным. При цитологическом исследовании образцов спинномозговой жидкости патологии не выявлено. Не было обнаружено и каких-либо характерных изменений при других лабораторных исследованиях, за исключением микрогематурии и лейкоцитурии.

Клиническая картина **серозных менингитов** характеризовалась острым началом, высокой лихорадкой (до 39–40°C), ознобом, мышечными болями, слабостью. Со 2–4-го дня болезни присоединялись интенсивная головная боль, тошнота, у части больных – рвота.

Больные обращались за медицинской помощью только на 3–10-й день болезни, находясь в состоянии средней тяжести со слабовыраженным менингеальным синдромом. В отдельных случаях наблюдались легкие катаральные явления, диспептические расстройства, эфемерные высыпания полиморфного характера на коже. Продолжительность лихорадочного периода колебалась от 3–4 дней до 2 нед. В ряде случаев лихорадка была двухволновой.

Менингеальный синдром проявлялся преобладанием ригидности мышц затылка при слабовыраженных симптомах Брудзинского и Кернига.

Обратное развитие менингеальных симптомов происходило в течение 7–10 сут. В крови определялся умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом.

При люмбальной пункции спинномозговая жидкость вытекала под повышенным давлением, была прозрачной или слабоопалесцирующей. Цитоз варьировал в широких пределах – от 15–20 до 2000 в 1 мкл, преимущественно 400–800 клеток/мкл. Клеточный состав зависел от сроков исследования. В первые 5 сут болезни плеоцитоз был лимфоцитарным, а у части больных смешанным или с преобладанием нейтрофилов. Количество белка было нормальным или умеренно повышенным. Уровень глюкозы в спинномозговой жидкости находился на верхней границе нормы или был умеренно повышенным. Белково-осадочные пробы (реакции Панди, Нонне–Апельта) были слабоположительными.

При **серозных менингоэнцефалитах** течение болезни характеризовалось более острым началом, гипертермией, выраженной общей интоксикацией, нарастающей спутанностью сознания, психомоторным возбуждением, подергиванием и судорогами различных групп мышц. У части больных отмечалась очаговая симптоматика в виде поражения ядер черепных нервов, нистагма, парезов конечностей, на глазном дне – застойные сосочки зрительных нервов, иногда кровоизлияния. Менингеальные симптомы отсутствовали или были слабо выражены.

В особо тяжелых случаях общемозговые симптомы бурно нарастали, возникали клонико-тонические судороги, развивалась глубокая мозговая кома, и больные погибали при явлениях нарушения функции дыхания.

При исследовании ликвора выявлялся плеоцитоз разной степени выраженности (от 40 до 2000 клеток/мкл), преобладали лимфоциты. Отмечалась белково-клеточная диссоциация. Картина крови мало отличалась от таковой в предыдущей группе больных. Изменения в ней, как правило, определялись наличием тех или иных осложнений, обусловленных бактериями. Больные данной группы и определили летальность в стационарах. Более 70% умерших были старше 60 лет.

Макро- и микроскопическая картина при патологоанатомическом исследовании у всех умерших была сходной. На аутопсии обнаруживали полнокровие и отечность оболочек мозга, периваскулярные кровоизлияния, расширение желудочков мозга, очаги размягчения в его веществе до 1 см, у $\frac{1}{3}$ больных – признаки дислокации ствола мозга.

При микроскопическом исследовании наблюдались лимфоцитарные периваскулярные инфильтраты, явления очагового энцефалита и васкулита,

глубокие дистрофические и некробиотические изменения ганглиозных клеток коры, а также признаки отека мозга. Почти во всех случаях был выражен паренхиматозный миокардит (отек, очаги миолиза, участки фрагментации мышечных волокон).

Сложность клинической и лабораторной диагностики заболевания на первых этапах ведения больных, но в то же время преобладание в клинике серозного менингита (и менингоэнцефалита) позволили строить лечебную тактику на следующих принципах:

- обязательная госпитализация пациентов при подозрении на нейроинфекцию любой этиологии в инфекционные стационары, имеющие отделение или палаты интенсивной терапии;
- интенсивное наблюдение и уход;
- патогенетические мероприятия как основа терапии, проводившиеся посиндромно (устранение отека мозга, нарушений функции сердечно-сосудистой системы, судорог и гипертермического синдрома, профилактика и терапия нарушений внешнего дыхания), поскольку этиотропная терапия ЛЗН, как впрочем и подавляющего большинства других flavivirusных инфекций, в настоящее время не разработана [9].

Заключение

Вспышка ЛЗН еще раз подтвердила возможность активизации очагов арбовирусных инфекций на территориях, где заболевание ранее не встречалось, а было зарегистрировано лишь распространение вируса, несмотря на неблагоприятные для возбудителя инфекции климатические условия.

По данным Центра ГСЭН, в Волгоградской области в последние 10 лет ежегодные плановые дезинсекционные обработки водоемов (мест выплода комаров) не проводились в необходимом объеме. Ранее дезинсекционная барьерная обработка открытых территорий осуществлялась в местах массового скопления людей с целью защиты их от комаров и других кровососущих членистоногих вблизи пионерских лагерей, летних оздоровительных учреждений, баз отдыха, туристических баз.

В последние 5 лет значительно сократилась также противокмаринная обработка подвальных помещений жилых домов в Волгограде. В то же время в южных регионах России, в частности в Нижнем Поволжье, отмечают активное освоение необжитых территорий, значительные миграционные процессы, оказывающие ярко выраженное антропогенное влияние на экосистему. Именно антропогенное преобразование биосферы с изменением экологической ситуации, по нашему мнению, существенно усложнило эпидемиологическую ситуацию.

Учитывая изложенные обстоятельства, чрезвычайно актуальной становится эпидемиологическая настороженность практических врачей и их

нацеленность на более широкое лабораторное обследование лихорадящих больных на маркеры арбовирусных инфекций.

Литература

1. Smithburn K.C., Hughes T.P., Burke A.W., Paul J.H. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1940;20:471-92.
2. Hubalek Z., Halouzka J. West Nile Fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:643-50.
3. CDC answers your questions about West Nile Encephalitis. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/WestNileQA.htm>.
4. Reeves W.C., Hardly J.L., Reisen W.K., Milby M.M. Potential effect of global warming on mosquito-borne arboviruses. *J Med Entomol* 1994;310:323-32.
5. Guidelines for Surveillance, prevention, and control of West Nile virus infection – United States. *MMWR* 2000; 49(02):25-8.
6. Reeves W.C. Overwintering of arboviruses. *Prog Med Virol* 1974;17:193-220.
7. Ivanov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L., Larichev V.Ph., Gaidamovich S.Ya., Vyshemirsky O.I., et al. Isolation of two strains of West Nile virus during an outbreak in Southern Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:373-6.
8. Leyssen P., De Clercq E., Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:67-82.

УДК [616.63:582.282.23]-085

Клиническое значение и терапия кандидурии

В.В. Рафальский

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

Кандидурия – состояние, встречающееся у менее 5% госпитализированных пациентов и обуславливающее сложности в диагностике и ведении пациентов. В первую очередь это связано с трудностями, возникающими при дифференциальном диагнозе грибковой колонизации и инфекции. Развитие кандидурии связано с одной из ситуаций: контаминация образцов мочи; колонизация *мочевыводящих путей* (МВП); локальная инфекция МВП, вызванная *Candida* spp.; диссеминированный кандидоз с поражением МВП. Применение противогрибковых пре-

паратов (флуконазол, амфотерицин В и флуцитозин) при выявлении кандидурии показано только в случаях диссеминированной грибковой инфекции, доказанном микозном поражении МВП, наличии факторов риска диссеминированной грибковой инфекции, урологических инструментальных вмешательств, а также у пациентов с пересаженной почкой.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, кандидурия, грибковые инфекции, химиотерапия.

Clinical Significance and Therapy of Candiduria

V.V. Rafalsky

Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Candiduria is relatively infrequent condition that occurs in less than 5% hospitalised patients and accounts for difficulties in diagnosis and patient's investigation. The main problem is a difficulty in a differentiation of the true fungal infection and colonization. Development of candiduria is a result of one of the following: contamination of urine samples, urinary tract colonisation, local UTI, caused by *Candida* spp. or disseminated candidosis with uri-

nary tract involvement. In the case of candiduria specific antifungal therapy (fluconazole, amphotericin B and flucytosine) indicated only in patients with disseminated fungal infection, proven fungal invasion of urinary tract, risk factors for disseminated fungal infection, instrumental manipulation on urinary tract and in renal transplant patients.

Key words: urinary tract infections, candiduria, fungal infections, chemotherapy.

Введение

Обнаружение грибов рода *Candida* в моче – относительно нечастое явление, которое, однако, может являться существенной диагностической и терапевтической проблемой. В первую очередь это связано с трудностями дифференцировки микоз-

ной колонизации от инфекции [1, 2]. Кандидурия может отражать широкий спектр состояний – от случайной контаминации до угрожающего для жизни пациента диссеминированного кандидоза [1].

Под кандидурией понимают наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* в моче в концентрации ≥ 000 КОЕ/мл в 2 ее последовательных исследованиях [3, 4]. У госпитализированных пациентов частота кандидурии достигает 5%, а в *отделениях интенсивной терапии* (ОИТ) – до 20% [5, 2]. Наиболее часто кандидурия выявляется у пациентов между 3-й и 5-й неделями пребывания в стационаре [2].

Контактный адрес:
Владимир Витальевич Рафальский
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-12-94
Эл. почта: raf@antibiotic.ru

Таблица 1. Частота выделения различных представителей *Candida* spp. у пациентов с кандидурией, %

Возбудитель	C.A. Kauffman et al., 2000 [4]	H.S. Leu, C.T. Huang, 1995 [3]
<i>C. albicans</i>	52	46
<i>C. parapsilosis</i>	4	1
<i>C. tropicalis</i>	8	16
<i>C. krusei</i>	1	1
<i>C. glabrata</i>	16	26
Несколько представителей <i>Candida</i> spp.	–	7
Неидентифицированные до вида	21	4

Чаще выделяется *Candida albicans* – 40–65% от числа всех грибковых изолятов. Вторым по частоте обнаружения является *C. glabrata* – 30%, гораздо реже (18%) – другие грибы рода *Candida* [2] (табл. 1). В последнее десятилетие отмечается тенденция к относительному снижению доли *C. albicans* в структуре кандидурии за счет увеличения роли других представителей рода *Candida* [2].

При выявлении кандидурии клиницист сталкивается с определенной проблемой – является ли это состояние следствием контаминации при заборе материала, проявлением колонизации мочевыводящих путей (МВП) или это инвазивный микоз.

Считается, что только 3–4% случаев кандидурии приводят к кандидемии. В то же время в 10% всех случаев кандидемии выявляется предшествующий эпизод кандидурии. Исследования показали, что наличие кандидурии у пациентов в ОИТ связано с высоким риском летальности – от 19 до 50% [5].

Микробиология

В большинстве случаев (50–70%) при кандидурии выделяют чувствительные к флуконазолу штаммы *Candida albicans*. Однако в последние годы

возрастает частота выделения других видов рода *Candida*. В частности, в ОИТ частота выявления штаммов *Candida tropicalis* и *Candida glabrata* составляет до 10–20% среди всех представителей *Candida* spp. Указанные возбудители нередко бывают устойчивы к азолам [5].

В целом устойчивость грибов *Candida* spp. зависит от видовой принадлежности возбудителя, а

также от индивидуальных особенностей организма пациента. Устойчивые штаммы встречаются чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией и диссеминированным кандидозом. Данные о резистентности грибов рода *Candida* к основным противогрибковым препаратам приведены в табл. 2.

Патогенез

Кандидурия, как правило, регистрируется в одной из следующих ситуаций:

- 1) контаминация во время сбора и транспортирования образцов мочи;
- 2) колонизация МВП (в основном у пациентов с установленными мочевыми катетерами);
- 3) локальная инфекция нижних (цистит, уретрит) и верхних (пиелонефрит) МВП, вызванная *Candida* spp., чаще всего вследствие урологических инструментальных вмешательств;
- 4) диссеминированный кандидоз с поражением МВП.

Факторами, предрасполагающими к развитию кандидурии, являются длительное использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия, сахарный диабет, почечная недостаточность, анатомические аномалии МВП. У пациентов с диссеминированным кандидозом обнаружение кандид в моче может быть обусловлено гематогенным путем распространения.

На степень распространения грибковой инфекции влияет ряд факторов. Так, при поражении верхних МВП и диссеминированной грибковой инфекции обструктивные уропатии, дефицит массы

Таблица 2. Чувствительность *Candida* spp. к противогрибковым препаратам [6 с доп.]

Вид гриба	Флуконазол	Итраконазол	Флукцитозин	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD – R	S-DD – R	S	S – I
<i>C. krusei</i>	R	S-DD – R	I – R	S – I
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S – R

Примечание: S – чувствительный, R – резистентный, I – умеренно резистентный, S-DD – дозозависимочувствительный.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика кандидурии [5]

Источник кандидурии	Лабораторные исследования	Результат
Случайная контаминация	Повторное микробиологическое исследование мочи	Кандиды отсутствуют
Колонизация нижних отделов мочевыводящих путей	Клиническое исследование мочи	Отсутствие лейкоцитурии
	Клиническая картина	Отсутствие симптомов, характерных для ИМВП
Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей	Клиническое исследование мочи	Лейкоцитурия
	Инструментальное исследование МВП и ультразвуковое исследование почек	Признаки, поражения нижних отделов МВП
Инфекция верхних отделов мочевыводящих путей	Клиническое исследование мочи	Лейкоцитурия, цилиндрурия
	Ультразвуковое исследование почек	Ультразвуковая картина поражения верхних отделов МВП (микроабсцессы почек). Могут определяться анатомические аномалии МВП, мочекаменная болезнь
Диссеминированный кандидоз	Микробиологическое исследование крови, спинномозговой и плевральной жидкостей, тканей	Выделение <i>Candida</i> spp.
	Биохимическое исследование крови	Высокий уровень С-реактивного белка
	Рентгенологическое исследование органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости	Признаки диссеминированного кандидоза

тела, опухоли, почечная недостаточность, продолжительное назначение антибиотиков отмечаются достоверно чаще, чем при изолированном поражении МВП [7].

Диагностика

В первую очередь при выявлении кандидурии необходимо провести повторное исследование мочи с соблюдением всех правил ее сбора. Для дифференцировки колонизации и инфекции МВП необходимо выполнить микроскопическое исследование мочи – подсчет лейкоцитов и цилиндров. Наличие лейкоцитурии и цилиндрурии, особенно специфических кандидозных цилиндров, свидетельствует об инфекции.

Если у пациента не установлен мочевого катетер и не проводились урологические инструментальные вмешательства, высока вероятность развития кандидурии на фоне сахарного диабета, почечной недостаточности, анатомических аномалий МВП (табл. 3). Для исключения этих заболеваний необходимо провести биохимическое исследование крови, *ультразвуковое исследование (УЗИ)* почек, экскреторную урографию.

При развитии локальной *инфекции мочевыводящих путей* (ИМВП) отмечается типичная клиническая картина цистита, уретрита или пиелонефрита.

В случае возникновения кандидурии как одного из проявлений диссеминированного кандидоза у пациентов можно выявить другие проявления системного кандидоза – лихорадку, поражения кожи, гепатоспленомегалию и др.

Необходимые исследования при подозрении на диссеминированный кандидоз включают рентгенологическое исследование органов грудной полости, УЗИ почек и органов брюшной полости, определение уровня С-реактивного белка, микробиологическое исследование крови и других возможных источников инфекции (трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, дренажи, сосудистые катетеры) [5].

Важным при выборе лечения является разделение инфекции нижних отделов (цистит) и верхних (пиелонефрит) МВП. Однако часто такое разделение связано со значительными трудностями. Для этого можно использовать цистоскопию с отдельным канюлированием мочеточников и забором мочи для микробиологического исследования. Однако этот метод не получил широкого распространения в силу высокой его сложности и инвазивности [1].

Наличие кандидозных мочевых цилиндров – достоверный признак грибкового поражения почечной паренхимы. Однако они являются достаточно редкой находкой. Более того, для выявления следов

Таблица 4. Принципы ведения пациентов с кандидурией [5]

Вероятная причина кандидурии	Необходимые мероприятия
Контаминация	Никаких
Колонизация	Противогрибковая терапия не показана. Необходимо удаление или замена катетера. Если возможно – прекратить антибактериальную терапию. Если пациент из группы риска развития системных микозов или есть указания на недавно проводившиеся урологические инструментальные вмешательства – флуконазол – 400 мг/сут в течение 5 дней
Инфекция нижних отделов МВП	Флуконазол – 400 мг/сут в течение 5–10 дней, если инфекция вызвана <i>C. albicans</i>
Инфекция верхних отделов МВП	Флуконазол – 400 мг/сут в течение 5–10 дней, если инфекция вызвана <i>C. albicans</i>
Диссеминированная инфекция	Флуконазол – 800 мг/сут, если инфекция вызвана <i>C. albicans</i> , если другие представители <i>Candida</i> spp. – амфотерицин В по 0,6–1,0 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести течения минимум 2 нед

кандид в почечных канальцах мочевой осадок должен быть окрашен. Описаны методики с использованием промывания мочевого пузыря для выявления кандидозного поражения верхних отделов МВП. Однако такие методы малоприменимы в клинической практике в связи с высокой сложностью [1].

У пациентов с нейтропенией или на фоне других тяжелых иммунодефицитных состояний должен быть исключен диссеминированный кандидоз. Диагноз диссеминированного кандидоза более вероятен у молодых пациентов без мочевых катетеров и других факторов, предрасполагающих к ретроградному инфицированию.

Тактика ведения пациентов

При выборе тактики ведения пациентов с кандидурией рационально выделять следующие клинические группы:

- 1) ранее здоровые пациенты;
- 2) пациенты с предрасполагающими факторами и низким риском диссеминированного кандидоза;
- 3) пациенты с предрасполагающими факторами и высоким риском диссеминированного кандидоза.

В зависимости от распределения в одну из перечисленных групп выбирается тактика обследования и, если необходимо, терапии (см. рисунок).

Кандидурия у ранее здоровых лиц, без симптомов инфекции МВП, в подавляющем большинстве случаев исчезает самостоятельно. Однако у таких пациентов необходимо исключить действие предрасполагающих факторов (сахарный диабет, почечную недостаточность, аномалии МВП). Расширенное обследование необходимо при наличии клинико-лабораторной картины ИМВП, сахарного диабета, анатомических аномалий МВП [1].

Для пациентов с установленными мочевыми катетерами в ОИТ адекватная интерпретация кандидурии и выбор дальнейшей тактики ведения пациента может иметь решающее значение. Несмотря на

то что обнаружение кандид в моче у данной группы пациентов чаще всего обусловлено колонизацией мочевых катетеров, необходимо исключить возможность диссеминированного кандидоза.

Чем более тяжелое состояние пациента, тем скорее должна быть проведена диагностика – осмотр глазного дна (специфические микроабсцессы сетчатки) и кожи в целях выявления микозного поражения, микробиологическое исследование крови, спинномозговой и плевральной жидкостей. В связи с тем, что кандидемия при диссеминированном кандидозе часто отсутствует, кандидурия может являться единственным критерием системного микоза [1].

В настоящее время ведение пациентов с кандидурией в ОИТ подразумевает обязательное выявление вероятного источника гриба.

Колонизация разрешается самостоятельно после удаления или замены мочевых катетеров.

Рациональное использование антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия, является фактором, снижающим риск развития грибковой колонизации и инфекции. Описанные простые мероприятия позволяют в 40–60% случаев добиться исчезновения кандидурии.

Терапия

Характер и длительность лечения зависят от ряда факторов: наличия признаков грибкового поражения МВП, анатомии МВП (по результатам лучевых исследований), предполагаемого уровня поражения МВП (мочевой пузырь, почки), распространенности инфекции (локализованная или генерализованная) [1].

Основными препаратами терапии кандидурии являются флуконазол (пероральная и парентеральная формы), амфотерицин В (внутривенная инфузия) или флуцитозин (перорально). В случае изолированного поражения мочевого пузыря возможно местное (ирригации) применение амфотерицина В [6, 10].

Использование системных противогрибковых препаратов показано далеко не всем пациентам с кандидурией. Так, при наблюдении пациентов с бессимптомной кандидурией установлено, что она исчезает самостоятельно в большинстве случаев в течение нескольких месяцев. У некоторых пациентов кандидурия персистирует более 1 года без развития инвазивной грибковой инфекции [8].

В то же время применение противогрибковых антибиотиков (флуконазол внутрь, амфотерицин В внутривенно, инстилляции амфотерицина В) в комплексе с мероприятиями, направленными на устранение действия факторов риска, может на 18–42% повысить частоту и на 20–35% скорость эрадикации кандид в моче [3].

Противогрибковая терапия показана в следующих случаях кандидурии [3, 6]:

- 1) кандидурия является одним из проявлений диссеминированной грибковой инфекции;
- 2) кандидурия является проявлением грибкового поражения МВП (почки, мочевого пузыря, уретра);
- 3) пациент относится к группе риска развития диссеминированной грибковой инфекции (нейтропения, ВИЧ-инфекция);
- 4) указания на недавно проводившиеся урологические инструментальные вмешательства;
- 5) пациент с пересаженной почкой.

Литература

1. Fisher J.F., Newman C.L., Sobel J.D. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995; 20:183-9.
2. Gubbins P.O., McConnell S.A., Penzak S.R. Current management of funguria. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:1929-38.
3. Leu H.S., Huang C.T. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1152-7.
4. Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., Gallis H.A., McKinsey D.S., Karchmer A.W., et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:14-8.
5. Sriskandan S. Management of candiduria in the intensive care unit. In: Armstrong D., Cohen J., Armstrong D., editors. *Infectious Diseases*. London: Harcourt Publishers; 1999. p. 3.14.1-2.
6. Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J. D., Filler S.G., Pappas P.G., Dismukes W.E., Edwards J.E. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.
7. Wainstein M.A., Graham R.C. Jr., Resnick M.I. Predisposing factors of systemic fungal infections of the genitourinary tract. *J Urol* 1995; 154:160-3.
8. Schonebeck J. Studies on candida infection of the urinary tract and on the antimycotic drug 5-fluorocytosine. *Scand J Urol Nephrol* 1972; 4:1107-18.
9. Wise G. J., Talluri G.S., Marella V.K. Fungal infections of the genitourinary system: manifestations, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 1999; 26:701-18.
10. Jacobs L.G., Skidmore E.A., Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigations with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996; 22:30-5.
11. Occhipinti D.J., Schoonover L.L., Danziger L.H. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of patient with candiduria. *Clin Infect Dis* 1993; 17:812-3.
12. Edwards J. E., Bodey G.P., Bowden R.A., Buchner T., de Pauw B.E., et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25:43-59.
13. Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., Zervos M., Vazquez J.A., et al. Candiduria: A Randomized, Double-Blind Study of Treatment with Fluconazole and Placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19-24.
14. Richards M. J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.

УДК 616.34-008.87:579.86]-053.32-085.33

Энтерококковое носительство и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания недоношенных новорожденных

А.В. Дехнич¹, О.И. Кречикова², Л.И. Туркова³, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия

² Смоленский областной центр госсанэпиднадзора, Россия

³ Детская больница № 1 г. Смоленска, Россия

Изучена чувствительность 100 штаммов энтерококков, выделенных в отделении выхаживания недоношенных новорожденных детской больницы № 1 г. Смоленска. Из исследованных штаммов 61 идентифицирован как *Enterococcus faecium*, 33 – *Enterococcus faecalis*, 4 – *Enterococcus casseliflavus* и 2 – *Enterococcus durans*. Минимальная подавляющая концентрация ампициллина, гентамицина, стрептомицина, ванкомицина, тейкопланина, хлорамфеникола, тетрациклина, рифампицина, цiproфлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина, спарфлоксацина, хинупристина, дальфопристина и хинупристина/дальфопристина (синерцида) опре-

делялась методом разведений в агаре. Из исследованных штаммов *Enterococcus* spp. 53% были резистентны к ампициллину, 39 и 44% – к стрептомицину и гентамицину, 50, 71 и 93% – к хлорамфениколу, тетрациклину и рифампицину соответственно. Не было штаммов, полностью резистентных к ванкомицину и тейкопланину. В целом *E. faecium* отличался наибольшей резистентностью среди исследованных энтерококков к тестируемым антибиотикам, за исключением хинупристина/дальфопристина, к которому более резистентным оказался *E. faecalis*.

Ключевые слова: энтерококки, антибиотикорезистентность, носительство, педиатрия.

Enterococcal Carriage and Antimicrobial Resistance in Premature Born Unit

A.V. Dekhnitch¹, O.I. Kretchikova², L.I. Turkova³, L.S. Stratchounski¹

¹Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Russia

²Smolensk Regional Center for Epidemiology and Hygiene, Russia

³Paediatric Hospital No. 1, Smolensk, Russia

Sensitivity of 100 enterococcal strains isolated from faeces in premature born unit to 15 antimicrobial agents has been studied. 33 strains of *Enterococcus faecalis*, 61 strains of *Enterococcus faecium*, 4 strains of *Enterococcus casseliflavus* and 2 strains of *Enterococcus durans* were included in this study. MICs to ampicillin, gentamicin, streptomycin, vancomycin, teicoplanin, chloramphenicol, tetracycline, rifampicin, ciprofloxacin,

ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, quinupristin, dalfopristin and quinupristin/dalfopristin were detected by agar dilution method. 53% of strains were resistant to ampicillin, 44 and 39% – to gentamicin and streptomycin, 50, 71 and 93% were resistant to chloramphenicol, tetracycline and rifampicin, respectively. There were no strains fully resistant to vancomycin and teicoplanin. Generally *E. faecium* was more resistant than other enterococci to most of tested antibiotics with exception of quinupristin/dalfopristin where *E. faecalis* was more resistant.

Key words: enterococci, antimicrobial resistance, carriage, premature born.

Контактный адрес:
Андрей Владимирович Дехнич
214019, Смоленск, а/я 5
Тел.: (0812) 611301
Эл. почта: andrei@antibiotic.ru

Введение

Энтерококки являются частью нормальной микрофлоры *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) человека и животных [1–3]. *Enterococcus faecalis*, который наиболее часто встречается у человека, обнаруживается в испражнениях более 90% здоровых взрослых людей [1]. Около 50% новорожденных детей колонизируются *E. faecalis* на первом году жизни [1, 4]. Колонизация *E. faecium* менее типична. Однако в последние годы отмечается повышение частоты нозокомиального носительства этого микроорганизма, связанное, по-видимому, с большей его резистентностью ко многим антибактериальным препаратам [5–8].

Несмотря на то что энтерококки являются частью нормальной микрофлоры, они все чаще рассматриваются как один из важнейших возбудителей нозокомиальных инфекций [1–3]. Особенно часто такие инфекции развиваются у новорожденных (до 10% от числа всех бактериальных неонатальных инфекций). Они протекают особенно тяжело и часто приводят к развитию бактериемии и сепсиса. От 20–25 до 46% случаев энтерококковой бактериемии у новорожденных заканчивается летальным исходом [9–12].

В целом можно отметить тенденцию к общему росту частоты неонатальных энтерококковых инфекций, что, по-видимому, связано с увеличением выживаемости недоношенных новорожденных, использованием антибиотиков широко спектра дей-

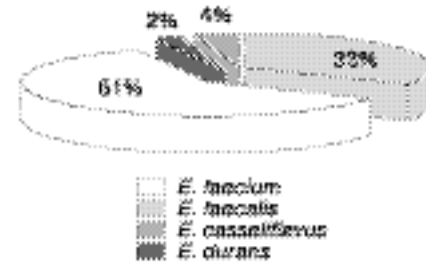


Рис. 1. Структура энтерококкового носительства в отделении выхаживания недоношенных новорожденных детской больницы № 1 г. Смоленска

вия, особенно цефалоспоринов, парентеральным питанием и искусственной вентиляцией легких [1–3, 9, 13].

Как известно, *E. faecalis* “ответствен” за 80–90% энтерококковых инфекций. Непосредственным источником инфекции, как правило, является собственная микрофлора (эндогенное инфицирование) [1–4]. В то же время для *E. faecium*, вызывающего 10–15% энтерококковых инфекций, характерно распространение от пациента к пациенту, то есть чаще инфицирование является экзогенным. Но в любом случае основным резервуаром *Enterococcus* spp. является кишечная микрофлора, что объясняет целесообразность периодического мониторинга резистентности энтерококков, колонизирующих ЖКТ госпитализированных пациентов, для оценки эпидемиологической ситуации в лечебном учреждении и планирования эмпирической терапии [2, 7, 14].

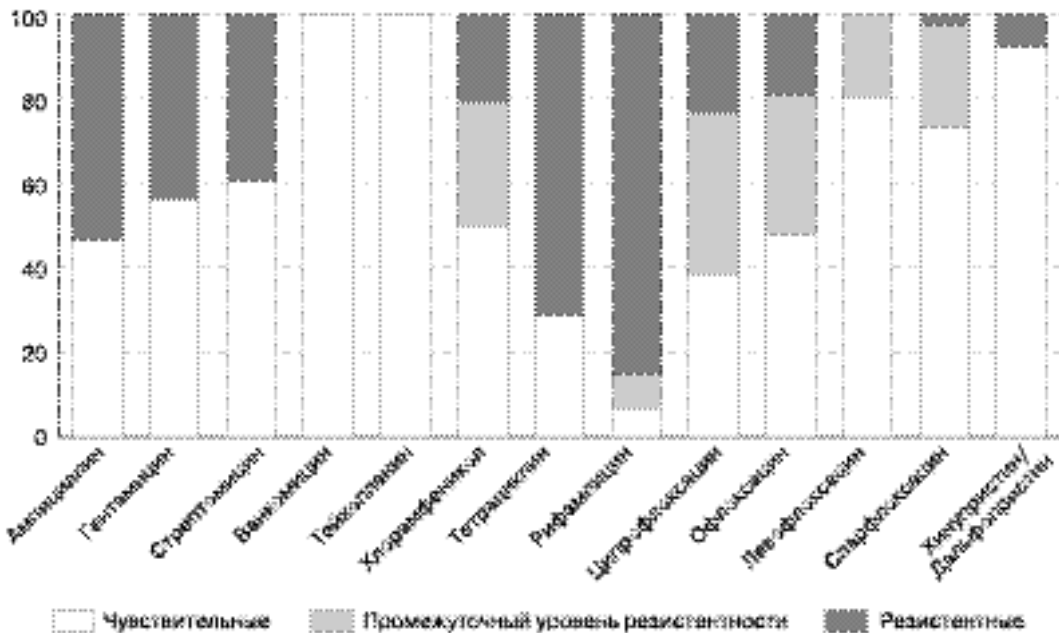


Рис. 2. Суммарная чувствительность *Enterococcus* spp., % штаммов

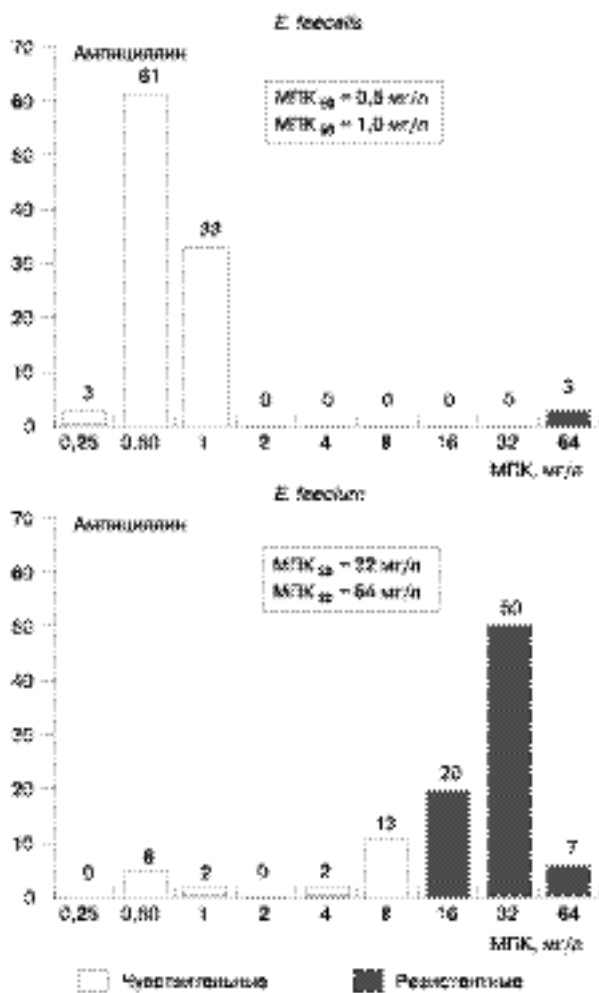


Рис. 3. Чувствительность к ампициллину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

Множественно-устойчивые штаммы энтерококков, особенно ванкомицинорезистентные, являются одной из основных проблем терапии нозокомиальных инфекций. Однако данные о резистентности энтерококков в России крайне ограничены, как и мало известно об эпидемиологии энтерококкового носительства в целом и у недоношенных новорожденных в частности.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 100 последовательных штаммов *Enterococcus* spp., изолированных из фекалий 76 новорожденных, госпитализированных в отделение выхаживания недоношенных детской больницы № 1 г. Смоленска (главный врач – В.М. Олейникова).

Предварительную идентификацию осуществляли с использованием окраски по Граму, теста на на-

личие каталазы, а также на основании роста и морфологии колоний на желчно-эскулиновом агаре. Окончательно выделенные штаммы идентифицировали с помощью идентификационных полосок API 20 STREP (BioMérieux, Франция). При необходимости использовали дополнительные тесты (подвижность, образование пигмента, редукция теллурита калия).

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) к 15 antimicrobial препаратам (ампициллину, гентамицину, стрептомицину, ванкомицину, тейкопланину, хлорамфениколу, тетрациклину, рифампицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, хинупристу, дальфопристу и хинупристу/дальфопристу) определяли методом разведений в агаре. Чувствительность и интерпретацию ее результатов определяли согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) [15]. Для контроля качества определения чувствительности использовали контрольный штамм *E. faecalis* ATCC 29212.

При интерпретации результатов определения чувствительности резистентные и умеренно-резистентные штаммы условно объединяли в группу “нечувствительных” штаммов, как рекомендуется Европейской системой по контролю за антибиотикорезистентностью (EARSS).

Все включенные в исследование культуры были скринированы на продукцию β -лактамаз при помощи теста с нитроцефином. Кроме того, анализировали антибактериальные препараты, назначавшиеся пациентам, включенным в исследование.

Результаты исследования

Из выделенных 100 штаммов энтерококков 61 (61%) был идентифицирован как *E. faecium*, 33 (33%) – как *E. faecalis*, 4 (4%) – как *E. casseliflavus*, 2 (2%) – как *E. durans* (рис. 1). Большинство (90%) детей получали антибактериальные препараты (см. таблицу). Чаще назначались цефалоспорины и аминогликозиды.

Частота назначения антибактериальных препаратов обследованным детям

Антибиотик	%
Аминогликозиды (гентамицин, амикацин)	51
Цефалоспорины I поколения (цефазолин)	48
Цефалоспорины II–III поколений (цефуроксим, цефотаксим)	46
Линкомицин	4
Оксациллин	3
Не получали антибиотики	10

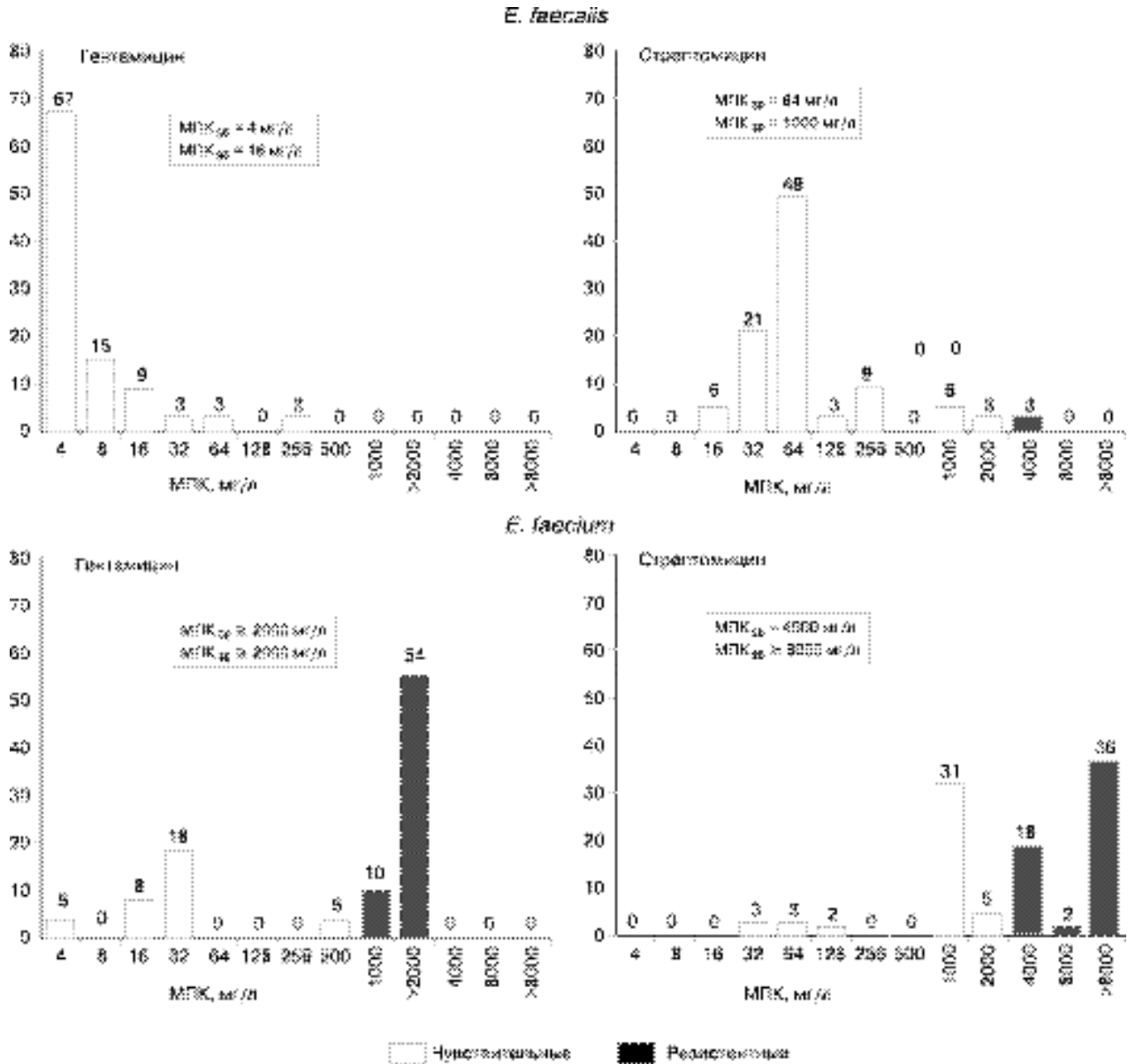


Рис. 4. Чувствительность к аминогликозидам *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

Суммарные результаты определения чувствительности представлены на рис. 2.

Резистентность к ампициллину (рис. 3). Только 1 (3%) штамм *E. faecalis* проявил резистентность (МПК – 64 мг/л) к ампициллину. У 97% штаммов МПК ампициллина была в диапазоне 0,5–1,0 мг/л. Продукции β -лактамаз не выявлено.

В противоположность *E. faecalis* большинство штаммов (77%) *E. faecium* были резистентны к ампициллину со значением МПК 16 – 64 мг/л.

Все 4 штамма *E. casseliflavus* оказались резис-

тентными к ампициллину (МПК – 16 – 64 мг/л), что, однако, не связано с продукцией β -лактамаз. Один из двух штаммов *E. durans* был устойчив к ампициллину (МПК – 32 мг/л), в то время как против второго ампициллин был активен (МПК – 0,25 мг/л). Оба штамма β -лактамаз не продуцировали.

Резистентность к аминогликозидам (рис. 4). Все штаммы *E. faecalis* были чувствительны к гентамицину (МПК – 4–256 мг/л). Только 1 изолят (3%) проявил резистентность к стрептомицину (МПК – 4000 мг/л).

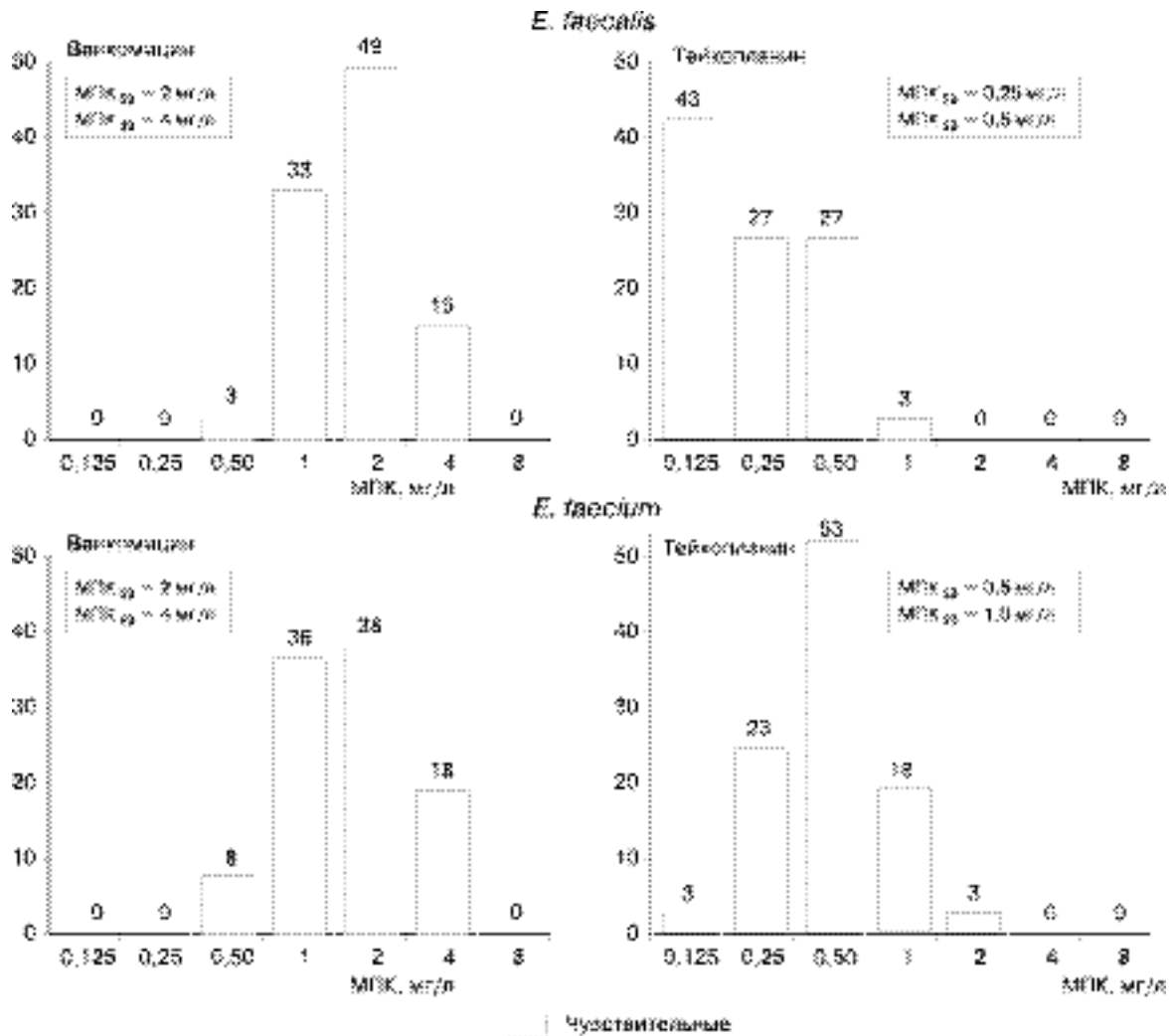


Рис. 5. Чувствительность к гликопептидам *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

Большинство штаммов *E. faecium* (64 и 56% соответственно) обладали высоким уровнем резистентности к гентамицину (МПК – 1000–>2000 мг/л) и стрептомицину (МПК – 4000–>8000 мг/л).

Все 4 штамма *E. casseliflavus* проявили высокий уровень резистентности к гентамицину (МПК – 1000–>2000 мг/л), в то время как только 1 штамм был резистентен к стрептомицину (МПК – 8000 мг/л). Один из двух изолятов *E. durans* был резистентен к обоим аминогликозидам.

Чувствительность к гликопептидам (рис. 5). Не обнаружено штаммов, резистентных к гликопептидным антибиотикам ванкомицину и тейкопланину (рис. 5).

Резистентность к хлорамфениколу, тетрациклину и рифампицину (рис. 6–8). Хлорамфеникол (рис. 6) демонстрировал практически эквива-

лентную активность в отношении как *E. faecalis*, так и *E. faecium*. В то же время тетрациклин (рис. 7) был значительно менее активен в отношении *E. faecium* (резистентность – 92%) в сравнении с *E. faecalis* (резистентность – 30%).

Рифампицин (рис. 8) обладал низкой активностью в отношении всех исследованных энтерококков (88% *E. faecalis* и 93% *E. faecium* оказались нечувствительными).

Все штаммы *E. casseliflavus* были резистентны к хлорамфениколу, тетрациклину и рифампицину, один штамм *E. durans* – к хлорамфениколу и рифампицину, но чувствителен к тетрациклину, другой – устойчив к тетрациклину, но чувствителен к хлорамфениколу и рифампицину.

Резистентность к фторхинолонам (рис. 9–12). Все протестированные фторхинолоны облада-

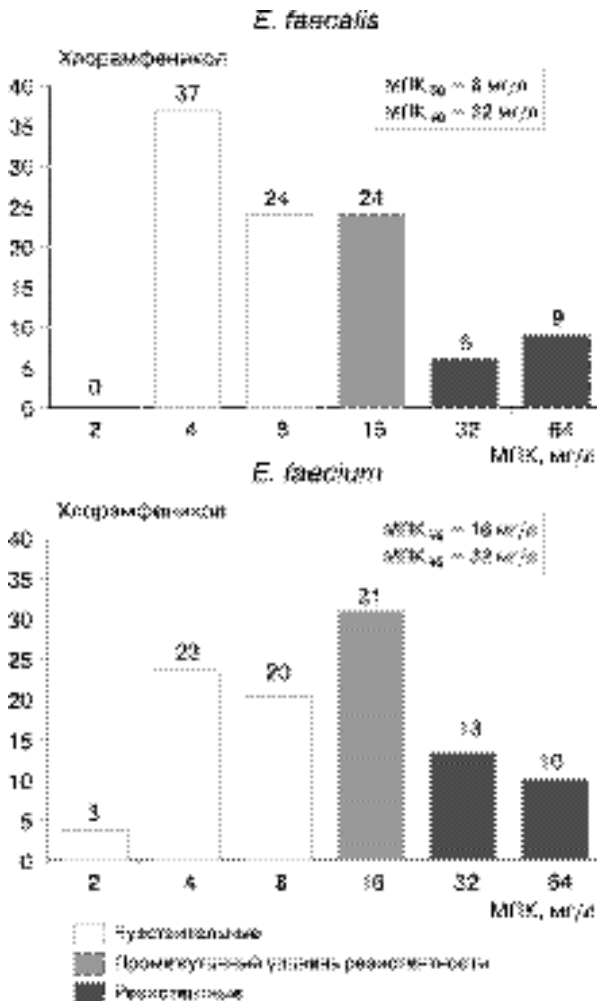


Рис. 6. Чувствительность к хлорамфениколу *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

ли хорошей *in vitro* активностью в отношении *E. faecalis*. Только 4 (12%) штамма были нечувствительны к ципрофлоксацину, а 1 (3%) штамм – к офлоксацину. Не было выявлено устойчивости к левофлоксацину и спарфлоксацину.

Все фторхинолоны были значительно менее активны в отношении *E. faecium* по сравнению с *E. faecalis*: 73% штаммов *E. faecium* были нечувствительны к ципрофлоксацину, 28% – к офлоксацину. Промежуточный уровень резистентности к левофлоксацину выявлен у 28% штаммов *E. faecium*; 39% штаммов были нечувствительны к спарфлоксацину.

Все 4 штамма *E. casseliflavus* и 1 из 2 штаммов *E. durans* были резистентны к ципрофлоксацину, офлоксацину и левофлоксацину, но чувствительны к спарфлоксацину.

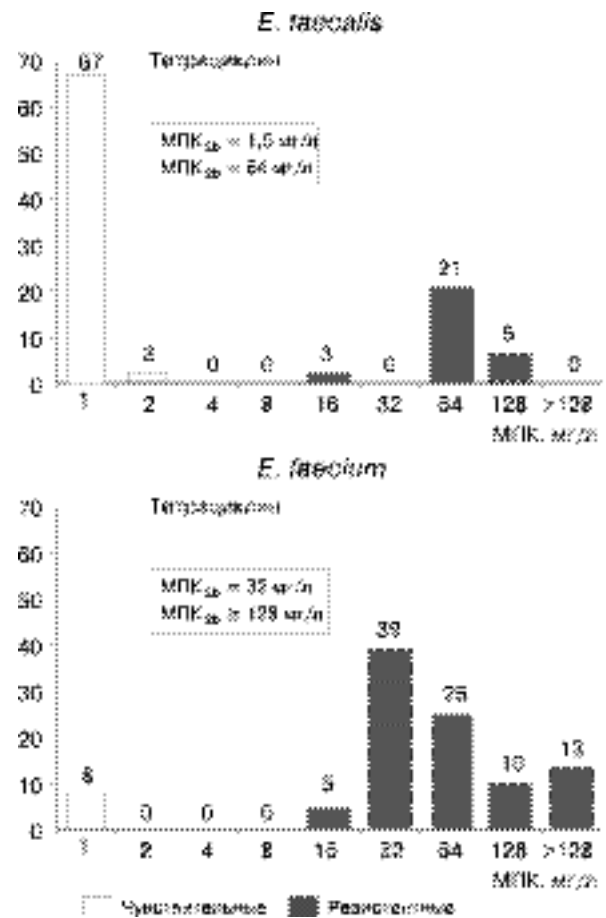


Рис. 7. Чувствительность к тетрациклину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

Активность хинупристина, дальфопристина и хинупристина/дальфопристина (рис. 13). Большинство штаммов (97%) *E. faecalis* имели МПК для хинупристина >8 мг/л. МПК дальфопристина для всех штаммов варьировала от 128 до >256 мг/л. Наблюдаемый синергизм между хинупристином и дальфопристином снижал МПК данной комбинации до \leq 4 мг/л у 21% штаммов.

Активность хинупристина в отношении *E. faecium* была сравнима с таковой против *E. faecalis*. В то же время дальфопристин демонстрировал более высокую активность, что коррелировало со значительно большей чувствительностью к хинупристину/дальфопристину *E. faecium* (91%) в сравнении с чувствительностью *E. faecalis* (21%).

К хинупристину/дальфопристину выявлена чувствительность всех штаммов *E. casseliflavus* и *E. durans*.

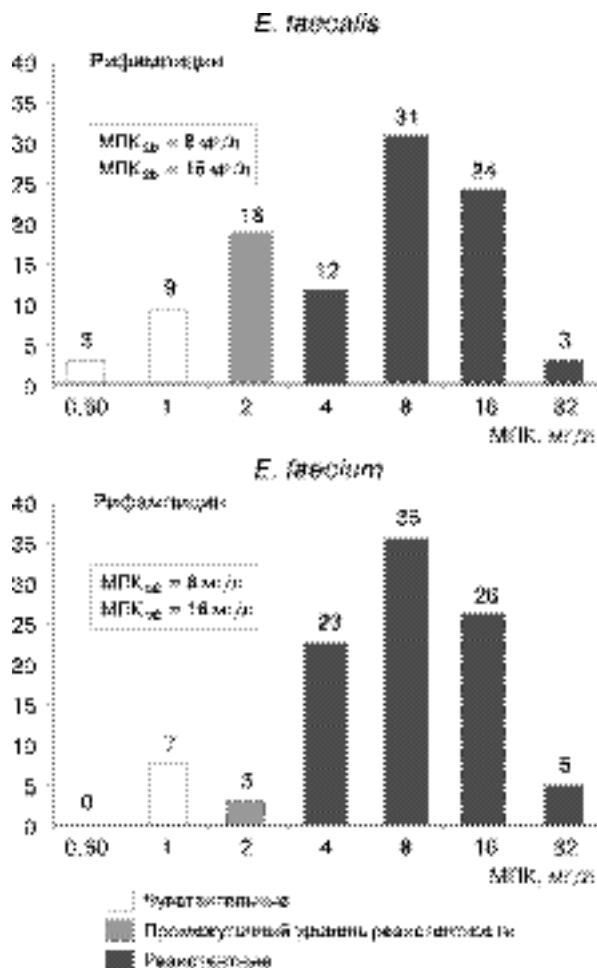


Рис. 8. Чувствительность к рифампицину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

Обсуждение результатов

Исследование показало неожиданно высокую встречаемость *E. faecium* (61%) в структуре энтерококкового носительства у недоношенных новорожденных в сравнении с опубликованными зарубежными данными, согласно которым преобладающая роль (85–90%) принадлежит *E. faecalis* [4, 16]. Длительное госпитальное лечение и массивное использование антибиотиков, особенно цефалоспоринов (часто в комбинации с аминогликозидами), были ассоциированы с повышенным риском колонизации множественно-устойчивыми штаммами *E. faecium*, в то время как у неполучавших антибиотики новорожденных энтерококки обычно не изолировались.

Результаты определения чувствительности к ампициллину – препарату, наиболее часто применяемому для эмпирической терапии энтерококковых инфекций, – в целом были сопоставимы с литературными данными [3, 5, 17]. Только один штамм

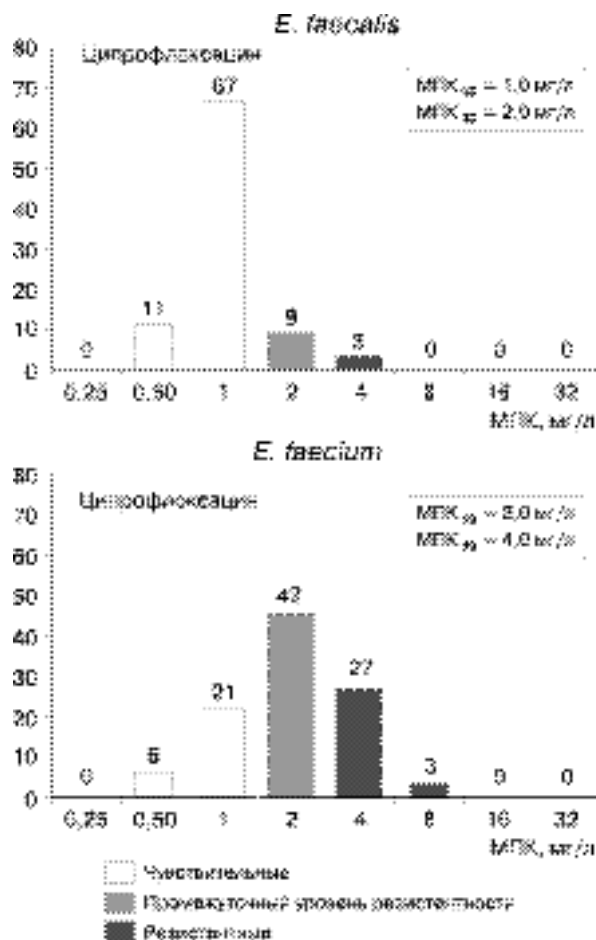


Рис. 9. Чувствительность к ципрофлоксацину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

(3%) *E. faecalis* был резистентен к ампициллину. В то же время в отношении подавляющего большинства (77%) штаммов *E. faecium* этот препарат был неактивен.

Такая ситуация объясняется тем, что многие штаммы *E. faecium* способны продуцировать дополнительный *пенициллинсвязывающий белок* – ПСБ-5, обладающий низкой аффинностью к β -лактамным антибиотикам. *E. faecalis* такой способностью не обладает, в связи с чем резистентность его к пенициллинам за последние 20 лет не возросла и, по данным литературы, составляет не более 5% [3, 5].

Ни у одного из ампициллинорезистентных штаммов в ходе исследования продукции β -лактамаз выявлено не было. Исходя из этого можно сделать вывод, что ингибиторозащищенные пенициллины, как, например, ампициллин/сульбактам, не будут иметь значимых преимуществ перед ампициллином.

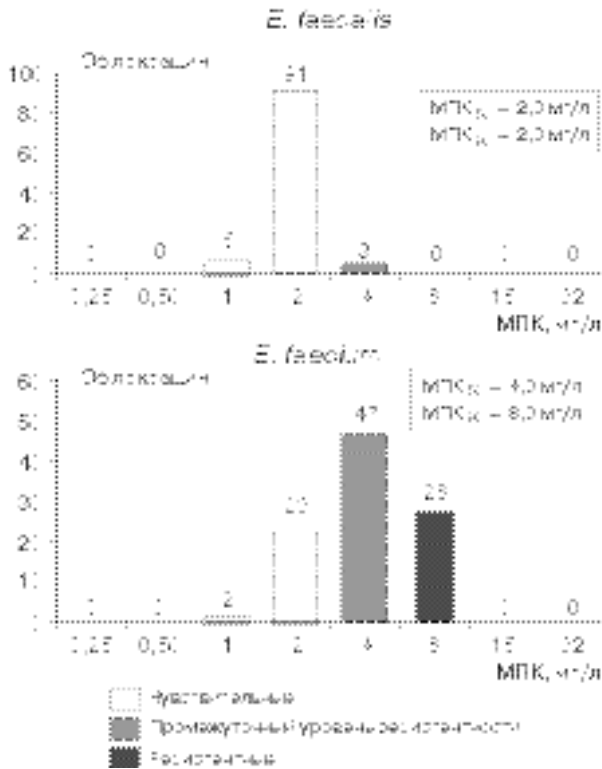


Рис. 10. Чувствительность к офлоксацину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

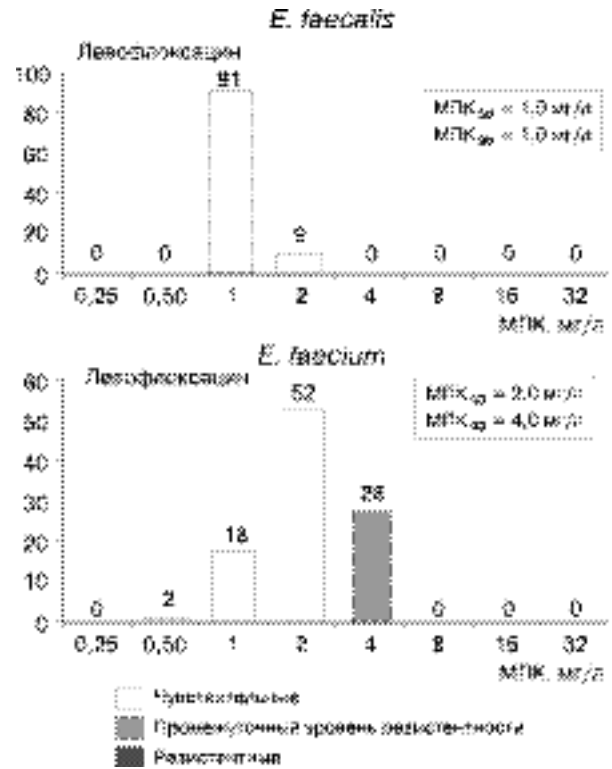


Рис. 11. Чувствительность к левофлоксацину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

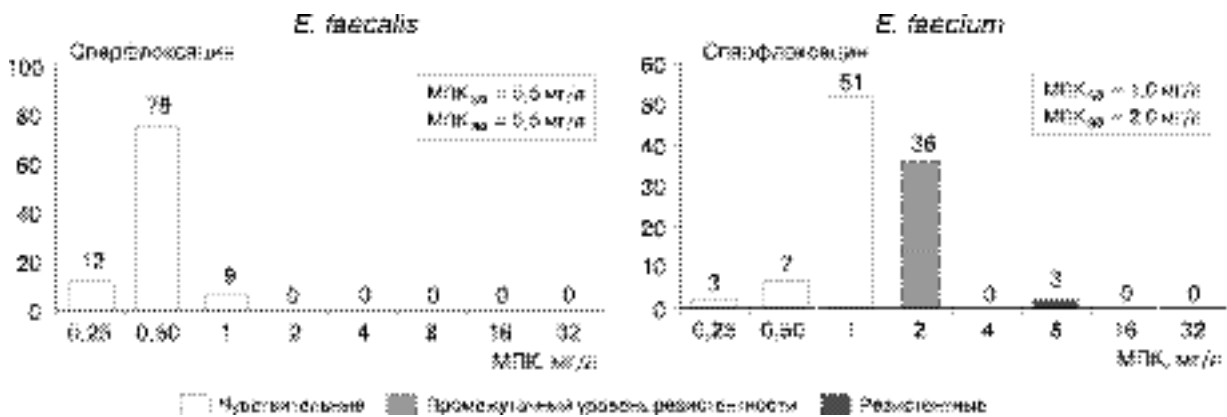


Рис. 12. Чувствительность к спарфлоксацину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

E. faecium отличался значительно большей устойчивостью также и к другим важным для терапии энтерококковых инфекций препаратам – аминогликозидам. Если к гентамицину и стрептомицину было чувствительно 100 и 97% штаммов *E. faecalis*, соответственно среди *E. faecium* только 36% штаммов проявили чувствительность к гентамицину и 44% – к стрептомицину. Необходимо отметить, что данные о чувствительности к гентамицину и стреп-

томицину, полученные в ходе нашего исследования, несколько отличались от данных некоторых зарубежных и отечественных источников.

Так, по данным М.А. Schouten et al. [17], в 1999 г. в Европе 19,7% штаммов *E. faecalis* и 22,5% *E. faecium* были резистентны к гентамицину. По данным С.В. Сидоренко и соавт., опубликованным в 1998 г. [14], в Москве и Санкт-Петербурге 25 и 44% штаммов *E. faecalis* и 58 и 50% штаммов *E. faecium* были

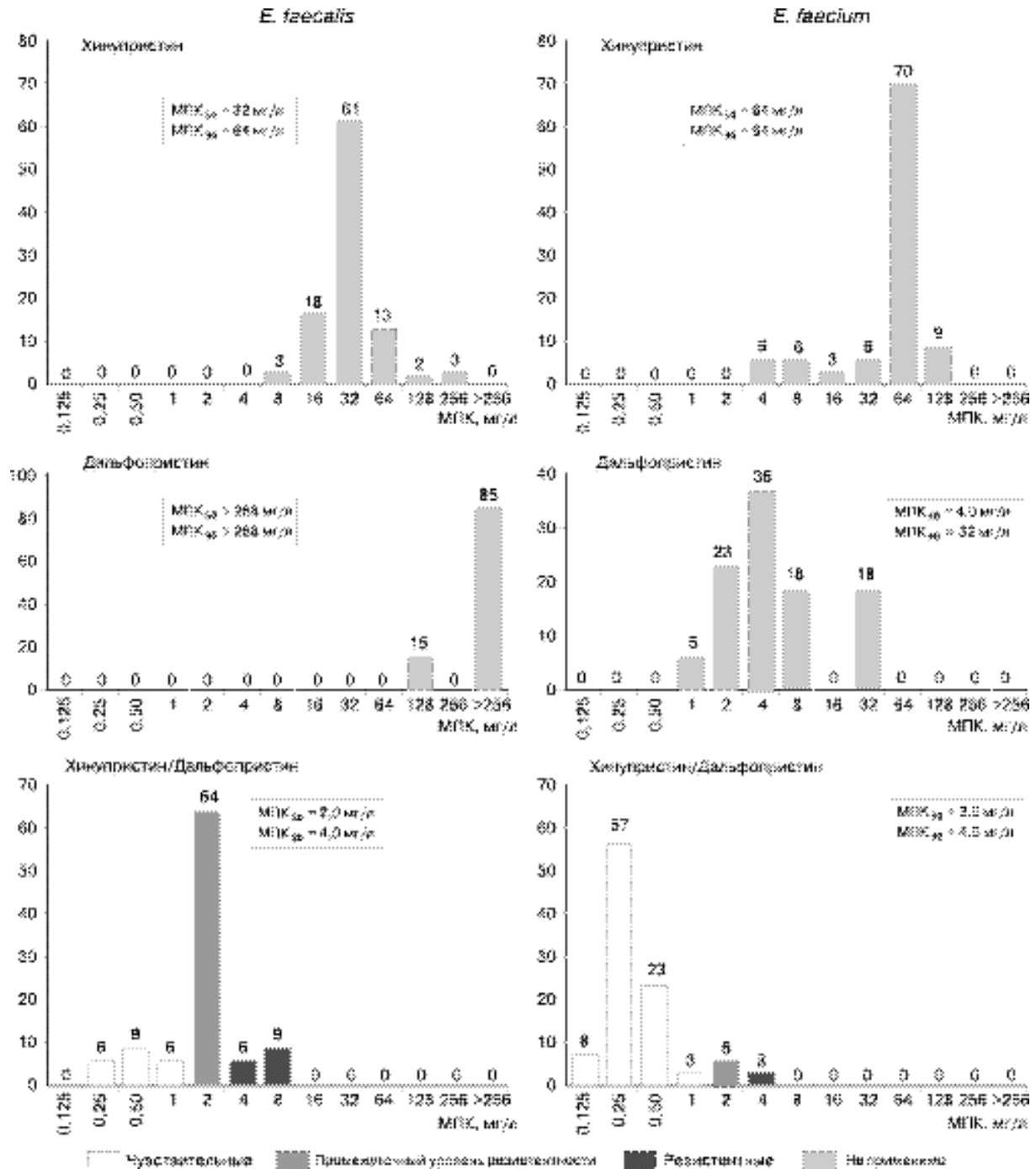


Рис. 13. Чувствительность к хинупристину, дальфопристину и хинупристину/дальфопристину *Enterococcus* spp., выделенных у недоношенных новорожденных, % штаммов

резистентны к гентамицину и стрептомицину соответственно. Однако при этом следует учитывать различные источники получения штаммов.

В ходе исследования не было обнаружено штаммов, резистентных к гликопептидным антибиотикам – ванкомицину и тейкопланину. По-видимому, это связано с редким применением данных препа-

ратов в России в целом и в исследованном стационаре в частности. Необходимо отметить, что ранее в России также не обнаруживались штаммы энтерококков, резистентных к ванкомицину [14]. В то же время во многих стационарах стран Европы и Америки ванкомицинорезистентные штаммы энтерококков (особенно *E. faecium*) уже давно являются

10. Christie C., Hammond J., Reising S., Patterson J.E. Clinical and molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in pediatric teaching hospital. *J Pediatr* 1994; 125:392-9.
11. Dobson S.R., Baker C.J. Enterococcal sepsis in neonates: features by age at onset and occurrence of focal infection. *Pediatrics* 1990; 85:165-71.
12. Wells C.L., Juni B.A., Cameron S.B., Mason K.R., Dunn D.L., Ferrieri P., Rhame F. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21:45-50.
13. Pallares R., Pujol M., Pena C., Ariza J., Martin R., Gudiol F. Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. *Arch Intern Med* 1993; 153:1581 - 6.
14. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудина С.А., Кротова Л.А., Стерхова Г.В. Результаты многоцентрового исследования антибиотикочувствительности энтерококков. *Антибиотики и химиотер.* 1998; 43(9):9 - 17.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard - fifth edition M7-A5. MIC testing supplemental tables. NCCLS, Villanova, PA; 2000. p. 26 - 9.
16. Bonten M.J., Gaillard C.A., Van Tiell F.H., van der Gest S., Stobberingh E.E. Colonisation and infection with *Enterococcus faecalis* in intensive care units: the role of antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;12:2783 - 6.
17. Schouten M.A., Voss A., Hoogkamp-Korstanje J.A.A., The European VRE Study Group. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43:2542 - 6.
18. Martines-Martinez L., Joyanes P., Pascual A., Terrero E., Perea E.J. Activity of eight fluoroquinolones against enterococci. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:497 - 9.
19. Tankovic J. Development of fluoroquinolone resistance in *Enterococcus faecalis* and role of mutations in the DNA gyrase *gyrA* gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;11:2558 - 61
20. Williams J.D., Maskell J.P., Whiley A.C., Sefton A.M. Comparative in-vitro activity of quinupristin/dalfopristin against *Enterococcus* spp. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:41 - 6.

УДК [616.321+616.322]-002-022:579.862.1

Экологические аспекты чувствительности к антибиотикам анаэробных бактерий

М. Качерес^{1,2}, К.Э. Норд¹, А. Веинтрауб¹

¹ Отдел клинической микробиологии, кафедра иммунологии, микробиологии, патологии и инфекционных болезней, Каролинский институт, Университетская больница Хаддинга, Стокгольм, Швеция

² Кафедра микробиологии, медицинский факультет, Национальный независимый университет Леона, Никарагуа

В статье представлены основные подходы к антибиотикотерапии анаэробных инфекций, описаны наиболее типичные анаэробные патогены и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам. Приведены данные исследований чувствительности к антибиотикам *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и *Fusobacterium* spp., выделенных у госпитализированных пациентов в Швеции и Никарагуа, получавших антибактериальную терапию, а также у детей в возрасте до 2 лет в Никарагуа, получавших и не получавших антибиотики. Наименее активными в отношении *Bacteroides* spp. были бензилпенициллин, цефалотин и пиперациллин, которые несколько превосходили клиндамицин и цефокситин. Обнаружены штаммы *Fusobacterium* spp., устойчивые к бензилпенициллину. Большинство штаммов *Clostridium* spp. были чувствительны к

тестируемым антибиотикам. Единственными анаэробами, устойчивыми к ампициллину и цефокситину, оказались *Bacteroides* spp., выделенные у детей, получавших антибиотики. Ни у детей, ни у взрослых не обнаружено штаммов, устойчивых к имипенему, метронидазолу и хлорамфениколу. Резистентность анаэробов, выделенных у 219 пациентов в Никарагуа, определялась к наиболее часто используемым в этой стране антибиотикам. Так, представители группы *B. fragilis* часто проявляли резистентность к ампициллину (56%), цефокситину (28%) и клиндамицину (25%). Обнаружены штаммы *Fusobacterium* spp., устойчивые к ампициллину (44%) и цефокситину (12%).

Ключевые слова: анаэробы, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность.

Ecological Aspects of Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria

M. Caceres^{1,2}, C.E. Nord¹, A. Weintraub¹

¹ Division of Clinical Bacteriology, Department of Immunology, Microbiology, Pathology and Infectious Diseases, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

² Department of Microbiology, Medicine Faculty, National Autonomous University of Leon, Nicaragua

The treatment options for the therapy of anaerobic infections, the most typical anaerobic pathogens and their mechanisms of resistance to antimicrobials are given in the article. The data on

the susceptibility testing of *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. and *Fusobacterium* spp. isolated from hospitalized adults from Sweden and Nicaragua who were receiving antimicrobial therapy and from Nicaraguan antimicrobial treated children and healthy children under 2 years of age. Benzylpenicillin, cephalotin and piperacillin were the antimicrobials less effective against *Bacteroides* species, followed by clindamycin and cefoxitin. *Fusobacterium* species resistant to benzylpenicillin were also found. A significant diffe-

Контактный адрес:

Carl Erik Nord

F82, Huddinge University Hospital

SE-141 86 Stockholm, Sweden.

Тел.: +46 8 585 878 38, 585 800 00

Факс: +46 8 711 3918

Эл. почта: carl.erik.nord@impi.ki.se

rence was observed between the Nicaraguan and Swedish patients. Most *Clostridium* species from both groups of patients were sensitive to the antimicrobial agents tested. *Bacteroides* strains were the only bacterial species resistant to ampicillin and cefoxitin isolated from children; the percentage of resistant strains increased with age. These resistant strains were isolated mainly from antimicrobial treated children. However, *Bacteroides* strains resistant to ampicillin were also isolated from the intestinal microflora of healthy children. No resistant strains to imipenem, metronidazole and chloramphenicol were found. The

antimicrobial susceptibility pattern of anaerobic and aerobic bacteria isolated from 219 Nicaraguan patients was determined against the most common antimicrobials used in Nicaragua. *B. fragilis* group strains were the most common anaerobic isolates and the most resistant to ampicillin (56%), cefoxitin (28%) and clindamycin (25%). *Fusobacterium* strains resistant to ampicillin and cefoxitin (44% and 12% resistance, respectively) were also isolated. All the gram-positive anaerobic strains isolated were sensitive to the antimicrobials tested.

Key words: anaerobes, antibacterial therapy, antibacterial resistance.

Терапия анаэробных инфекций

Учитывая, что анаэробные инфекции часто обусловлены смешанной микрофлорой, а бактериологическое исследование занимает достаточно длительное время, врачи вынуждены начинать эмпирическую антимикробную терапию до получения результатов определения чувствительности возбудителей. В этом случае, как правило, при лечении пациентов с анаэробными инфекциями возникает необходимость хирургического вмешательства, и антибиотикотерапия может быть неэффективной без адекватной хирургической обработки раны и ее дренирования [1–5].

Эмпирический выбор антибиотиков должен проводиться с учетом клинической картины заболевания, данных о наиболее типичных возбудителях инфекции, антибиотикорезистентности в соответствующем медицинском учреждении и, наконец, возможных изменений микрофлоры пациента, вызванных предшествующей терапией или непосредственно инфекцией.

Препаратами, активными при лечении большинства анаэробных инфекций, являются метронидазол, хлорамфеникол, клиндамицин, пенициллины широкого спектра, такие, как тикарциллин и пиперациллин, карбапенемы, цефокситин, комбинации β -лактама и ингибиторов β -лактамаз (тазобактам, сульбактам или клавулановая кислота) и некоторые новейшие фторхинолоны (гатифлоксацин и моксифлоксацин) [4, 5]. В связи с тем, что анаэробные инфекции, например интраабдоминальные, часто вызываются смешанной анаэробно-аэробной микрофлорой, рекомендуется использовать комбинацию антибиотиков, активных в отношении аэробов и анаэробов.

Потенциально активными против грамотрицательных аэробов являются аминогликозиды, азтре-

онам, цефалоспорины III–IV поколения и фторхинолоны.

Монотерапия препаратом с широким спектром действия, включающим энтеробактерии и анаэробы, не уступает по эффективности комбинации антибактериальных средств. Одними из наиболее эффективных препаратов для монотерапии интраабдоминальных инфекций являются цефамицины, в частности цефокситин [6]. Кроме того, для монотерапии могут быть использованы карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем, биापенем), комбинации β -лактама/ингибитор и новейшие фторхинолоны (гатифлоксацин и моксифлоксацин) [5].

Резистентность анаэробов к антибактериальным препаратам. Использование антибиотиков в клинической практике сопровождалось выделением бактерий, устойчивых к антибиотикам. В последние годы сообщалось об увеличении резистентности анаэробов к различным антибактериальным препаратам. Появление устойчивости к антибиотикам у анаэробных бактерий имеет огромное значение при выборе эмпирической терапии. Подтверждена устойчивость анаэробов к β -лактамам, клиндамицину, макролидам, тетрациклинам и нитроимидазолам [7].

Род *Bacteroides* и другие роды, выделенные из него (*Prevotella* и *Porphyromonas*), отличаются повышенной устойчивостью к различным антибиотикам [8]. Из них наиболее устойчивыми к антибактериальным препаратам являются представители группы *Bacteroides fragilis*. Часто встречаются *Fusobacterium* spp., устойчивые к β -лактамам [9]. Обнаружены резистентные к метронидазолу штаммы *Clostridium perfringens* и *Propionibacterium* spp. [7]. Список устойчивых к антибиотикам бактерий, часто встречающихся при смешанных анаэробно-

аэробных инфекциях, включает представителей группы *B. fragilis* и такие аэробные микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus aureus* [10–13].

Механизмы устойчивости анаэробных бактерий. Выделяют следующие механизмы устойчивости анаэробных бактерий:

- 1) гидролиз антибиотика различными ферментами до проникновения его к мишени действия;
- 2) снижение проницаемости бактериальной клетки;
- 3) модификация (изменение) мишени действия антибиотика;
- 4) механизмы активного выведения антибиотика из бактериальной клетки [8, 14].

Так, например, у штаммов *C. perfringens* обнаружены два гена, обуславливающие устойчивость к тетрациклину – *tetA(P)* и *tetB(P)*. Белок, кодируемый геном *tetA(P)*, служит активной тетрациклиновой “помпой” [15]. Резистентность к β -лактамам наиболее часто связана с продукцией β -лактамаз [8].

β -Лактамазы анаэробных бактерий. Продукция β -лактамаз сравнительно часто наблюдается в группе *Bacteroides*. Первая β -лактамаза *B. fragilis* описана в 1973 г. J.D. Anderson и R.V. Sykes [16]. Выделенный фермент являлся неиндуцибельной цефалоспоринозой, которая обуславливала высокий уровень устойчивости к β -лактамам. В. Olsson и соавт. сообщили, что 90% из 231 исследованных штаммов *B. fragilis* продуцировали β -лактамазы [17].

К. Sato и соавт. описали β -лактамазу, выделенную у штамма *B. fragilis*, которая разрушала многие цефалоспорины, включая цефуроксим [18]. I. Brook и соавт. обнаружили, что 53% штаммов *Bacteroides* spp., выделенных у детей, вырабатывали β -лактамазы [19]. По сообщению А. Heimdahl и соавт. [20], 42% исследованных пациентов, лечившихся пенициллинами, являлись носителями штаммов *Bacteroides*, продуцирующих β -лактамазы.

По современным данным, на основании теста гидролиза нитроцефина продукция β -лактамаз наблюдается у штаммов: *B. fragilis* (75–100%), *Bacteroides ovatus* (90–100%), *Bacteroides vulgatus* (до 100%), *Bacteroides thetaiotaomicron* (91–100%) и *Bacteroides distasonis* (58–85%). Наряду с β -лактамазопродуцирующими штаммами группы *Bacteroides* другие анаэробные грамотрицательные палочки родов *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Fusobacterium* все чаще вырабатывают β -лактамазы.

Частота продукции β -лактамаз у штаммов родов *Prevotella* и *Porphyromonas* составляет 40–60%, у фузобактерий – 5–10%, преимущественно у *F. nucleatum*, а также у штаммов *Fusobacterium mortiferum*

[21–23]. Среди клостридий синтез β -лактамаз выявлен у *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridioforme* и *Clostridium ramosum* [24–26].

Субстратный профиль β -лактамаз. Большинство β -лактамаз, продуцируемых бактериями группы *B. fragilis*, относятся к цефалоспориномам, то есть они разрушают цефалоспорины более интенсивно, чем пенициллины [27]. Описаны “чистая” пенициллиназа у *B. fragilis* [28] и фермент, гидролизующий как пенициллин, так и цефалоспорин у *B. bivius* [29]. Сообщалось также об обнаружении у штаммов *B. fragilis* ферментов, разрушающих имипенем [30]. Большинство β -лактамаз *F. nucleatum* являются пенициллиназами [31]. Т. Kesado и соавт. описали β -лактамазу у штамма *C. butyricum*, которая гидролизовала бензилпенициллин более эффективно, чем другие исследованные β -лактамазы [25].

Ингибиторы β -лактамаз. Большинство β -лактамаз бактерий группы *B. fragilis* чувствительны к клоксациллину, клавулановой кислоте, сульбактаму, тазобактаму и *p*-хлорртутьбензоату. Ферменты фузобактерий ингибируются клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом. В отношении β -лактамаз *C. butyricum* эффективны клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам и *p*-хлорртутьбензоат [25, 32].

Изоэлектрические точки β -лактамаз штаммов *B. fragilis* находятся в кислотном диапазоне pH 4,3–5,6 [17, 30]. Ферменты *F. nucleatum* имеют изоэлектрические точки в пределах 4,8 [31], а ферменты *C. butyricum* – 4,4 [25].

Молекулярная масса β -лактамаз, продуцируемых *B. fragilis*, составляет 26 500–41 500 Д, *C. butyricum* – 32 000–80 000, а *F. nucleatum* – 21 000–26 000 [8].

Антимикробные препараты

β -Лактамные антибиотики. Бензилпенициллин остается препаратом выбора при лечении анаэробных инфекций, вызванных β -лактамазонегативными бактериями. К ним относятся пептострептококки, большинство клостридий, неспорообразующие анаэробные грамположительные и некоторые грамотрицательные палочки. Бактерии группы *B. fragilis* устойчивы к пенициллинам, а большинство других анаэробных грамотрицательных палочек все чаще приобретают устойчивость к пенициллинам. К числу последних относятся *Fusobacterium* spp., пигментообразующие представители рода *Prevotella* и *Porphyromonas* spp., *Prevotella bivia* и *Prevotella disiens*, *Bilophila wadsworthia* и *Bacteroides splanchnicus*. Некоторые клостридии также вырабатывают β -лактамазы [33].

Комбинации ингибиторов β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам или тазобактам) и β -лактаманного антибиотика (ампициллин, амоксициллин, тикарциллин или пиперациллин) активны в отношении большинства β -лактамазопродуцирующих штаммов.

B. fragilis, *Prevotella* spp. и *Porphyromonas* spp. устойчивы к цефалоспорином I поколения в результате продукции цефалоспориноаз. Цефокситин является наиболее активным цефалоспорином в отношении группы *B. fragilis*, хотя 5–15% штаммов являются резистентными.

Карбапенемы (имипенем, меропенем, биापенем) отличаются очень высокой активностью против широкого спектра аэробов и анаэробов [33].

Клиндамицин является представителем группы линкосамидов, которые по химической структуре близки к макролидным антибиотикам. В отношении чувствительных микроорганизмов, таких, как *B. fragilis*, клиндамицин *in vitro* проявляет бактерицидную активность [34].

Метронидазол принадлежит к классу нитроимидазолов, к которому также относятся тинидазол и орнидазол. Метронидазол рассматривается как “золотой стандарт” при лечении большинства анаэробных инфекций, с которым сравнивают другие антибиотики, проявляющие антианаэробную активность. В первую очередь это связано с быстрым уничтожением *Bacteroides* spp. и низкой частотой устойчивости.

Механизм действия данного препарата включает 4 фазы:

- 1) проникновение в бактериальную клетку;
- 2) освобождение нитрогруппы;
- 3) цитотоксическое действие редуцированного вещества;
- 4) освобождение конечных неактивных продуктов.

Ключевой компонент бактерицидного действия метронидазола – образование окислительно-восстановительных промежуточных внутриклеточных метаболитов. Внутриклеточными мишенями для этих веществ могут быть РНК, ДНК или клеточные белки бактерий [35].

Хлорамфеникол является антибиотиком широкого спектра действия, продуцируемым различными *Streptomyces* spp. [34].

Проведенные исследования

М. Caseres и соавт. исследовали антибиотикорезистентность анаэробной микрофлоры человека [36]. Активность бензилпенициллина, пиперациллина, цефалотина, цефокситина, имипенема, клиндамицина, метронидазола и хлорамфеникола оце-

нивалась *in vitro* в отношении 95 штаммов *Clostridium* spp., 72 штаммов *Fusobacterium* spp. и 296 штаммов *Bacteroides* spp., выделенных из слюны и кала пациентов, получавших различную антибактериальную терапию в Швеции и Никарагуа в 1998 г.

Наиболее активными препаратами были метронидазол, имипенем и хлорамфеникол. Клиндамицин был также активен в отношении большинства штаммов.

18 штаммов *Bacteroides* spp., выделенных в Никарагуа, проявляли устойчивость к бензилпенициллину (МПК – 2048 мг/л), пиперациллину (МПК >4096 мг/л) и цефалотину (МПК₉₀ – 512 мг/л). Два штамма *Bacteroides* spp., выделенных в Швеции, были резистентны к бензилпенициллину (МПК – 2048 мг/л), пиперациллину (МПК >4096 мг/л) и цефалотину (МПК₉₀ – 128 мг/л). 21 изолят *Fusobacterium* spp. из Никарагуа был устойчив к бензилпенициллину и пиперациллину (МПК – 64 мг/л), тогда как штаммы из Швеции были чувствительны к тестированным антибиотикам. Один штамм *Clostridium* spp., выделенный в Никарагуа, был устойчив к бензилпенициллину и пиперациллину (МПК – 1024 мг/л). Продукция β -лактамаз обнаружена у 56,7% штаммов *Fusobacterium* spp., у 67,8% штаммов *Bacteroides* spp. и 2% штаммов *Clostridium* spp., изолированных в Никарагуа, по сравнению с 14,2, 54,1 и 8,8% соответственно выделенных в Швеции.

В другом исследовании в Никарагуа оценивалась чувствительность анаэробов кишечника детей как здоровых, так и больных, получавших антибактериальную терапию [37]. В исследовании были включены штаммы, выделенные у здоровых детей, не получавших антимикробной химиотерапии, с момента рождения и в возрасте 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес, и у детей такого же возраста, которым назначались распространенные в Никарагуа антибиотики. У 67 здоровых и 94 детей, получавших антибиотики, выделены 947 штаммов *Bacteroides* spp. и 745 штаммов *Clostridium* spp.

Минимальную подавляющую концентрацию ампициллина, цефокситина, имипенема, клиндамицина, метронидазола и хлорамфеникола определяли с помощью разведения в агаре, продукцию β -лактамаз – с помощью дисков с нитроцефином. Не обнаружено штаммов, устойчивых к имипенему, клиндамицину, метронидазолу или хлорамфениколу.

В группе детей, получавших антимикробную терапию, наблюдалось постепенное снижение чувствительности *Bacteroides* spp. к ампициллину и цефокситину при достижении 24 мес с 88 до 78% и с 94 до 81% соответственно. У здоровых детей в возрасте до 12 мес все штаммы *Bacteroides* были чувст-

вительны к цефокситину по сравнению с 92% у детей старше 1 года. Чувствительность штаммов *Bacteroides* к ампициллину у этих же детей в возрасте 1 мес составляла 91%, в 24 мес – 86%.

Все штаммы *Clostridium* были чувствительны к ампициллину и цефокситину. Продукция β -лактамаз была обнаружена только у штаммов *Bacteroides* spp. Эти данные свидетельствуют, что рациональное использование антибиотиков абсолютно необходимо для предупреждения развития резистентности у анаэробов.

М. Сасерес и соавт. исследовали также чувствительность анаэробов и аэробов, выделенных у пациентов со смешанными инфекциями в Никарагуа [38]. Всего изучено 241 штамм анаэробов и 227 штаммов аэробов, выделенных у 136 пациентов с кишечными инфекциями и 49 – с некишечными. Активность ампициллина, бензилпенициллина, цефокситина, имипенема, клиндамицина, метронидазола, хлорамфеникола, гентамицина, метициллина и ванкомицина определяли методом разведения в агаре. У всех штаммов исследовали продукцию β -лактамаз.

Имипенем, метронидазол и хлорамфеникол были наиболее активными в отношении анаэробов и несколько превосходили клиндамицин. Только бактерии группы *B. fragilis* оказались менее чувствительными к клиндамицину (МПК₉₀ – 8 мг/л).

Ампициллин был наименее активным β -лактамом в отношении большинства *B. fragilis* (МПК₉₀ >1024 мг/л), а также *E. coli* (МПК₉₀ >1024 мг/л).

Хлорамфеникол проявил меньшую активность против грамотрицательных аэробов, тогда как гентамицин отличался хорошей активностью в отношении тестированных аэробных бактерий, за исключением *E. coli* и *Pseudomonas* spp. Среди грамположительных аэробов и анаэробов *Staphylococcus aureus* были наименее чувствительными к β -лактамам – 29% метициллинорезистентных штаммов. Не обнаружено ванкомицинорезистентных штаммов *S. aureus*. Наблюдалась четкая корреляция между продукцией β -лактамаз и устойчивостью к β -лактамам.

Распространенность антимикробной устойчивости энтеротоксигенных *B. fragilis* у детей с диареей в Никарагуа недавно исследовали М. Сасерес и соавт. [39]. Энтеротоксигенные *B. fragilis* (ЕТВФ) вызывают диарею, которая обуславливает заболеваемость и летальность у детей в развивающихся странах. Фекалии исследованы у 106 детей в возрасте до 10 лет с диареей и у 60 детей того же возраста без диареи (в качестве контрольной группы).

Для обнаружения ЕТВФ использовали иммуномагнитное разделение (IMS) в комбинации с полимеразной цепной реакцией (IMS-PCR) и метод

НТ29/С1. ЕТВФ обнаружена у 9 (8,4%) детей с диареей, чаще у детей в возрасте до 1 года (11,1%). Возраст всех детей с ЕТВФ был меньше 2 лет. ЕТВФ получена в монокультуре у 5 (55,5%) из 9 детей.

Для определения чувствительности выделенных штаммов ЕТВФ использовали методику разведения в агаре. Все штаммы были резистентны к ампициллину (диапазон МПК – 8–1024 мг/л). Один штамм был также устойчив к клиндамицину (МПК – 256 мг/л). Все другие антибиотики сохраняли активность (МПК₅₀ и МПК₉₀: 8 и 16 мг/л – для цефокситина, 0,004 и 0,008 мг/л – для имипенема, 0,5 и 0,5 мг/л – для клиндамицина и метронидазола, 2 и 4 мг/л – для хлорамфеникола). Большинство (77%) ЕТВФ вырабатывали β -лактамазы.

Распространение резистентности к различным антимикробным препаратам. Бензилпенициллин, цефалотин и пиперациллин были наименее активными против *Bacteroides* spp., изолированных в Никарагуа. Не обнаружено штаммов, устойчивых к имипенему, метронидазолу и хлорамфениколу.

Ампициллино- и цефокситинорезистентные *Bacteroides* spp. преимущественно выделялись у детей, получавших антимикробную терапию. *Bacteroides* spp., устойчивые к ампициллину, встречались у детей в возрасте до 1 мес (12% устойчивых). Частота резистентности увеличивалась с возрастом, достигая 22% в 6 и 24 мес.

Ампициллинорезистентные штаммы, выделенные у здоровых детей, наблюдались реже. У детей до 3 мес жизни резистентных штаммов *Bacteroides* spp. не выделено. Частота выделения ампициллинорезистентных штаммов *Bacteroides* spp. у здоровых детей варьировала от 9 до 14%. Резистентность *Bacteroides* spp. к цефокситину составляла 6–19% у детей в возрасте 1–24 мес, получавших антибиотики.

Цефокситин был более активен, чем ампициллин, в отношении *Bacteroides* spp., изолированных у здоровых детей. Цефокситинорезистентные бактерии выделялись только у детей в возрасте 18–24 мес (8% резистентность). Резистентных штаммов *Clostridium* spp. не обнаружено.

При смешанных инфекциях резистентные штаммы выделены только в группе *B. fragilis* и среди *Fusobacterium* spp. Штаммы *B. fragilis* проявляли большую резистентность к ампициллину, цефокситину и клиндамицину, тогда как *Fusobacterium* spp. в основном были устойчивы к ампициллину и лишь некоторые штаммы – и к цефокситину. Все другие изолированные анаэробы были чувствительны к антибиотикам. У анаэробных бактерий не обнаружено устойчивости к имипенему или хлорамфениколу.

Все энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* были устойчивы к ампициллину, один штамм оказался

устойчивым также к клиндамицину (МПК – 256 мг/л).

Продукция β -лактамаз. Частыми продуцентами β -лактамаз у анаэробов являлись представители группы *Bacteroides* (69%), выделенные из нормальной микрофлоры, а также рода *Fusobacterium*, изолированные у взрослых пациентов из Никарагуа, получавших антибиотики (57%).

β -Лактамазоположительные штаммы *Bacteroides* и *Fusobacterium* обнаружены и в Швеции (54 и 14% соответственно). Кроме того, продукцию β -лактамаз наблюдали и у 19% штаммов *Bacteroides* spp., выделенных у детей, получавших антимикробную терапию, по сравнению с 9% в контрольной группе. β -Лактамазоположительные штаммы *Clostridium* spp. выделены только из нормальной микрофлоры взрослых в Никарагуа (2%) и Швеции (9%). Наиболее часто продукция β -лактамаз выявлялась у бактерий группы *B. fragilis*, полученных у пациентов с анаэробными инфекциями (80%, включая энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis*). *Fusobacterium* spp., изолированные у этих же пациентов, также часто вырабатывали β -лактамазы (56%). Среди штаммов, полученных из очагов анаэробной инфекции, только *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp. вырабатывали β -лактамазы.

Распространение анаэробных микроорганизмов при инфекциях. В исследование были включены 219 пациентов с различными инфекциями. Анаэробные бактерии были обнаружены в 138 (75%) из 185 образцов. Смешанные инфекции, обусловленные аэробами и анаэробами, составили 122 (66%) из 185. Наиболее частыми анаэробами являлись бактерии группы *B. fragilis* (110 пациентов, или 59%). Наиболее распространенной ассоциацией возбудителей при кишечных инфекциях были *B. fragilis* и *E. coli* (29%).

Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* обнаружены только у детей с диареей (8,4%). Чаще они выделялись у детей в возрасте до 1 года (11,1%) по сравнению с 4,6% у детей старше 1 года. Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* были единственными энтеропатогенами у 5 (55,5%) детей.

Cryptosporidium spp. или ротавирусы обнаружены в ассоциации с ЕТВФ у 4 детей. *Giardia lamblia* являлась наиболее частым энтеропатогеном в обеих группах (у детей с диареей – 13,2% и у “бессимптомных” детей – 18,3%). *E. coli* (энтеропатогенные и энтеротоксигенные) и ротавирусы обнаружены у 11,3% детей с диареей.

Аспекты чувствительность к антимикробным препаратам анаэробных бактерий. Анаэробные бактерии имеют большое значение при смешанных инфекциях и представляют существен-

ную часть нормальной микрофлоры человека. Наиболее частыми анаэробами желудочно-кишечного тракта являются *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и *Fusobacterium* spp.

Назначение антибактериальных препаратов – наиболее частая причина нарушения состава нормальной микрофлоры. Наряду с изменением микрофлоры антибиотики также могут способствовать появлению резистентных бактерий в ее составе [40]. Следует отметить, что штаммы *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp., выделенные у взрослых пациентов в Никарагуа, проявляли значительно большую резистентность, чем штаммы, выделенные у больных в Швеции.

Штаммы *Bacteroides* spp., устойчивые к ампициллину и цефокситину, также были изолированы из нормальной микрофлоры здоровых детей в возрасте до 2 лет в Никарагуа. Эти обстоятельства могут быть объяснены как результат влияния некоторых факторов, характерных для развивающихся стран, таких, как неправильное использование антибиотиков работниками здравоохранения и населением, а также низкое качество лекарственных средств [41].

В Никарагуа антибиотики могут приобретаться без назначения врача. Нерациональное применение в стране антибиотиков стало обыденным явлением. С другой стороны, Швеция является страной с развитой системой здравоохранения, где применение антибиотиков находится под жестким контролем. Резистентные штаммы, обнаруженные у здоровых детей в Никарагуа, отражают распространение резистентности в стационарах лечебных учреждений. Появление устойчивых бактерий кишечной микрофлоры у отдельных пациентов при антимикробной терапии может стать наиболее важным фактором распространения резистентных штаммов среди других пациентов в условиях стационара [42].

Естественная микрофлора является источником большинства анаэробов, вызывающих инфекции у человека. Исключения представляют *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium difficile* [4]. Все типы инфекций, развивающиеся в организме, могут быть вызваны анаэробами. И ни один орган или ткань человека не имеет врожденного иммунитета против анаэробных инфекций.

Большинство анаэробных инфекций обусловливается как анаэробными, так и аэробными микроорганизмами. Наиболее часто выделяемыми анаэробами являются представители группы *B. fragilis*, (особенно *B. fragilis*), *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *C. perfringens* и *C. ramosum* [1].

В Никарагуа штаммы группы *B. fragilis* были обнаружены в 59% случаев из 185 положительных

клинических образцов, выделенных у пациентов с различными инфекционными заболеваниями. Штаммы *B. fragilis* часто обнаруживались в ассоциации с грамотрицательными аэробами, особенно *E. coli*.

Fusobacterium spp., *Clostridium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. также выделялись в сочетании с аэробными бактериями (66%). Штаммы *B. fragilis* в виде монокультуры или в смешанных культурах чаще наблюдались при кишечных инфекциях. Эти данные совпадают с сообщением из Турции [43].

Развитие устойчивости к антибиотикам у анаэробных бактерий значительно влияет на выбор антимикробных препаратов для эмпирической терапии. В настоящих исследованиях у пациентов с различными инфекциями были обнаружены штаммы *B. fragilis*, устойчивые к ампициллину (56%), клиндамицину (25,5%), цефокситину (28%) и метронидазолу (3%), а также *Fusobacterium* spp., резистентные к ампициллину (44%) и цефокситину (12%). Все энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis*, выделенные у детей с диареей, были устойчивы к ампициллину, а один штамм – к клиндамицину.

Все чаще сообщается о появлении устойчивости анаэробов к различным антибиотикам, особенно к β -лактамам, клиндамицину, макролидам, тетрациклинам и нитроимидазолам [7]. В данном исследовании не обнаружено устойчивости к хлорамфениколу и имипенему. *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. и другие грамположительные анаэробные неспорообразующие палочки были чувствительны ко всем тестируемым антибиотикам.

Выработка β -лактамаз является основным механизмом устойчивости к β -лактамам антибиотикам. Они являются ферментами, разрушающими (гидролизующими) β -лактамы препараты [8, 24, 27, 44, 45]. Мы обнаружили, что грамотрицательные аэробы и анаэробы часто продуцируют β -лактамазы. Количество штаммов, вырабатывающих β -лактамазы, варьировало от 70% у грамотрицательных анаэробов до 80% у грамотрицательных аэробов. Анаэробные грамположительные бактерии крайне редко вырабатывали β -лактамазы.

Незначительное количество *Clostridium* spp., выделенных из нормальной микрофлоры пациентов,

получавших антимикробную терапию в Никарагуа и Швеции, продуцировали β -лактамазы – 2 и 9% соответственно. Профиль резистентности к ампициллину, бензилпенициллину, цефалотину и цефокситину у *Bacteroides* spp., штаммов группы *B. fragilis* и *Fusobacterium* spp. коррелировал с профилем вырабатываемых β -лактамаз.

Нормальная микрофлора человека является четко сбалансированной экосистемой, которая может быть нарушена под влиянием нескольких факторов. Один из наиболее важных факторов – назначение антимикробных препаратов. Нарушая состав микрофлоры, они повышают восприимчивость макроорганизма к суперинфекции комменсалами, способствует развитию резистентных штаммов из бактерий нормальной микрофлоры.

Появление устойчивых штаммов в кишечной микрофлоре во время антибиотикотерапии может стать важным фактором распространения резистентных бактерий среди пациентов в условиях стационара. Нормальная микрофлора считается одним из наиболее значимых защитных механизмов организма. Однако она также является эндогенным источником патогенных бактерий. Учитывая, что анаэробы представляют наиболее распространенную группу, входящую в состав нормальной микрофлоры, можно предположить, что ни один орган или ни одна ткань человека не имеет иммунитета к этим микроорганизмам. Анаэробные инфекции возникают довольно часто, и большинство из них представляют собой смешанные инфекции, включающие как анаэробные, так и аэробные бактерии.

Анаэробные инфекции отличаются широкой распространенностью и значительной летальностью заболевших. В связи с этим эмпирическая терапия должна начинаться как можно раньше. Однако часто для их успешного лечения необходимо хирургическое вмешательство, так как изолированное назначение антибиотиков может оказаться недостаточно эффективным.

Выбор оптимальной терапии может быть основан на опубликованных данных о чувствительности. Тем не менее, учитывая различную устойчивость в различных регионах и даже в больницах, следует периодически изучать распространение резистентности анаэробов в отдельных стационарах и выявлять появившиеся устойчивые штаммы бактерий.

Литература

1. Finegold S.M. Anaerobic infections in humans: An overview. *Anaerobe* 1995;1:3-9.
2. Nord C.E. Treatment of intraabdominal infections.

World wide clinical trials. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4:S17-25.

3. Brismar B., Nord C.E. Monobactams and carbapenems for treatment of intraabdominal infections. *Infection* 1999;27:136-47.

4. Olsen I., Solberg C.O., Finegold S.M. A primer on anaerobic bacteria and anaerobic infections for the uninitiated. *Infection* 1999;27:159-65.
5. Nord C.E. Use of newer quinolones for the treatment of intraabdominal infections: Focus on clinafloxacin. *Infection* 1999;27:166-72.
6. Gorbach S.L. Antibiotic treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 1994;18:305-10.
7. Rasmussen B.A., Bush K., Tally F.P. Antimicrobial resistance in anaerobes. *J Infect Dis* 1997;24:110-20.
8. Hedberg M., Nord C.E. Beta-lactam resistance in anaerobic bacteria. *J Chemother* 1996;8:3-16.
9. Garcia-Rodriguez J.A., Garcia-Sanchez J.E., Munoz-Bellido J.L. Antimicrobial resistance in anaerobic bacteria: Current situation. *Anaerobe* 1995;1:69-80.
10. Lubbe M.M., Botha P.L., Chalkley L.Y. Comparative activity of eighteen antimicrobial agents against anaerobic bacteria isolated in South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:46-54.
11. Wexler H.M., Molitoris E., Molitoris D., Finegold S.M. In vitro activity of levofloxacin against a selected group of anaerobic bacteria isolated from skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:984-6.
12. Zwolska Z., Jezierska-Anczukow A., Filczak K., et al. A Polish multicenter survey of Antimicrobial susceptibility and prevalence of β -lactamase productions among bacterial pathogens isolated from hospitalized and ambulatory patients. *Pol Merkuriusz Lek* 1998;4:241-6.
13. Doern G.V., Johns R.N., Pfaller M.A., Kugler K.C., Beach M.L. The SENTRY Study Group (North America). Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:65-72.
14. Wise R. A review of the mechanisms of action and resistance of antimicrobial agents. *Can resp J* 1999;6:20A-2A.
15. Sloan J., Murry L.M., Luras D., Levy S.B., Rood J.L. The *Clostridium perfringens* TetP determinant comprises two overlapping genes: tet(P), which mediates active tetracycline efflux, and tetB(P), which is related to the ribosomal protection family of tetracycline-resistance determinants. *Mol Microbiol* 1994;11:403-15.
16. Anderson J.D., Sykes R.B. Characterization of a β -lactamase obtained from a strain of *Bacteroides fragilis* resistant to beta-lactam antibiotics. *J Med Microbiol* 1973;6:201-6.
17. Olsson B., Nord C.E., Wadstrom T. Formation of β -lactamase in *Bacteroides fragilis*: Cell bound and extracellular activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:727-35.
18. Sato K., Inoue M., Mitsuhashi S. Activity of β -lactamase produced by *Bacteroides fragilis* against newly introduced cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:736-7.
19. Brook I., Calhoun L., Yocum P. β -Lactamase-producing isolates of *Bacteroides* species from children. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:164-6.
20. Heimdahl A., Von Konow L., Nord C.E. β -Lactamase producing *Bacteroides* species in the oral cavity in relation to penicillin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1981;8:225-9.
21. Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activities of gatifloxacin compared to those of seven other agents against anaerobic organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2459-62.
22. Hoellman D.B., Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. In vitro activities of cefminox against anaerobic bacteria compared with those of nine other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:495-501.
23. Nyfors S., Kononen E., Takala A., Jousimies-Somer H. β -Lactamase production by oral anaerobic Gram-negative species in infants in relation to previous antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1591-4.
24. Nord C.E. Mechanisms of beta-lactamase resistance in anaerobic bacteria. *Rev Infect Dis* 1986;8:543-7.
25. Kesado T., Lindqvist L., Hedberg M., Tuner K., Nord C.E. Purification and characterization of a new β -lactamase from *Clostridium butyricum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1302-7.
26. Hedberg M., Lindqvist L., Tuner K., Nord C.E. Effect of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam on three different β -lactamase from *Bacteroides uniformis*, *Clostridium butyricum* and *Fusobacterium nucleatum*. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:17-25.
27. Nord C.E., Hedberg M. Resistance to beta-lactam antibiotics in anaerobic bacteria. *Rev Infect Dis* 1990;12:231-3.
28. Sato K., Matsuura Y., Inoue M., Mitsuhashi S. Properties of a new penicillinase type produced by *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:579-84.
29. Lacroix J.M., Lamothe F., Malaquin F. Role of *Bacteroides bivius* β -lactamase in beta-lactam susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:694-8.
30. Hedberg M., Edlund C., Lindqvist L., Rylander M., Nord C.E. Purification and characterization of a new imipenem hydrolysing metallo- β -lactamase from *Bacteroides fragilis*. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:105-13.
31. Tuner K., Lindqvist L., Nord C.E. Purification and properties of a novel β -lactamase from *Fusobacterium nucleatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:943-7.
32. Sato K., Matsuura Y., Miyata M., Inoue M., Mitsuhashi S. Characterization of cephalosporinases from *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Bacteroides vulgatus*. *J Antibiot* 1983;36:76-85.
33. Brook I. Anaerobic infections. *Med Microbiol* 1999;10:137-53.
34. Stratton C.W. Mechanisms of action for antimicrobial agents: General principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. In: Lorian V., ed. *Antibiotics in laboratory medicine*, 4th ed. Williams & Wilkins; 1996. p. 579-603.
35. Freeman C.D., Klutman N.E., Lamp K.C. Metronidazole: A therapeutic review and update. *Drugs* 1997;54:679-780.
36. Caceres M., Hedberg M., Lindqvist L., Nord C.E. Purification and characterization of a beta-lactamase from *Bacteroides distasonis*. *J Chemother* 1991;3 (Suppl): 131-4.
37. Caceres M., Carera E., Palmgren A.-C., Nord C.E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria from the intestinal microflora of healthy children and

- antimicrobial-treated children in Nicaragua. *Span J Chemother* 1998;3:221-8.
38. Caceres M., Carera E., Palma A., Berrios G., Weintraub A., Nord C.E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and aerobic bacteria isolated from mixed infections in Nicaragua. *Span J Chemother* 1999;12:332-9.
39. Caceres M., Zhang G., Weintraub A., Nord C.E. Prevalence and antimicrobial susceptibility of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in children with diarrhea in Nicaragua. *Anaerobe* 2000;6:143-8.
40. Edlund C., Nord C.E. Ecological impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora. *Alpe Adria Microbiol J* 1993;3:137-64.
41. Okeke I.N., Lamikanra A., Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors seeding to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis* 1999;5:18-27.
42. Stark C., Edlund C., Nord C.E. Ecological balance and disturbance in the oropharyngeal and gastrointestinal microflora. *Span J Chemother* 1996;4:250-9.
43. Durmaz B., Durmas R., Tastekin N. Evaluation of culture results of specimens from patients with suspected anaerobic infection. *Microbiologica* 1999;22:155-9.
44. Bush K. Characterization of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:259-63.
45. Medeiros A.A. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997;24:S10-45.

УДК 615.33.032

Бактерии рода *Leuconostoc*: клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам

Л.И. Ахметова, Е.Ю. Первалова, С.М. Розанова

Центр лабораторной диагностики, г. Екатеринбург, Россия

В настоящее время ванкомицин во многих случаях является препаратом выбора для терапии тяжелых инфекций, вызванных грамположительными кокками. Более того, он часто бывает единственным эффективным препаратом в отношении множественно-устойчивых штаммов бактерий. В связи с этим важна идентификация редко встречающихся в клинической практике микроорганизмов, обладающих природной устойчивостью к ванкомицину, в частности бактерий рода *Leuconostoc*. Это позволит не только

назначить адекватную антимикробную терапию, но и поможет избежать ошибочных заявлений о выделении ванкомицинорезистентных штаммов стрептококков, пневмококков и энтерококков.

В статье представлены схемы идентификации представителей рода *Leuconostoc* и описание клинического случая бактериемии, вызванного данным микроорганизмом.

Ключевые слова: лейконосток, ванкомицин, микробиологическая диагностика, идентификация, бактериемия.

Genus *Leuconostoc*: Clinical Significance, Identification, Susceptibility to Antimicrobials

L.I. Ahmetova, E.J. Perevalova, S.M. Rozanova

Microbiological Laboratory of Center of Laboratory Diagnostics, Ekaterinburg, Russia

In many cases vancomycin is a drug of choice for the treatment of serious gram-positive infections and what is more important vancomycin is often the only antimicrobial agent that active against multiresistant strains. In this connection the correct identification of intrinsically vancomycin-resistant bacteria that quite uncommon in clinical practice, in particular *Leuconostoc* spp., is important. Prompt identification of this bacterium will lead not only to

administration of adequate antibiotic therapy but also to avoid the mistaken reports about vancomycin resistance in streptococci, enterococci and other streptococcus-like bacteria.

Approaches to identification of *Leuconostoc* are presented. One case of *Leuconostoc* bacteremia is described.

Key words: *Leuconostoc*, vancomycin, laboratory diagnosis, identification, bacteremia.

Введение

Широкое использование антибактериальных препаратов в клинической практике приводит к селекции высокорезистентных штаммов микроорганизмов. Так, следствием широкого применения β -лактамных антибиотиков явилось распространение метициллинорезистентных стафилококков и устойчивых к ампициллину энтерококков. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных

этими часто встречающимися в клинической практике возбудителями, является ванкомицин.

До настоящего времени в России не было достоверных сообщений о выделении ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину. В то же время необходимо помнить о возможности инфицирования относительно редко встречающимися в клинической практике микроорганизмами с

природной устойчивостью к ванкомицину, среди которых наибольшее значение имеют бактерии рода *Leuconostoc*.

Общая характеристика бактерий рода *Leuconostoc*

Стрептококкоподобные бактерии рода *Leuconostoc* из клинического материала впервые выделены Handwerger в середине 80-х годов прошлого века [1].

Leuconostoc spp. – грамположительные, каталазонегативные, неспорообразующие, неподвижные, гетероферментативные факультативно-анаэробные кокки, широко распространенные в окружающей среде, включая почву и растения [2, 3].

Род *Leuconostoc* включает "типичного представителя" *L. mesenteroides* и 8 "второстепенных" видов – *L. pseudomesenteroides*, *L. lactis*, *L. citreum*, *L. gelidum*, *L. carnosum*, *L. fallax*, *L. argentinum* и *L. oenos*. Два других ранее существовавших вида, *L. cremoris* и *L. dextranicum*, упразднены в связи с тем, что генетически являются не более чем подвидами *L. mesenteroides*. А упомянутый вид *L. pseudomesenteroides*, возможно, будет выделен в новый род *Wesella* (*W. pseudomesenteroides*) [3].

Благодаря использованию молекулярных методов исследования, установлено, что вид *L. oenos* генетически достаточно далек от остальных представителей рода *Leuconostoc*. В связи с этим предложено перенести его в новый род *Oenococcus* как *O. oeni* [3].

L. mesenteroides и *L. lactis* изолируются преимущественно из молока и молочных продуктов. *L. oenos* был выделен только из вина. *L. pseudomesenteroides* и *L. citreum* обнаруживаются на растениях, овощах и в молочных продуктах. *L. gelidum* и *L. carnosum* чаще всего выделяются из мяса и мясных продуктов, *L. fallax* – из консервированных овощей. *L. argentinum* изолирован из непастеризованного молока в Аргентине, как следует из названия [3].

Клиническое значение бактерий рода *Leuconostoc*

Представители рода *Leuconostoc* имеют скорее экономическое, чем клиническое значение, поскольку они используются в изготовлении некоторых молочных продуктов и вина. Однако в последние годы эти микроорганизмы все чаще выделяются при инфекциях в основном от пациентов с иммунодефицитными состояниями.

В литературе описаны случаи выделения *Leuconostoc* spp. из крови больных со злокачественными новообразованиями и длительной катетеризацией, из интраабдоминальных абсцессов и абсцессов печени, а также из раневого отделяемого

при послеоперационных инфекциях и при одонтогенных абсцессах [4–8]. Описан также случай гнойного менингита, вызванного *Leuconostoc* spp. у 16-летней, ранее здоровой, пациентки [8].

Другой группой риска, возможно, даже более важной, чем пациенты с иммуносупрессией, являются новорожденные и дети первых лет жизни. Так, I.R. Friedland et al. описали случай гнойного менингита, вызванного *Leuconostoc mesenteroides* у месячного ребенка [9], а J. Carapetis et al. – 2 случая бактериемии *Leuconostoc* spp. у детей с некротизирующим энтероколитом, длительно получавших парентеральное питание [10]. Более того, описано несколько случаев бактериемии, связанной с употреблением детского питания, контаминированного *L. mesenteroides* [11].

Дополнительными факторами, предрасполагающими к заражению, являются: длительное госпитальное лечение, применение устройств (венозных катетеров, гастро- или трахеостомы, дренажных фистул), нарушающих целостность кожи и слизистых оболочек, обширные хирургические вмешательства, снижение барьерной функции кишечника, предшествующая антибактериальная терапия препаратами, недостаточно активными в отношении лейконостока [1, 12–15].

Следует признать, что инфекционные заболевания, вызванные *Leuconostoc* spp., регистрируются редко. Это связано не только с тем, что данный микроорганизм действительно имеет невысокое клиническое значение, но и с отсутствием практики его выделения, в основном в связи с недостаточным уровнем знаний лабораторных работников.

Сложность идентификации также связана и со сходством некоторых свойств данного микроорганизма с другими, более распространенными бактериями – пневмококками, зелеными стрептококками, особенно *Streptococcus sanguis* II, и лактобактериями, что может быть причиной лабораторных ошибок [3, 16].

Среди факторов патогенности *Leuconostoc* spp. известен лейкоцидин J (бактерицин), инактивирующий протеолитические ферменты и бактерицидный в отношении лактобактерий и некоторых других микроорганизмов [17, 18, 19]. Однако в целом "классических" факторов патогенности, таких, как продукция токсинов, у представителей рода *Leuconostoc* не выявлено.

Активность антибактериальных препаратов в отношении *Leuconostoc* spp.

Лейконосток принадлежит к немногим грамположительным бактериям, включая *Pediococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Erysipelothrix* spp. и некоторые эн-

терококки, природно-резистентным к гликопептидным антибиотикам – ванкомицину и тейкопланину.

Природная устойчивость представителей рода *Leuconostoc* к гликопептидам связана с тем, что концевой участок пентапептида, используемого для построения клеточной стенки лейконостока, представлен депсипептидом аланин-лактат, а не дипептидом аланин-аланин, как у чувствительных к ванкомицину бактерий.

Однако, несмотря на резистентность к гликопептидам, *Leuconostoc* spp. чувствителен к большинству антибиотиков, активных в отношении стрептококков. Так, лейконосток обычно чувствителен к пенициллину, ампициллину, клиндамицину, эритромицину и фосфомицину [14, 16]. Показана также активность *in vitro* нового кетолида HMR3 647 [20]. Умеренную активность проявляют имипенем, цефалоспорины, тетрациклины и хлорамфеникол [14, 16].

Интересно, что, кроме природной резистентности к ванкомицину, бактерии рода *Leuconostoc* обладают рядом других уникальных свойств. Так, *L. mesenteroides* резистентен к фитонцидам чеснока, а *L. oenos* – к низким значениям pH среды (pH 2,6) [21, 22].

Крайне лимитированные клинические данные свидетельствуют, что, по-видимому, препаратом выбора для терапии инфекций, вызванных *Leuconostoc* spp., является пенициллин или ампициллин [1, 16]. Однако следует учитывать, что

встречаются штаммы лейконостока со сниженной чувствительностью к этим антибиотикам [14].

Лабораторная диагностика

Клиническое значение имеет выделение *Leuconostoc* spp. только из заведомо стерильных источников (кровь, ликвор, перитонеальная и суставная жидкости) при соблюдении всех правил асептики и антисептики. Если же лейконосток обнаружен в материале, вероятность контаминации которого высока (например, в отделяемом из раны), клиническое значение данный факт имеет только в том случае, если не обнаружено никаких других более вирулентных микроорганизмов или если лейконосток в большом количестве выделяется при нескольких анализах последовательно взятого материала [1, 14].

Забор, транспортирование и хранение клинического материала. Не описано каких-либо специфических требований, предъявляемых к забору, транспортированию и хранению клинического материала для исследования его на наличие бактерий рода *Leuconostoc*. Поскольку лейконосток является факультативным анаэробом, для него приемлемы рутинные методы, принятые для неанаэробных бактерий [1].

Выделение из клинического материала. Культура *Leuconostoc* spp. может быть выделена при рутинном исследовании клинического материала. Никаких специальных питательных сред и условий для культивирования не требуется. Данный микро-

Таблица 1. Идентификация стрептококков и стрептококкоподобных бактерий [3]

Наименование рода бактерий	Чувствительность к ванкомицину	Каталаза	Продукция газа из глюкозы	ЛАП	ПИР	Гидролиз эскулина	Рост в 6,5% растворе NaCl	Гидролиз аргинина	Рост при температуре	
									10°C	45°C
<i>Streptococcus</i>	Ч	–	–	+	–	В	В	В	–	– (+)
<i>Enterococcus</i>	Ч (Р)	–	–	+	+	+	+	В	+	+
<i>Lactococcus</i>	Ч	–	–	+	+	+	В	–	+	–
<i>Aerococcus</i>	Ч	–	–	В	В	–	+	–	В	–
<i>Leuconostoc</i>	Р	–	+	–	–	В	В	–	+	В
<i>Pediococcus</i>	Р	–	–	+	–	+	В	В	–	В
<i>Gemella</i>	Ч	–	–	В	В	–	–	–	–	–
<i>Alloiococcus</i>	Ч	+	–	+	+	–	+	–	–	–
<i>Vagococcus</i>	Ч	–	–	+	+	+	+	В	+	–
<i>Tetragenacoccus</i>	Ч	–	–	+	–	?	?	?	–	–
<i>Globicatella</i>	Ч	–	–	–	+	+	+	–	–	–
<i>Helcococcus</i>	Ч	–	–	–	+	+	В	–	?	?

Примечание: ЛАП – лейцинаминопептидаза, Ч – чувствительный, “+” – положительный результат, “+ (–)” – большинство штаммов дают положительный результат, В – переменный результат, ПИР – пирролидонил-бета-нафтилаид, Р – резистентный, “–” – отрицательный результат, “– (+)” – большинство штаммов дают отрицательный результат, ? – нет данных.

Таблица 2. Дифференциация ванкомицинорезистентных стрептококкоподобных бактерий [25]

Наименование рода бактерий	Устойчивость к ванкомицину	Гидролиз L-пирролидонил-бета-нафтиламида (ПИР-тест)	Наличие фермента лейцинаминопептидазы
<i>Leuconostoc</i>	+	–	–
<i>Enterococcus</i> *	+	+	+
<i>Pediococcus</i>	+	–	+

* Большинство штаммов чувствительны

организм хорошо растет на обычных обогащенных неселективных средах, таких, как кровяной и шоколадный агар [1, 23, 24].

Идентификация. На кровяном агаре лейконосток формирует мелкие колонии с альфа-гемолизом (в этом случае они очень похожи на зеленеющие стрептококки) или без гемолиза.

Тест на наличие каталазы дает отрицательный результат.

При окраске по Граму лейконостоки представляют собой грамположительные кокки, располагающиеся в виде цепочек, особенно тогда, когда мазок сделан с жидкой питательной среды. Правильное проведение микроскопии крайне важно, поскольку она также в большинстве случаев позволяет дифференцировать лейконосток от лактобактерий.

Основная проблема идентификации представителей рода *Leuconostoc* состоит в том, что данные микроорганизмы часто могут быть ошибочно идентифицированы как зеленеющие стрептококки (особенно *Streptococcus sanguis* II), пневмококки, энтерококки или лактобактерии. Это обстоятельство приводит к ошибочным утверждениям о появлении ванкомицинорезистентных штаммов стрептококков, пневмококков и энтерококков.

В табл. 1 приведены основные отличительные свойства стрептококков и стрептококкоподобных бактерий, включая лейконосток.

Природная резистентность *Leuconostoc* spp. к ванкомицину позволяет быстро дифференцировать данный микроорганизм от большинства других стрептококкоподобных бактерий, за исключением *Pediococcus* spp. и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков, дифференциальная диагностика которых приведена в табл. 2.

В табл. 3 представлена видовая идентификация представителей рода *Leuconostoc*.

Случай из практики

В микробиологической лаборатории Центра лабораторной диагностики г. Екатеринбурга в 1998 г. была выделена культура *Leuconostoc* spp. из крови

ребенка (возраст – 23 дня) с диагнозом “энтероколит”. Ранее в литературе были описаны аналогичные случаи обнаружения *Leuconostoc* spp. у грудных детей с патологией желудочно-кишечного тракта, в основном с некротическим энтероколитом.

Для бактериологического исследования крови, идентификации и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам в лаборатории применяли микробиологические анализаторы “Bactec-9240” и “Sceptor” (Becton Dickinson, США). Выделенная культура идентифицирована как *Streptococcus agalactiae*. Она оказалась резистентной к ванкомицину и чувствительной к пенициллину и ампициллину.

После получения столь необычного результата на автоматизированной системе дополнительно были выполнены следующие тесты: САМР-тест (для подтверждения вида *S. agalactiae*), серотипирование, определение чувствительности диско-диффузионным методом к ранее тестированным антибиотикам. В результате микроорганизм идентифицирован как зеленеющий стрептококк, чувствительный к пенициллину и резистентный к ванкомицину. В то же время результаты серотипирования показали, что данный микроорганизм, по-видимому, имеет G-групповой антиген.

Для подтверждения результата выделенную культуру направили в Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии*, где методом E-тестов была определена чувствительность к антибиотикам. Данный микроорганизм действительно был резистентен к гликопептидным антибиотикам – ванкомицину (МПК >256 мг/л) и тейкопланину (МПК >256 мг/л). В то же время он был чувствителен к ампициллину (0,5 мг/л). В дальнейшем данный штамм был отправлен в бактериологическую лабораторию Центрального госпиталя г. Лиона (Франция)*, где на автоматическом анализаторе (BioMerieux, Франция) культура была окончательно идентифицирована как *Leuconostoc* spp.

* Авторы выражают искреннюю признательность за содействие в работе сотрудникам Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и М. Chomarar (Hospices civils de Lyon, France).

Таблица 3. Идентификация видов бактерий рода *Leuconostoc* [3]

Тест	<i>L. mesenteroides</i> ss. <i>mesenteroides</i>	<i>L. mesenteroides</i> ss. <i>dextranum</i>	<i>L. mesenteroides</i> ss. <i>cremoris</i>	<i>L. (W.) para-mesenteroides</i>	<i>L. pseudomesenteroides</i>	<i>L. citreum</i>	<i>L. lactis</i>	<i>L. (O) enos</i>	<i>L. gelidum</i>	<i>L. carnosum</i>	<i>L. fallax</i>	<i>L. argentinum</i>
Желтый пигмент	-	-	- (+)	-	- (+)	+	-	-	-	-	-	-
Рост при температуре:												
10 °C	?	?	?	?	+	+	?	?	+	+	+	+
37 °C	+ (-)	+	-	+ (-)	+	- (+)	+	+ (-)	- (+)	- (+)	+	+
45 °C	-	?	?	?	-	-	-	?	-	-	-	-
Гидролиз эскулина	+ (-)	+ (-)	-	+ (-)	+	+	- (+)	+	+	- (+)	?	-
Декстран из сахарозы	+	+	-	-	?	?	-	-	B	+	?	-
Кислота из:												
амигдалина	B	B	-	-	- (+)	+ (-)	-	?	+	-	-	-
L-арабинозы	+ (-)	-	-	+	+ (-)	+	- (+)	B	+	-	-	B
арбутина	?	-	-	-	- (+)	+	-	?	+	-	-	-
целлобиозы	+ (-)	B	-	B	+ (-)	+	-	B	+	B	-	B
фруктозы	+	+	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+ (-)
галактозы	+ (-)	B	+ (-)	+	+ (-)	- (+)	+	B	-	-	+	+
β -гентибиозы	B	?	-	- (+)	B	+	-	?	?	?	?	B
глюконата	B	?	-	+	B	+	-	?	-	-	?	-
глюкозы	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
лактозы	B	+	B	-	B	-	+	-	-	-	-	+
мальтозы	+	+	- (+)	+	+	+	+	-	B	B	+	+
маннитола	+*	B	-	+*	- (+)	B	-	-	-	-	+*	B
маннозы	+	B	B	+	+	+	+	B	+	B	+	+
мелибиозы	+	B	- (+)	+	+ (-)	-	+ (-)	+	+	B	+	+
рафинозы	+ (-)	B	- (+)	- (+)	+ (-)	-	+ (-)	+	+	B	-	+ (-)
рибозы	+ (-)	?	- (+)	+	+	-	-	?	B	B	+	-
салицина	+	B	-	- (+)	B	+	-	+	+	B	-	-
крахмала	-	-	-	-	+*	-	-	?	?	?	?	-
сахарозы	+	+	?	+	+ (-)	+	+	-	+	+	+	+
трегалозы	+	+	?	+	+	+	B	+	+	+	+*	B
туранозы	+ (-)	?	-	+	+ (-)	+	-	?	?	?	+	B
ксилозы	+	B	- (+)	-	+	- (+)	-	B	-	-	-	B
Откуда чаще выделяется	Молочные продукты, овощи	Молочные продукты	Молочные продукты	Молочные продукты	Растения, овощи, молочные продукты	Растения	Молочные продукты	Вино	Мясо и мясные продукты	Мясо и мясные продукты	Консервированные овощи	Непастеризованное молоко (в Аргентине)

Примечание: "+" – положительная реакция, "-" – отрицательная реакция, "?" – нет данных, "*" – положительная реакция, но медленная или слабовыраженная, "-" – отрицательный результат, "+" – положительный результат, "B" – вариабельная реакция, "-" – большинство штаммов дает отрицательную реакцию, "+" – большинство штаммов дает положительную реакцию, "-" – большинство штаммов дает отрицательную реакцию, "?" – нет данных, "*" – положительная реакция, но медленная или слабовыраженная, "-" – отрицательный результат, "+" – положительный результат.

УДК 616.24-002-085

Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией

(По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней, 2000 г., и Канадского общества инфекционных болезней/ Канадского торакального общества, 2000 г.)

А.И. Синопальников¹, Л.С. Страчунский²

¹ Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия

Диагностика и лечение *внебольничной пневмонии* (ВБП) остается одной из актуальных проблем современной терапии. В желании оптимизировать перечень диагностических исследований и подходы к антибактериальной терапии ВБП с начала 90-х годов стали создаваться и активно популяризоваться многочисленные согласительные рекомендации по ведению пациентов с ВБП – Канадского общества инфекционных болезней – КОИБ (1993) [1], Американского торакального общества (1993) [2], Британского торакального общества (1993) [3], Американского общества инфекционных болезней – АОИБ (1998) [4], Европейской рабочей группы по изучению внебольничной пневмонии (1998) [5] и др.

Поначалу подобные рекомендации вызвали оживленные дискуссии о роли и месте самих рекомендаций в практической деятельности врача. Однако со вре-

менем споры уступили место убежденности в том, что приверженность рекомендациям минимизирует стоимость лечения, сокращает сроки госпитального лечения и сопровождается снижением летальности.

Очевидно, что подобные рекомендации являются лишь отправной точкой, оставляя известную свободу действий практическому врачу, которую предлагалось понимать лишь как разумную инициативу, основывающуюся на результатах современных, хорошо организованных контролируемых исследований.

В этом контексте особый интерес представляют недавно опубликованные рекомендации АОИБ (2000) [6] и КОИБ / Канадского торакального общества – КОИБ/КТО (2000) [7], обосновывающие тактику ведения ВБП у взрослых иммунокомпетентных больных. На краткой характеристике этих рекомендаций мы и остановимся.

Если попытаться выделить два ключевых вопроса, обсуждаемых на страницах цитируемых рекомендаций, то это – “Где лечить пациента?” и “Как лечить пациента?”.

Принципиально важным признается разделение пациентов на

амбулаторных, то есть тех, которых следует лечить в амбулаторно-поликлинических условиях, и *стационарных*, то есть тех, которые в силу тяжести основного заболевания или социальных условий требуют госпитализации. Сообразно этому разделению разнятся объем диагностических исследований, а с учетом своеобразия прогнозируемой этиологии “легкой/среднетяжелой” и “тяжелой” пневмонии – и тактика антимикробной химиотерапии.

Ответ на первый вопрос “Где лечить пациента?” американские и канадские эксперты находят в исследовании M.J. Fine et al.^{1,2} изучавших факторы риска возможного летального исхода с суммарной балльной оценкой таких параметров, как возраст, результаты лабораторных анализов, данные физического обследования, наличие сопутствующих заболеваний (рис. 1, табл. 1, 2).

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников
105229, Москва, Госпитальная пл., 3
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,
кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел./факс (095) 263-5372
Эл. почта: aisyn@online.ru

¹ Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1996; 275:134-41.

² Fine M.J., Aubble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243-50.

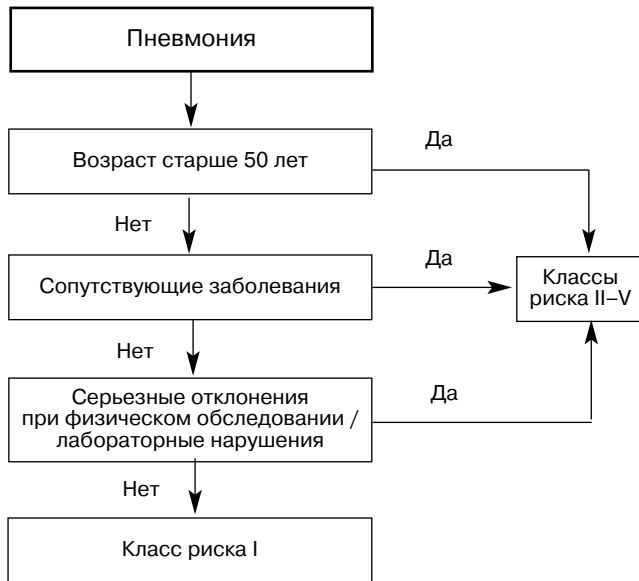


Рис. 1. Алгоритм оценки прогноза течения внебольничной пневмонии (M.J. Fine, T.E. Aubble, D.M. Yealy, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 36:243-50)

Таблица 1. Балльная оценка исхода внебольничной пневмонии (M.J. Fine, T.E. Aubble, D.M. Yealy, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243-50)

Физический признак	Баллы	Лабораторный признак	Баллы
Нарушение сознания	+20	pH < 7,35	+30
Тахипное ≥ 30 /мин	+20	Азот мочевины крови > 10,7 ммоль/л	+20
Гипотензия (АД сист.) < 90 мм рт. ст.	+20	Na ⁺ < 130 мэкв/л	+20
Гипотермия (<35°C) или гипертермия ($\geq 40^\circ\text{C}$)	+15	Глюкоза > 13,9 ммоль/л	+10
Тахикардия ≥ 125 /мин	+10	Гематокрит < 30%	+10
Плевральный выпот	+10	PaO ₂ < 60 мм рт. ст.	+10

Таблица 2. Балльная оценка исхода внебольничной пневмонии (M.J. Fine, T.E. Aubble, D.M. Yealy, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243-50)

Класс риска	Баллы	Летальность, %	Лечение
I	*	0,1	Амбулаторное
II	< 70	0,6	Амбулаторное
III	71–90	2,8	Стационарное
IV	91–130	8,2	Стационарное
V	> 130	29,2	Стационарное

* Отсутствие предикторов неблагоприятного исхода.

В этом исследовании ретроспективно был дан анализ более 38 000 случаев ВБП. Пациентов с пневмонией, развившейся на фоне иммунодефицитного состояния, в это исследование не включали. В соответствии с меньшей или большей вероятностью смертельного исхода были выделены 5 классов риска пациентов с ВБП. Авторы пришли к выводу, что пациенты, соответствующие I–II классам риска, то есть характеризующиеся минимальной вероятностью летального исхода, могут лечиться в амбулаторных условиях. Пациенты, входящие в III класс риска, нуждаются в непродолжительном госпитальном лечении. Те же, у кого суммарная балльная оценка соответствует IV и V классам риска, безусловно, требуют госпитализации.

Прогностические критерии M.J. Fine et al., к сожалению, оставляют без внимания ряд важных аспектов, в частности социальный (возможность адекватной терапии и ухода в домашних условиях) и медицинский (наличие сопутствующих заболеваний). Между тем значительное число пациентов с ВБП оказывается в стационаре именно в связи с обострением клинических проявлений сопутствующей патологии (25–50% от числа всех госпитализируемых).

Авторы рекомендаций учитывают, что категории риска летальности при ВБП не разрабатывались специально как инструмент для ведения пациентов. Поэтому они могут быть использованы для решения вопроса о госпитализации пациентов, поступающих в приемное отделение, поскольку для расчета класса риска требуется определение таких лабораторных показателей, как pH и насыщение кислородом артериальной крови, содержание азота мочевины, натрия и др. Последнее обстоятельство существ-

венно ограничивает возможность использования классов риска в отечественных стационарах ввиду часто неудовлетворительного уровня возможностей лабораторной службы.

Диагностика

В обеих рекомендациях объем и направления обследования больного основываются на тяжести течения пневмонии и соответственно месте лечения – на дому или в стационаре.

Клиническое обследование позволяет выделить факторы риска, детали эпидемиологического анамнеза и оценить исходное состояние пациента. Вместе с тем подчеркивается, что значение клинического обследования в диагностике пневмонии и тем более в этиологической диагностике ограничено.

Рентгенография органов грудной полости. Американские и канадские эксперты признают необходимость рентгенографии органов грудной полости в задне-передней и боковой проекциях, хотя и оговаривают ситуации, где это может оказаться невыполнимым.

В идеале всем пациентам (амбулаторным, стационарным) с подозрением на наличие ВБП должно проводиться рентгенологическое исследование, помогающее не только обнаружить пневмоническую инфильтрацию, но и оценить распространенность процесса, выявить возможные предрасполагающие факторы – бронхогенную карциному, бронхоэктазию и др.

В канадском руководстве привлекает внимание анализ материалов, касающихся точности интерпретации рентгенограмм, расхождений между заключениями рентгенологов в оценках снимков. Авторы приводят данные о том, что чувствительность выявления легочных инфильтратов в заключениях рентгенологов ко-

леблется от 56 до 87%. Однако их обучение способствует повышению точности оценок.

Компьютерная томография обладает в 2 раза более высокой чувствительностью при выявлении инфильтратов нижней и верхней долей. Однако пока не установлено, как это влияет на результаты терапии ВБП.

Бактериоскопия мокроты, микробиологическое исследование мокроты/крови. Авторы обеих рекомендаций согласованно подходят к трактованию роли и места микробиологических исследований у больных пневмонией. Пациентам, которым показана госпитализация, необходимо проведение микробиологического исследования с изучением культур, выделенных из мокроты, получаемой при глубоком откашливании, и из крови.

Взятие образцов мокроты и крови должно предшествовать началу антибактериальной терапии. Однако затруднения в полноценном микробиологическом исследовании не должны задерживать введение антибиотика.

У госпитализированного пациента необходимо взять 2 образца венозной крови из разных вен с интервалом в 10 мин и более. Образцы мокроты, взятые после глубокого откашливания, должны быть быстро, в течение 1–2 ч, переданы в лабораторию. Обязательно проводится бактериоскопия окрашенных по Граму мазка и культуры, выделенной при посеве мокроты.

Признавая ограниченную диагностическую ценность бактериоскопии мокроты, эксперты тем не менее рекомендуют этот относительно простой и недорогой метод исследования в качестве ориентира антибактериальной терапии.

Посев мокроты производится лишь в тех случаях, когда полученные образцы удовлетворяют

известным цитологическим критериям: более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток (рекомендации АОИБ) или менее 25 эпителиальных клеток (рекомендации КОИБ/КТО) в поле зрения при малом увеличении. Только посев ее в целях выделения представителей родов *Legionella* и *Mycobacteria*, целесообразность которого диктуется конкретной клинической ситуацией, не требует соблюдения указанных цитологических критериев.

В целом бактериологическое исследование мокроты имеет низкую чувствительность и специфичность в большинстве лабораторий, что связано с рядом причин. Даже у пациентов с пневмококковой пневмонией, которая сопровождается бактериемией, *Streptococcus pneumoniae* удается изолировать из мокроты только в 40–50% случаев.

При ВБП, не требующей госпитализации больных, только в руководстве АОИБ рекомендуются бактериоскопия и выделение культуры из мокроты.

Серологическая диагностика. Серологическая диагностика инфекций, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и бактериями рода *Legionella*, не рассматривается в ряду обязательных методов исследования, поскольку с учетом повторного взятия сыворотки крови в острый период болезни и в период реконвалесценции, через несколько недель от начала заболевания – это не клинический, а эпидемиологический уровень диагностики.

Определение антигенов. Американские и канадские эксперты единодушно рекомендуют использование теста с определением антигена *Legionella pneumophila* (1-й серотип) в моче при тяжелом течении ВБП. Как пер-

Таблица 3. Эпидемиологические и этиологические факторы, обуславливающие развитие пневмоний

Признак	Возможная этиология
Окружающая среда	
Контаминированные системы кондиционирования и охлаждения воздуха, горячие ванны, недавняя поездка и проживание в гостинице, кондиционеры, пребывание в стационаре и питье воды, зараженной <i>L. pneumophila</i>	<i>L. pneumophila</i>
Контакт с рожающими кошками, крупным рогатым скотом, овцами или козами	<i>Coxiella burnetii</i>
Развитие заболевания после урагана в эндемичном районе	<i>Coccidioides immitis</i>
Вспышка заболевания в приюте или тюрьме	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Вспышка заболевания в воинской части	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , адено-вирусы, <i>M. pneumoniae</i>
Вспышка заболевания в доме для престарелых	<i>C. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , вирус гриппа А
Места скопления летучих мышей, строительные работы в эндемичных районах	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Контакт с индейками, курами, утками или попугаями	<i>Chlamydomphila psittaci</i>
Контакт с мышами и их экскрементами	Гантавирусы
Контакт с кроликами	<i>Francisella tularensis</i>
Поездки	
В Таиланд и другие страны Юго-Восточной Азии	<i>Burkholderia pseudomallei (melioidosis)</i>
Иммиграция из стран с высоким уровнем распространения туберкулеза	<i>M. tuberculosis</i>
Профессиональные особенности	
Работник здравоохранения	<i>M. tuberculosis</i> , острая сероконверсия ВИЧ с развитием пневмонии
Укус клещами (<i>Dermacentor variabilis</i> или <i>Ixodes dommini [scapularis]</i>)	Пятнистая лихорадка Скалистых гор (редко осложняется пневмонией), виды рода <i>Ehrlichia</i>
Данные анамнеза	
Диабетический кетоацидоз	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы
Хроническая обструктивная болезнь легких	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Трансплантация паренхиматозных органов (пневмония развивается спустя более 3 мес после трансплантации)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , виды рода <i>Legionella</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> (редко цитомегало-вирус), <i>Strongyloides stercoralis</i>
Серповидно-клеточная анемия	<i>S. pneumoniae</i>
ВИЧ-инфекция, CD4 меньше 200 мг/л	<i>P. carinii</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Rhodococcus equi</i>
Дефекты В-клеточного иммунитета (множественная миелома, болезнь Ходжкина)	<i>S. pneumoniae</i>
Гранулоцитопения	Аэробные грамотрицательные палочковидные бактерии <i>E. coli</i> или <i>K. pneumoniae</i>

спективный дополнительный метод рассматривается определение антигена *S. pneumoniae* в моче. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы дать однозначные рекомендации.

Полимеразная цепная реак-

ция (ПЦР). Этот метод развивается весьма быстро, и в свете обсуждаемой проблемы представляется перспективным для диагностики таких возбудителей, как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Однако место ПЦР еще не

определено и она не может быть рекомендована для широкой клинической практики.

Инвазивные методы диагностики. Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности получен-

Таблица 4. Трактование результатов этиологической диагностики внебольничной пневмонии

Рекомендации	Этиологический диагноз		
	определенный	вероятный	возможный
АОИБ, 2000	Выделение у больного с клинико-рентгенологическим симптомокомплексом ВБП из неконтаминированных образцов (кровь, плевральная жидкость, материалы трансрахеальной или трансторакальной аспирации) потенциального возбудителя или выделение из респираторных секретов <i>M. tuberculosis</i> , <i>Legionella</i> spp., вируса гриппа, <i>P. carinii</i> . Оценка результатов иммунологических исследований, как правило, требует значительного времени либо их диагностическое значение оценивается противоречиво	Обнаружение при бактериоскопии или выделение культуры потенциального возбудителя (у пациента с клинико-рентгенологическим симптомокомплексом ВБП) из респираторных секретов (мокрота, бронхоскопический аспират, бронхоальвеолярный лаваж или материал «защищенной» браш-биопсии с количественной оценкой микробной обсемененности)	—
КОИБ/КТО, 2000*	Выделение <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> из крови или плевральной жидкости. Четырехкратное нарастание титра антител к <i>L. pneumophila</i> ($\geq 1:128$), <i>M. pneumoniae</i> ($\geq 1:64$), <i>C. pneumoniae</i> . Значимый титр респираторного синцитиального вируса или вируса гриппа ($\geq 1:32$). Выделение <i>Legionella</i> spp. или вируса гриппа из респираторных секретов. Определение антигена <i>L. pneumophila</i> в моче (иммуноферментный метод)	Выделение <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , энтеробактерий или <i>P. aeruginosa</i> из гнойной мокроты, содержащей умеренное или значительное количество нейтрофилов при окраске по Граму, при этом бактериоскопически обнаруживаются «совместимые» по морфологии возбудители в умеренном или значительном количестве**	Выделение из гнойной мокроты потенциального возбудителя пневмонии (но не <i>Legionella</i> spp.), а при бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты обнаружение в умеренном или значительном количестве микроорганизмов с характерной морфологией**. Однократное определение высокого титра антител в острый период или в период реконвалесценции к <i>L. pneumophila</i> ($\geq 1:1024$) или к <i>M. pneumoniae</i> ($\geq 1:64$), или к <i>C. pneumoniae</i> (IgG > 1:512 или IgM > 1:16)

* B.J. Marston, J.F. Plouffe, T.M. File et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. Arch Intern Med 1997; 157:1709-18

** Обнаружение грамположительных кокков при бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты позволяет предполагать *S. pneumoniae*, скоплений грамположительных кокков в виде гроздьев – *S. aureus*, грамотрицательных коккобацилл – *H. influenzae*.

ного материала (“защищенная” браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) или другие методы инвазивной диагностики (трансрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) резервируются для таких случаев, как пневмония у иммуносупрессивных больных, подозрение на туберкулез легких при отсутствии продуктивного кашля, обструктивный пневмонит на почве рака легкого, аспирированного инородного тела бронха и т. д.

Этиология

Эксперты АОИБ и КОИБ/КТО единодушны в том, что получить данные об этиологии

ВБП, основывающиеся на доказательствах, весьма сложно.

Безусловным свидетельством причинной роли микроорганизма в развитии пневмонии является его выделение из легочной ткани. Однако в повседневных клинических условиях подобный диагностический подход неприемлем. В связи с этим клиницисту приходится доверяться результатам микробиологических исследований крови (но они оказываются положительными в 6–10% случаев), плевральной жидкости (лишь при достаточном количестве плеврального экссудата – толщина слоя свободносмещаемой жидкости на

латерограмме больше 1 см), мокроты (здесь необходимо учитывать возможную контаминацию бронхиального секрета при его прохождении через ротоглотку) или иммуносерологическим тестам (являющихся скорее не клиническим, а эпидемиологическим уровнем диагностики), а также анамнестическим и эпидемиологическим данным (табл. 3).

Принимая во внимание данные обстоятельства, в обеих рекомендациях обсуждаются понятия “определенная”, “вероятная” и “возможная” этиология ВБП (табл. 4).

Согласно данной рубрикации в абсолютном большинстве ис-

Таблица 5. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к различным антибиотикам в зависимости от уровня чувствительности к пенициллину (J.G. Bartlett, S.F. Dowell, L.A. Mandell, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:347-82)

Антибиотики	Чувствительность пневмококка к антибиотикам в зависимости от МПК пенициллина, мкг/мл		
	≤ 0,1	0,1 – 1,0	≥ 2
Амоксициллин	+++	+++	+
Доксициклин	+++	+	+/-
Макролиды*	+++	+	+/-
Клиндамицин	+++	++	+
Триметоприм/сульфаметоксазол	++	-	-
Цефуроксим	+++	+	-
Цефотаксим	+++	+++	+
ФХ**	+++	+++	+++
Имипенем	+++	+++	-
Ванкомицин	+++	+++	+++

Условные обозначения: “+++” – чувствительны ≥90% штаммов пневмококков, “++” – чувствительны ≥5%, “+” – чувствительны ≥50%, “+/-” – чувствительны ≥40%, “-” – чувствительны <40%.

* Эритромицин, кларитромицин или азитромицин.

** Фторхинолоны с повышенной антипневмококковой активностью – левофлоксацин, моксифлоксацин и др.

следований этиологический диагноз ВВП устанавливался на уровне “вероятного” или “возможного”. Отсюда чрезвычайно сложно оценивать их результаты (использование различных диагностических подходов или, напротив, недоступность ряда из них в более ранних исследованиях, например, в отношении хламидий).

В этом контексте показательны результаты мета-анализа M.J. Fine et al.³ (на него ссылаются эксперты КОИБ/КТО), включавшего 33 148 пациентов. Наиболее частыми возбудителями заболеваний оказались *S. pneumoniae* (13,3%) и *H. influenzae* (2,5%); далее – *M. pneumoniae* (1,5%), смешанная инфекция (0,91%), *Coxiella burnetii* (0,5%) и

S. aureus (0,47%). Примечательно, что, по результатам представленного мета-анализа, в абсолютном большинстве случаев этиология ВВП не была установлена.

Сходной точки зрения придерживаются и эксперты АОИБ, указывающие на то, что этиологию заболевания не удается установить в 40–60% случаев, а в 2–5% выделяются 2 и более возбудителей. При этом наиболее важным возбудителем ВВП остается *S. pneumoniae*. По крайней мере 2/3 случаев ВВП с вторичной бактериемией вызываются этим микроорганизмом.

В ряду других, реже встречающихся возбудителей, фигурируют *H. influenzae* (в большинстве своем нетипируемые штаммы), *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* и другие грамотрицательные бактерии, *Legionella* spp., вирусы. Частота отдельных возбудителей рассматривается с учетом осо-

бенностей конкретной эпидемиологической ситуации – *Chlamydia psittaci* (пситтакоз), *Coxiella burnetii* (Ку лихорадка), *Francisella tularensis* (туляремия) и др.

Для эмпирической химиотерапии чрезвычайно актуальными представляются данные об этиологии нетяжелой (то есть легкой/среднетяжелой) и тяжелой ВВП. Этот вопрос более подробно освещен на страницах рекомендаций КОИБ/КТО.

Исходя из того, что более 80% пациентов с ВВП лечится в амбулаторных условиях, то есть с формальной точки зрения речь идет о нетяжелой пневмонии, канадские эксперты указывают на недостаточную изученность этиологии заболевания у этих больных. Они ссылаются на результаты 4 хорошо организованных проспективных исследований⁴, согласно которым наиболее частыми возбудителями легкой/среднетяжелой ВП являлись *M. pneumoniae* (17,4–37,0%), *S. pneumoniae* (9–11%), *C. pneumoniae* (5,3–10,7%) и *H. influenzae* (2–12%), а частота пневмонии неустановленной этиологии составляла от 41 до 55%. Здесь необходимо подчеркнуть, что у большинства обследованных пациентов мокрота не исследовалась вовсе.

⁴ Simberkoff M.S., Cross A.P., Al-Ibrahim M., et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans' Administration cooperative study. N Engl J Med 1986; 315:1318-27. Spika J.S., Fedson D.S., Facklam R.R. Pneumococcal vaccination: controversies and opportunities. Infect Dis Clin North Am 1990; 4:11-27. Fedson D.S., Shapiro E.D., LaForce F.M., et al. Pneumococcal vaccine after 15 years of use: another view. Arch Intern Med 1994; 154:2531-5. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J., et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996; 101:508-15.

³ Fine M.J., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1996; 275:134-41.

Таблица 6. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии известной этиологии

Возбудитель	Рекомендации АОИБ, 2000		Рекомендации КОИБ/КТО, 2000 ¹
	Антибиотики выбора	Альтернативные антибиотики	Антибиотики выбора
1	2	3	4
<i>S. pneumoniae</i> :			
пенициллино-чувствительные ²	Пенициллин G (бензилпенициллин), амоксициллин	Цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон или цефепим); пероральные цефалоспорины (цефподоксим, цефпрозил или цефуроксим); имипенем или меропенем; макролиды ³ ; клиндамицин; доксициклин; ампициллин/сульбактам или пиперациллин/тазобактам	Феноксиметилпенициллин, амоксициллин, цефалоспорины или макролиды ³
умеренно резистентные к пенициллину ²	–	–	Амоксициллин (500 мг каждые 8 ч внутрь) или цефуроксим (500 мг каждые 12 ч внутрь)
пенициллино-резистентные	Выбор осуществляется с учетом оценки чувствительности <i>in vitro</i> и включает цефотаксим или цефтриаксон, ФХ ⁴ , ванкомицин	–	Пенициллин G (бензилпенициллин) – 2 000 000 ЕД внутривенно каждые 6 ч; цефотаксим – 1,0 г внутривенно каждые 8 ч.; цефтриаксон – 1,0 г внутривенно каждые 24 ч; ФХ ⁴
пенициллино-резистентные (при развитии пневмонии и менингита) ²	–	–	Ванкомицин или ФХ
<i>H. influenzae</i>	Цефалоспорины II (цефуроксим) и III (цефотаксим или цефтриаксон) поколений; доксициклин; β -лактамы/ингибиторы β -лактамаз – азитромицин; ко-тримоксазол	ФХ ⁴ , кларитромицин	Цефалоспорины III (цефотаксим или цефтриаксон) и IV (цефепим) поколений или β -лактамы/ингибиторы β -лактамаз
<i>M. catarrhalis</i>	Цефалоспорины II (цефуроксим) и III (цефотаксим или цефтриаксон) поколений; ко-тримоксазол; макролиды ³ ; β -лактамы/ингибиторы β -лактамаз	ФХ ⁴	Цефалоспорины III (цефотаксим или цефтриаксон) и IV (цефепим) поколений или β -лактамы/ингибиторы β -лактамаз
Анаэробы	β -Лактамы/ингибиторы β -лактамаз, клиндамицин	Имипенем	β -Лактамы/ингибиторы β -лактамаз; ФХ III поколения (например, левофлоксацин) + клиндамицин или метронидазол; ФХ IV поколения (например, моксифлоксацин)
<i>S. aureus</i> :			
метициллино-чувствительные	Оксациллин \pm рифампицин или гентамицин	Цефазолин или цефуроксим; ванкомицин; клиндамицин; ко-тримоксазол	Оксациллин
метициллино-резистентные	Ванкомицин \pm рифампицин или гентамицин	Линезолид	Ванкомицин
Возбудители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , роды <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i>)	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) \pm аминогликозиды, карбапенемы	Азтреонам; β -лактамы/ингибиторы β -лактамаз; ФХ ⁴	Цефалоспорины III (цефотаксим или цефтриаксон) и IV (цефепим) поколений + аминогликозиды

Окончание табл. 6.

1	2	3	4
<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды + антисинегнойные β -лактамы (тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенемы)	Аминогликозиды + цiproфлоксацин; цiproфлоксацин + антисинегнойные β -лактамы	Цiproфлоксацин или аминогликозиды + антисинегнойные β -лактамы (цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, имипенем или меропенем)
<i>Legionella</i> spp.	Макролиды ³ ± рифампицин; ФХ ⁴ , включая цiproфлоксацин	Доксициклин ± рифампицин	Макролиды ³ + рифампицин или ФХ ⁴
<i>M. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды ³	ФХ ⁴	Доксициклин или макролиды ³
<i>C. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды ³	ФХ ⁴	Доксициклин или макролиды ³
<i>C. burnetii</i> (Ку-лихорадка)	Тетрациклин	Хлорамфеникол	Тетрациклин

¹ В рекомендациях КОИБ/КТО в отличие от рекомендаций АОИБ указаны только антибиотики выбора.

² В рекомендациях АОИБ выделены только пенициллиночувствительные (МПК < 2 мкг/мл) и пенициллинорезистентные (МПК \geq 2 мкг/мл) *S. pneumoniae*. В рекомендациях КОИБ/КТО выделены пенициллиночувствительные (МПК < 0,1 мкг/мл), умеренно резистентные к пенициллину (МПК \geq 1 мкг/мл) и пенициллинорезистентные (МПК \geq 2 мкг/мл) *S. pneumoniae*.

³ Макролиды: эритромицин, кларитромицин и азитромицин (в рекомендациях АОИБ указан и диритромицин).

⁴ Фторхинолоны: левофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин.

Что же касается этиологии ВБП, требующей госпитализации, то есть с формальной точки зрения являющейся тяжелой, то этому вопросу посвящено несравненно большее число исследований. В настоящее время не вызывает сомнений уникальный статус пневмококка как возбудителя № 1 “стационарной” ВБП, хотя объективно частота его выделения у данной категории пациентов с годами уменьшается.

Весьма показательны сопоставления (в хронологическом аспекте) частоты выделения *S. pneumoniae* у пациентов, госпитализированных по поводу ВБП в госпиталь Johns Hopkins (Балтимор, США). В 1965–1966 гг. она составляла 62%, в 1971–1972 гг. – 42%, в 1979–1980 гг. – 34%, а в середине 90-х годов – 15,1%. Подтверждением доминирующего положения *S. pneumoniae* в этиологической структуре ВБП у больных, нуждающихся в госпитализации, является и тот факт, что пневмококк оказывается самым частым возбудителем пневмонии, осложненной вторичной бактериемией, – до 60%.

В ряду других потенциальных возбудителей “стационарной” ВБП фигурируют *C. pneumoniae* (3,4–43,0%), *H. influenzae* (4,5 – 9,5%), *L. pneumophila* (2–6%). Аэробные грамотрицательные бактерии, прежде всего *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, – относительно редко встречающиеся возбудители ВБП, требующей госпитализации. Но их этиологическое значение возрастает у тяжелобольных, нуждающихся в помещении в отделение *интенсивной терапии* (ОИТ) – 6,3–11,0%. Менее вероятны в качестве возбудителя тяжелой ВБП *M. pneumoniae* и *M. catarrhalis*.

Несмотря на проведение более интенсивного обследования (транстрахеальная аспирация, бронхоальвеолярный лаваж или “защищенная” браш-биопсия с количественной оценкой микробной обсемененности, трансторакальная аспирация), этиологию тяжелой ВБП у больных, госпитализированных в ОИТ, удается установить примерно в 60% случаев.

И хотя в принципе любой из

пневмотропных возбудителей может вызывать жизнеугрожающую пневмонию, чаще всего наряду с пневмококковой диагностируются легионеллезная и стафилококковая инфекции, выделяются гемофильная палочка или грамотрицательные аэробные энтеробактерии.

Антибактериальная терапия

Переходя к рассмотрению вопросов антимикробной химиотерапии ВБП, обсуждаемым на страницах североамериканских рекомендаций, необходимо прежде всего подчеркнуть единодушные экспертов в необходимости начинать без промедления лечение после установления диагноза заболевания (после рентгенографии органов грудной полости и бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты). Для пациентов с ВБП, нуждающихся в госпитализации, этот тезис еще более актуален.

Признается абсолютно неприемлемым у тяжелобольных отказ от срочного назначения антибиотиков в ожидании результатов

Таблица 7. **Классификация хинолонов** (L.A. Mandell, T.J. Marrie, R.A. Grossman, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:383-421)

Поколение	Хинолоны/фторхинолоны	Спектр активности
I	Налидиксовая кислота, оксолиновая кислота	В основном семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
II	Ципрофлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин	Широкий, но в основном против грам(-) микроорганизмов, ограниченная активность против грам(+) бактерий
III	Левифлоксацин, спарфлоксацин	Широкий против грам(+) и грам(-) микроорганизмов
IV	Гатифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин	Широкий, включая анаэробы

бактериоскопии и посева мокроты. Аргументируя это положение, эксперты ссылаются на результаты исследования T.P. Meehan et al.⁵, показавших, что задержка на 8 ч и более с началом введения первой дозы антибиотика обуславливает рост летальности.

Выбор того или иного направления антибактериальной терапии в рекомендациях основывается главным образом на имеющемся клиническом опыте и данных микробиологической активности препаратов в отношении ведущих возбудителей ВБП.

Особое значение приобретают локальные данные о распространенности антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов, прежде всего пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae*. Последнее объясняется тем обстоятельством, что пенициллинорезистентность является своего рода лакмусовой бумагой мультирезистентности пневмококка (табл. 5).

Из практических соображений в рекомендациях АОИБ и КОИБ/КТО выделяются антибактериальная терапия ВБП известной этиологии и эмпирическая терапия (при неизвестной этиологии заболевания).

Признавая тот факт, что в реальных условиях антибактериальная терапия практически всегда будет эмпирической, по крайней мере в первые дни болезни, эксперты рассматривают антибиотика выбора для лечения ВБП известной этиологии, что с методической точки зрения представляется целесообразным. Что же касается эмпирической терапии, то она должна быть ориентирована на наиболее вероятные возбудители заболевания с учетом знания локальной эпидемиологии резистентности.

В тех случаях, когда антибиотик назначается эмпирически, последующие результаты микробиологического исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя могут обосновать изменение тактики лечения, но только в “кооперации” с клиническими данными.

Антибактериальная терапия ВБП известной этиологии.

Средства выбора для лечения ВБП известной этиологии, рекомендуемые экспертами АОИБ и КОИБ/КТО, представлены в табл. 6.

Эмпирическая антибактериальная терапия ВБП. Выбор эмпирической антибактериальной терапии, когда результаты бактериоскопии и посева недоступны или отсутствуют, основывается на учете таких факторов, как степень тяжести заболе-

вания, возраст пациента, переносимость или нежелательное действие антибиотиков, особенности клинического течения, сопутствующие заболевания и медикаментозная терапия, эпидемиологический анамнез, стоимость препарата.

Принципиальным, по мнению и американских, и канадских экспертов, является обсуждение рациональной эмпирической антибактериальной терапии в зависимости от места лечения – в амбулаторных условиях или в стационаре.

При лечении больных *нетяжелой* (легкой/среднетяжелой) ВБП, *не требующей госпитализации* (суммарная оценка по прогностической шкале M.J. Fine et al. менее 90 баллов), американские эксперты отдают предпочтение макролидам – эритромицину, кларитромицину или азитромицину (последние два антибиотика имеют преимущество при подозрении на *H. influenzae*-инфекцию), доксициклину или “респираторным” фторхинолонам (ФХ) с повышенной антипневмококковой активностью (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин и др.).

В качестве альтернативного направления терапии рекомендуется назначение амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов II поколения (цефуросим, цефподоксим, цефпрозил).

⁵ Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M., et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997; 278:2080-4.

Таблица 8. **Выраженность нежелательных явлений при применении новых фторхинолонов**
(L.A. Mandell, T.J. Marrie, R.A. Grossman, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:383-421)

Нежелательные явления	Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Спарфлоксацин
Со стороны желудочно-кишечного тракта:					
тошнота	+	+	+	++	+
рвота	+	НД	+/-	НД	+
диарея	+	+	+	++	+
Со стороны центральной нервной системы:					
головокружение	+	+	-	+/-	-
головная боль	+	+	+	+/-	+
Аллергические реакции:					
сыпь	+	НД	-	НД	+
зуд	+/-	НД	-	НД	+/-
Фототоксичность	+/-	+	+/-	+	++
Удлинение интервала QT	-	НД	-	НД	+
Извращение вкуса	-	НД	+/-	НД	-
Реакция в месте введения	+	Парентерально не вводится	+	Парентерально не вводится	Парентерально не вводится
Гепатотоксичность	-	НД	-	НД	НД

Примечание: НД – нет данных

Эти антибиотики обладают высокой активностью против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, но не воздействуют на атипичные возбудители.

В рекомендациях АОИБ указывается также на предпочтительность назначения макролидов или доксицилина пациентам моложе 50 лет без сопутствующих заболеваний и “респираторных” ФХ с повышенной антипневмококковой активностью – больным старше 50 лет или при наличии сопутствующих заболеваний.

Сходной точки зрения придерживаются и канадские эксперты. В качестве антибиотиков выбора у пациентов с нетяжелой пневмонией (без влияния модифицирующих факторов) рассматриваются макролиды (эритромицин, азитромицин или кларитромицин), а альтернативных – доксициклин.

У пациентов с нетяжелой пневмонией, развившейся на фоне сопутствующей *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ), но не принимавших в течение последних 3 мес антибиотики или системные глюкокортикоиды, преимущество отдается “новым” макролидам – азитромицину или кларитромицину, а в качестве альтернативы – назначение доксициклина.

В тех же случаях, когда пневмония развивается на фоне сопутствующей ХОБЛ, но пациенты принимали в последние 3 мес антибиотики или системные глюкокортикоиды, рекомендуется назначать “респираторные” ФХ (левифлоксацин, гатифлоксацин или моксифлоксацин), а в качестве альтернативной терапии – амоксициллин/клавуланат + макролиды или цефалоспорины II поколения + макролиды.

При подозрении на макроаспирацию, когда становится реальным этиологическое значение анаэробов ротоглотки, в качестве терапии выбора рекомендуются амоксициллин/клавуланат ± макролиды, а альтернативной “респираторные” ФХ (например, левифлоксацин) + клиндамицин или метронидазол.

Обсуждая вопросы эмпирической антибактериальной терапии *ВБП, требующей госпитализации* (суммарная оценка по прогностической шкале M.J. Fine et al. больше 90 баллов), североамериканские эксперты считают необходимым выделить соответствующие направления лечения пациентов, находящихся в отделениях общего профиля, и пациентов, госпитализированных в ОИТ.

Так, говоря об антимикробной химиотерапии *ВБП* в отделениях общего профиля, в реко-

Таблица 9. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии (L.A. Mandell, T.J. Marrie, R.A. Grossman, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:383-421)

Класс антибиотиков, предпочтительный препарат для внутривенного введения	Предпочтительный препарат для приема внутрь		Альтернативный препарат для приема внутрь	
	Антибиотик	Биодоступность, %	Антибиотик	Биодоступность, %
Фторхинолоны:				
ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин*	70–80	ФХ II	≥ 88
левофлоксацин	Левифлоксацин	99	ФХ III β-Лактам + макролид	≥ 88 различная
β-Лактамы:				
ампициллин	Ампициллин	30–55	Амоксициллин Пенициллин Амоксициллин/клавуланат	74–92 70–80 74–92
цефуроксим	Цефуроксим	37–52	Цефаклор Цефprozил Цефадроксил Амоксициллин/клавуланат ФХ II–III поколений Ко-тримоксазол	> 90 > 95 > 90 74–92 ≥ 88 > 90
цефтриаксон или цефотаксим	Цефуроксим	37–52	ФХ III поколения Цефиксим Цефподоксим Цефтибутен	≥ 88 40–50 50 70–90
цефтазидим, имипенем или пиперациллин/тазобактам	Цефуроксим	37–52	ФХ IV поколения	≥ 88
Макролиды:				
эритромицин азитромицин	Эритромицин Азитромицин	≈ 37	Кларитромицин ФХ III поколения Доксициклин	Около 50 ≥ 88 60–90
Тетрациклины:				
доксидиклин	Доксициклин	60–90	Макролид ФХ III поколения	Различная ≥ 88
Линкосамиды:				
клиндамицин	Клиндамицин	90	Метронидазол ± β-лактама ФХ IV поколения	Различная ≥ 88
Сульфаниламиды:				
ко-тримоксазол	Ко-тримоксазол	70–100**	β-Лактам ФХ II поколения	Различная ≥ 88

* Не рекомендуется если подозреваемый возбудитель *S. pneumoniae*.

** Биодоступность зависит от сульфаметоксазола.

мендациях АОИБ признаются равноположенными цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с макролидами или β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз (ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) в комбинации с макролидами, или монотерапия “респираторными” ФХ.

В канадских же рекомендациях при лечении больных ВБП, находящихся в отделении общего профиля, преимущество отдается “респираторным” ФХ, а в качестве их приемлемой альтернативы указываются цефалоспорины II (цефутоксим), III (цефотаксим или цефтриаксон) или IV (цефепим) поколения в комбинации с макролидами.

Что же касается эмпирической антибактериальной терапии тяжелой ВБП в ОИТ, то здесь взгляды также совпадают. В обеих рекомендациях указывается на предпочтительность назначения цефалоспоринов III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) или β-лактамаз в комбинации с “респираторными” ФХ или макролидами.

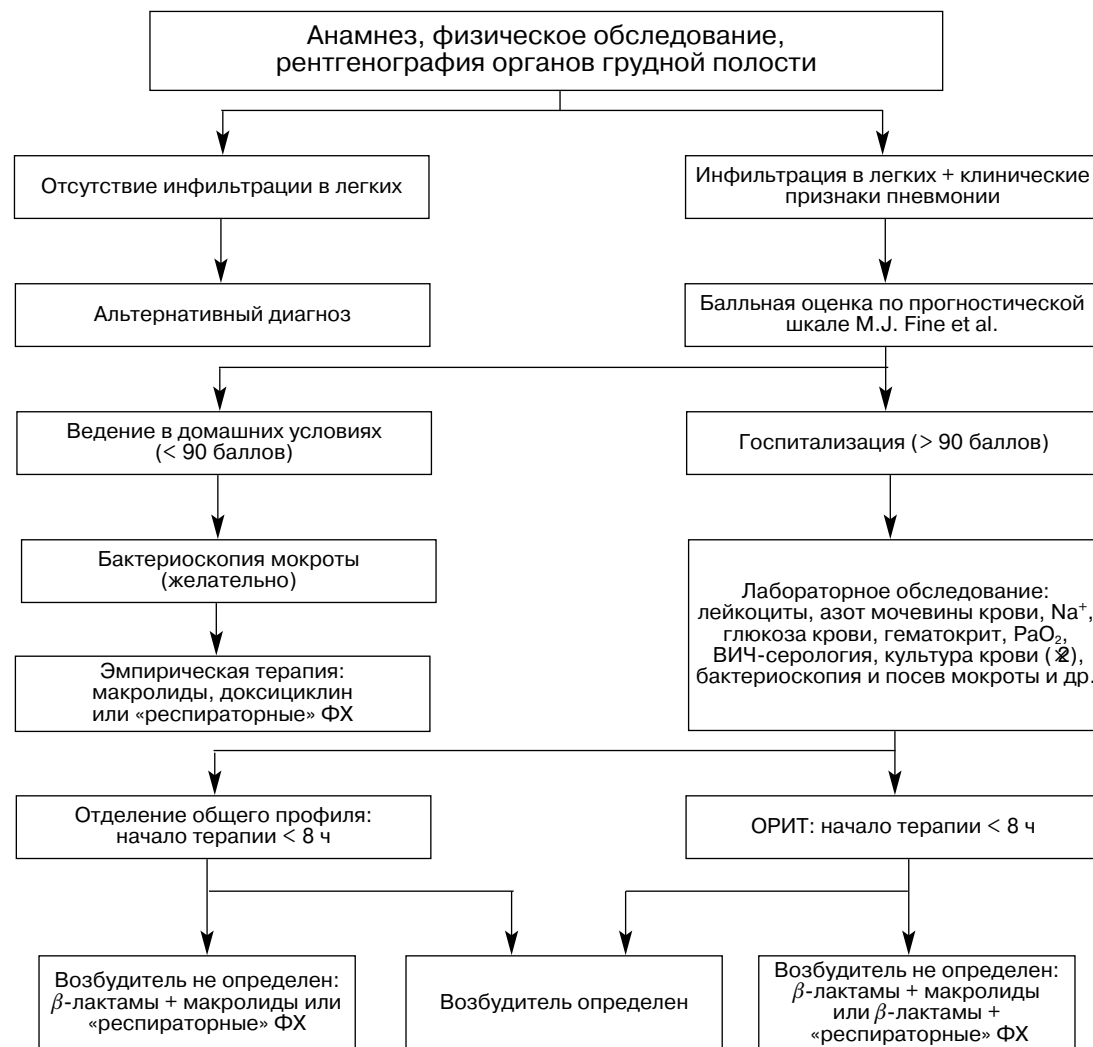


Рис. 2. Алгоритм ведения больных внебольничной пневмонией (по J.G. Bartlett, S.F. Dowell, L.A. Mandell, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults Infections Diseases of America. Clin Infect Dis 2000; 31:347-82)

При подозрении на *Pseudomonas aeruginosa*-инфекцию рекомендуются антисинегнойные ФХ (ципрофлоксацин) в комбинации с антисинегнойными β-лактамами (например, цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, имипенем или меропенем) или аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин или амикацин).

В качестве альтернативной схемы комбинированной антибактериальной терапии тяжелой ВБП, вероятно связываемой с си-

негнойной инфекцией, эксперты КОИБ/КТО предлагают “тройную” схему: антисинегнойные β-лактамы + аминогликозиды + макролиды.

Отдельно следует отметить роль ФХ в антибактериальной терапии ВБП. В настоящее время является очевидным, что новые ФХ (табл. 7) являются приемлемой альтернативой макролидам, амоксициллин/клавуланату, пероральным цефалоспорином. Возможность использования ступенчатой терапии и приема один раз

в сутки являются несомненными достоинствами данной группы препаратов. В то же время характерные для некоторых ФХ серьезные нежелательные реакции являются их существенным недостатком (табл. 8).

Важным вопросом антибактериальной терапии ВБП является, по возможности, ранний перевод пациента на пероральный прием антибиотиков при парентеральном введении (ступенчатая терапия). Это приемлемо при клиническом улучшении, стабилиза-

Таблица 10. Эмпирический выбор антибактериальной терапии у пациентов с внебольничной пневмонией (L.A. Mandell, T.J. Marrie, R.A. Grossman, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:383-421)

Пациент, фактор риска	Режим терапии	
	Препараты I ряда	Препараты II ряда
Амбулаторный, без факторов риска	Макролид ^a	Доксициклин
Амбулаторный, с фактором риска: ХОБЛ (не принимал антибиотики или стероиды внутрь в последние 3 мес) ХОБЛ (получал антибиотики и стероиды внутрь в последние 3 мес), возможные возбудители – <i>H. influenzae</i> и энтеробактерии	Новый макролид ^b	Доксициклин
Подозрение на макроаспирацию: оральные анаэробы	Амоксициллин/клавуланат ± макролид	«Респираторный» ФХ (например, левофлоксацин) + клиндамицин или метронидазол
Пациент из отделения длительного ухода, возможные возбудители – <i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии и <i>H. influenzae</i>	«Респираторный» ФХ или амоксициллин/клавуланат + макролид	Цефалоспорины II поколения + макролид
Госпитализация	Идентичная терапия, как и для остальных госпитализированных пациентов	
Находящийся в отделении, возможные возбудители – <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. pneumoniae</i>	«Респираторный» ФХ	Цефалоспорины II, III или IV поколения + макролид
Пациент ОИТ без подозрения на инфицирование <i>P. aeruginosa</i> , возможные возбудители – <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Внутривенно «респираторный» ФХ + цефотаксим, цефтриаксон или β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз	Внутривенно макролид + цефотаксим, цефтриаксон или β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз
Пациент ОИТ с подозрением на инфицирование <i>P. aeruginosa</i>	Антисинегнойный ФХ (ципрофлоксацин) + антисинегнойный β-лактам или аминогликозид	Тройная терапия антисинегнойным β-лактамом (цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, имипенем или меропенем) + аминогликозид (гентамицин, тобрамицин или амикацин) + макролид

^a Эритромицин, азитромицин или кларитромицин.

^b Азитромицин или кларитромицин.

^c Левофлоксацин, гатифлоксацин или моксифлоксацин; применение trovafloxацина ограничено ввиду потенциальной гепатотоксичности.

ции гемодинамики, возможности самостоятельного приема пищи и отсутствии нарушения всасывания. В большинстве случаев данный перевод возможен на 2–4-й день парентеральной терапии (табл. 9).

В общем виде рекомендации по ведению пациентов с ВБП представлены на рис. 2, заимствованных из рекомендаций АОИБ, и в табл. 10.

При рассмотрении вопроса о продолжительности антими-

кробной химиотерапии ВБП подчеркивается прежде всего тот факт, что до настоящего времени не проведено ни одного контролируемого исследования, которое бы ответило на этот вопрос. Очевидно, что при прочих равных условиях, продолжительность лечения зависит от нескольких факторов: возбудителя инфекции, «ответа» на терапию, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений ВБП.

Так, в частности, в рекоменда-

циях АОИБ указывается, что антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии должна продолжаться 3 сут по достижении стойкой аспирексии. В отношении возбудителей, могущих вызывать деструкцию легочной ткани (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, анаэробы), рекомендации менее определены – 2 нед и более. Не менее 2 нед должно продолжаться и лечение микоплазменной, хламидийной или легионеллезной пневмонии.

В канадском руководстве особое внимание уделяется пациентам с ВБП, развившейся в отделениях длительного пребывания (дома престарелых и инвалидов, приюты и пр.). У пациентов этих отделений возрастает значение макроаспирации и грамотрицательных бактерий. В соответствии с этим при выборе антибиотиков предпочтение отдается “респираторным” ФХ или комбинации амоксициллин/клавуланата с макролидами (табл. 10).

В разделах рекомендаций, посвященных оценке эффективности антимикробной химиотерапии, указывается, что ожидаемый “ответ” на лечение зависит от большого числа привходящих факторов (возбудитель, тяжесть течения заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации и др.).

В ряду объективных признаков, позволяющих оценить динамику заболевания, фигурируют респираторные симптомы (кашель, одышка), лихорадка, парциальное напряжение O_2 в артериальной крови, число лейкоцитов в периферической крови, рентгенограмма органов грудной полости. Из этого перечня длительность лихорадки (или сроки достижения апиреksии) признается наиболее демонстративным “ответом” на терапию.

Так, эксперты АОИБ подчеркивают, что у молодых пациентов с пневмококковой пневмонией температура тела нормализуется в среднем через 2,5 дня после начала лечения. В случаях пневмококковой пневмонии, осложненной вторичной бактериемией, продолжительность лихорадочного периода после начала лечения составляет 6–7 дней, а у лиц старшего возраста – и более продолжительное время. Напротив, в большинстве случаев микоплазменной пневмонии стойкая

апирексия наблюдается уже спустя 1–2 дня терапии.

При антибактериальной терапии первоначально выделенный из крови или мокроты возбудитель перестает определяться спустя 24–48 ч. В связи с этим повторное микробиологическое исследование крови и мокроты не показаны пациентам, “ответившим” на антибиотикотерапию.

Весьма важным, а потому заслужившим подробного обсуждения на страницах рекомендаций, явился вопрос о рентгенологической оценке динамики пневмонической инфильтрации на фоне лечения. Очевидно, что сроки разрешения инфильтративных изменений зависят от возраста, наличия сопутствующих заболеваний (алкоголизм, ХОБЛ и др.), распространенности изменений на рентгенограмме.

Так, в рекомендациях АОИБ указывается, что в большинстве случаев пневмококковой пневмонии с вторичной бактериемией у лиц моложе 50 лет инфильтративные изменения разрешаются в течение 4 нед. Напротив, у пожилых и/или при развитии пневмонии на фоне сопутствующих заболеваний обратное развитие инфильтрации в течение месяца наблюдается лишь в 20–30% случаев.

Медленный регресс рентгенологических изменений характерен для легионеллезной пневмонии: лишь в половине случаев инфильтрация полностью исчезает спустя 12 нед. Контрольная рентгенография спустя 7–12 нед после лечения рекомендуется у курильщиков в возрасте старше 40 лет для исключения бронхогенной карциномы.

Чрезвычайно широк перечень возможных причин неэффективной антибактериальной терапии, знание которых необходимо для формирования программы дополнительного обследования па-

циента. Здесь следует учитывать и ошибочный диагноз пневмонии, обусловленный как скрывающейся неинфекционной патологией (застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, рак легкого, саркоидоз, лекарственная пневмопатия, альвеолярные геморрагии, аспирация инородного тела), так и влиянием “инфекционных” причин (резистентные возбудители, небактериальные возбудители – грибы, вирусы, а также суперинфекция, эмпиема плевры) и неверным выбором антибиотика, дозы и пути его введения, нарушения режима приема антибиотиков и пр.

Заключение

Со времени опубликования первых рекомендаций, посвященных ведению пациентов с ВБП, прошло более 7 лет, но и сегодня мировое врачебное сообщество не перестают волновать вопросы стандартизации диагностики и лечения этого заболевания: должны ли (и почему) соответствующие рекомендации использоваться более широко, в чем состоят выгода и возможные негативные последствия безусловному следованию рекомендациям, какими должны быть пути оптимального внедрения рекомендаций в практическое здравоохранение, как следует совершенствовать и модифицировать доступные рекомендации и как определить практическую ценность рекомендаций?

Популярность рекомендаций объясняется тем, что они представляют синтез огромного объема информации в одном документе, дают врачу детальный, накопленный годами и десятилетиями клинический и научный опыт. После своего опубликования они становятся своеобразным стандартом оказания медицинской помощи. И в стандарти-

зации оказания медицинской помощи (без утраты врачом автономии), позволяющей использовать более эффективные лечебные подходы и более экономно расходовать ресурсы здравоохранения, следует видеть основную выгоду подобных рекомендаций.

Очевидно, что рекомендации не являются совершенными. Это касается и обсуждаемых рекомендаций АОИБ (2000), и

КОИБ/КТО (2000). Несомненно также и то, что не все из этих рекомендаций может быть безоговорочно заимствовано российскими врачами.

Данные рекомендации (с учетом стремительно меняющейся эпидемиологии резистентности микроорганизмов, появления новых антибиотиков, переосмысления привычных диагностических и лечебных подходов и т. д.) будут, по-видимому, со вре-

менем пересматриваться и видоизменяться. Но не менее важно то обстоятельство, что в рекомендациях АОИБ и КОИБ/КТО, подготовленных ведущими североамериканскими экспертами, отмечено совпадение взглядов по ключевым вопросам диагностики и лечения ВВП у иммунокомпетентных взрослых пациентов и не нашлось ни одного "непримиримого" противоречия.

Литература

1. Mandell L.A., Niederman M. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. *Can J Infect Dis* 1993; 4:25.
2. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell G.D., et al. Guidelines for the initial empiric therapy of community-acquired pneumonia: proceedings of an American Thoracic Society Consensus Conference. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148:1418-26.
3. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993; 49:346-50.
4. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
5. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. *Eur Resp J* 1998; 11:986-91.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
7. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.

УДК 616.992.282.23-085.282.84

Критерии назначения противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных *Candida* spp. в отделениях интенсивной терапии

П. Муноз, А. Бурилло, Э. Боуза

Кафедра клинической микробиологии и инфекционных болезней, многопрофильный госпиталь "Gregorio Marañon", Мадрид, Испания

Переведена и печатается с разрешения авторов и редакции "International Journal of Antimicrobial Agents" 2000; 15:83-90.

Инвазивный кандидоз является жизнеугрожающим микозом для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ). В связи с трудностями диагностики данной инфекции часто специфическая терапия начинается с опозданием или не проводится. Факторами риска развития кандидоза являются применение антибактериальных препаратов, использование центральных сосудистых катетеров, повторные желудочно-кишечные перфорации, операции при остром панкреатите или спленэктомия, почечная недостаточность или гемодиализ. Терапию инфекций, вы-

званных *Candida* spp. у находящихся в ОИТ пациентов, рекомендуется назначать при эндотальмите или хориоретините, предположительно вызванных *Candida* spp., при симптомах инфекции и наличии факторов риска развития инвазивного кандидоза, особенно при колонизации двух и более анатомических областей.

Выделение грибов рода *Candida* из любой анатомической области является фактором риска, однако в настоящее время недостаточно данных, позволяющих установить прогностическое значение конкретного изолята для возникновения инфекции. Необходи-

мо учитывать область, из которой был взят клинический материал, количество положительных культур, степень колонизации и вид грибов. Противогрибковая терапия должна назначаться при выделении *Candida* spp. из крови или других в норме стерильных жидкостей организма, абсцессов или ожоговых ран, а также при индексе колонизации >0,5 или уточненном индексе колонизации >0,4, а также при выделении *Candida tropicalis*.

Ключевые слова: противогрибковая терапия, *Candida* spp., отделение интенсивной терапии.

Criteria Used When Initiating Antifungal Therapy Against *Candida* spp. in the Intensive Care Unit

Patricia Munoz, Almudena Burillo, Emilio Bouza

Department of the Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General "Gregorio Marañon", Madrid, Spain

Translated and reprinted with permission from "International Journal of Antimicrobial Agents" 2000; 15:83-90.

Invasive candidiasis is a life threatening complication for

Контактный адрес:
Patricia Munoz
Тел.: +34-91-5868453
Факс: +34-91-5044906
Эл. почта: pmunoz@micro.hggm.es

intensive care unit (ICU) patients. The infection is difficult to recognise so that treatment may be delayed or even not given. Risk factors for candidiasis include the use of antimicrobial agents, central intravascular devices

(mainly Hickmann catheters), recurrent gastrointestinal perforations, surgery for acute pancreatitis or splenectomy and renal dysfunction or haemodialysis. Therapy against *Candida* spp. is recommended in ICU

patients with endophthalmitis or chorioretinitis possibly caused by *Candida* spp., in symptomatic patients with risk factors for invasive candidiasis especially if two or more anatomical sites are colonised and for asymptomatic high-risk surgical patients (with recent abdominal surgery or recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages).

The isolation of *Candida* from

any site poses an increased risk but there are a few microbiological data that might help to establish the predictive value of a particular isolate. These include the site of isolation, the number of culture positive, noncontiguous sites, the density of colonisation and the species isolated. Antifungals should be started when *Candida* spp. are recovered from blood cultures or from

usually sterile body fluids, abscesses or wounds in burns patients. They should also be considered in patients with a colonisation index $> 0,5$ or a corrected colonization index $> 0,4$ or when the isolate is identified as *Candida tropicalis*.

Key words: antifungal therapy, *Candida* spp., intensive care unit.

1. Введение

Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, являются угрожающими для жизни пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Диссеминированный кандидоз в настоящее время является заболеванием, поражающим не только пациентов с иммуносупрессией, например после трансплантации, или пациентов с нейтропенией, но и пациентов в ОИТ.

За последние 10 лет число случаев диссеминированного кандидоза увеличилось, летальность при этом остается на уровне 50–88% [1–3].

Несмотря на клиническую значимость проблемы возможности диагностики и лечения инфекций, вызванных *Candida* spp.,

недостаточны. Клинические проявления диссеминированного кандидоза могут быть совершенно нетипичными для данной инфекции, а культуры крови положительными менее чем у половины пациентов. Это свидетельствует о трудностях определения критериев начала противогрибковой терапии у пациентов, находящихся в ОИТ.

2. Значение диссеминированного кандидоза в отделениях интенсивной терапии: частота, стоимость и летальность

2.1. Частота

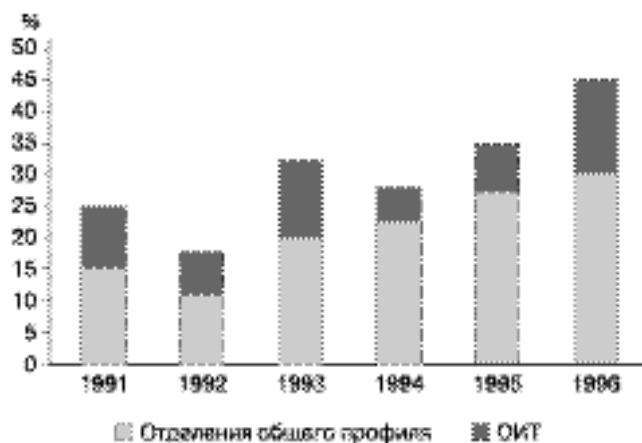
Несмотря на увеличение количества случаев (см. рисунок), диссеминированный кандидоз, в

настоящее время не является частой инфекцией в ОИТ. Так, по данным нашего исследования, в ОИТ у 40% пациентов наблюдались симптомы инфекции. И отмечен только один случай (4%), обусловленный *Candida* spp. (неопубликованные данные). Доля пациентов ОИТ, колонизированных *Candida* spp., составляет от 2,5–6% [4, 5] до 17% в исследовании ЕРПС [6].

Частота выявления кандидемии у пациентов ОИТ невелика и варьирует в пределах от 0,16 до 0,5% [1, 7, 8]. Бесспорно, что действительная частота инвазивных кандидозов значительно выше. Несмотря на то что диссеминированный кандидоз у пациентов, находящихся в ОИТ, развивается нечасто, его доля среди всех нозокомиальных микозов остается высокой. Так, в исследовании Cisterna на диссеминированный кандидоз приходилось 20,4% всех случаев грибковой инфекции [9], в исследовании Abi-Said et al. – 21% [10], Wenzel – 45% [2], а в нашей больнице – 29% (неопубликованные данные).

2.2. Летальность и экономическое значение

Другой важный аспект оценки значимости данного заболевания – уровень летальности. При диссеминированном кандидозе риск смерти увеличивался в 2,9



Динамика частоты встречаемости фунгемии в многопрофильном госпитале "Gregorio Marañon" в 1991–1996 гг. в зависимости от профиля отделений

раза [11]. Летальность, напрямую связанная с кандидозом, составляет 22–38% [1, 2, 11, 12]. Несмотря на прогресс в медицине, в последние 10 лет летальность при диссеминированном кандидозе не снизилась. Она остается особенно высокой у пациентов с тяжелым течением заболеваний и высокими баллами по шкале АРАСНЕ [1, 3, 13–15] или с нейтропенией.

Диссеминированный кандидоз значительно повышает затраты на лечение, так как пребывание пациента в больнице увеличивается в среднем на 30 дней [11].

3. Терапевтическая эффективность

Одна из важнейших проблем, связанных с тяжелыми инфекциями, вызванными *Candida* spp., заключается в том, что адекватная терапия назначается своевременно только 15–40% пациентов [14]. Во многих случаях летальный исход наступает до назначения специфического лечения. Только имея клинические и микробиологические данные, необходимые для назначения соответствующей своевременной противогрибковой терапии, можно снизить летальность при диссеминированном кандидозе у пациентов в ОИТ.

По меньшей мере в трех исследованиях было доказано, что раннее назначение противогрибковой терапии позволяет снизить летальность от системного кандидоза. В исследовании Nolla-Salas et al. [1] при назначении адекватной терапии пациентам с кандидемией в первые 48 ч летальность составила 40%, в то время как у пациентов, у которых лечение было начато в более поздний период, – 78%. В исследовании Fraser et al. пациентам, относящимся к группе с низкой степенью риска развития фунге-

мии, своевременного лечения не назначалось. У таких пациентов с первоначально хорошим прогнозом летальность составила 63% [3]. Наконец, Stolman et al. сообщили, что летальность нелеченных пациентов составила 77%, в то время как в группе, получавшей лечение, – только 30% [12].

Проспективное сравнительное определение оптимальных сроков начала противогрибковой терапии пока не проводилось. Мы понимаем, что в рассмотренных исследованиях противогрибковая терапия не была назначена в связи с клинической ситуацией. Тем не менее считаем, что приведенные данные достаточно наглядны и будут способствовать выявлению пациентов, которые выиграют в случае своевременного начала противогрибковой терапии.

4. Клинические критерии назначения противогрибковой терапии в ОИТ

Клинические состояния, при которых пациенту в ОИТ необходимо назначить противогрибковую терапию, неспецифичны и должны рассматриваться с учетом микробиологических данных.

С клинической точки зрения, заболевание у пациента может протекать бессимптомно или могут наблюдаться одно или несколько проявлений кандидозной инфекции. Следующие симптомы можно наблюдать чаще других:

- лихорадка (выше 38,5°C) или гипотермия (ниже 36°C);
- длительная гипотензия, не обусловленная другими причинами (систолическое давление ниже 80 мм рт. ст. более 2 ч), не корригируемая восстановлением объема крови;
- отсутствие положительной динамики при адекватной антибактериальной терапии;

– полиорганная недостаточность или ДВС-синдром.

В случае выявления эндофталмита у пациента следует заподозрить диссеминированный кандидоз и начать лечение. Это осложнение встречается у 9–22% больных с кандидемией, как правило, вызванной *Candida albicans*. Принимая во внимание особенности пациентов ОИТ и недостаточное количество указанных выше клинических симптомов, очень важно выявить у них факторы риска развития диссеминированного кандидоза.

4.1. Факторы риска развития диссеминированного кандидоза

В группы риска развития госпитальной инфекции, вызванной *Candida* spp., относятся новорожденные, пациенты с онкологическими заболеваниями, после операций на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности на поджелудочной железе, пациенты ожоговых отделений и пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга. У этих больных наряду с другими пациентами ОИТ имеются различные факторы, повышающие риск развития кандидозной инфекции, о чем подробнее будет сказано ниже. Нельзя забывать, что в 5,6% случаев кандидемия развивается без видимых predisposing причин [3]. В табл. 1 представлены некоторые факторы, повышающие риск развития диссеминированного кандидоза.

Важно отметить, что при наличии двух или более факторов риска вероятность возникновения инфекции увеличивается экспоненциально. Например, в одном исследовании у пациента, который получал 8 антибактериальных препаратов и у которого была выделена *Candida* spp. из операционной раны и катетера,

Таблица 1. Факторы риска развития диссеминированного кандидоза

Фактор риска	Самостоятельный (да/нет)	Литературный источник
Предшествующая антибактериальная терапия (множественная или длительная)	Да (отношение шансов для каждого антибиотика 1,7)	[1, 3, 8, 9, 12, 14–17]
Катетеризация мочевого пузыря	Нет	[1, 9, 15, 16]
Назогастральный зонд	Нет	[1, 16]
Центральный сосудистый катетер (артериальный/венозный)	Да (для катетера Хикмана отношение шансов 7,2)	[1, 3, 8, 9, 12, 14–17]
Полное парентеральное питание	Нет	[1, 3, 9, 12, 14, 16, 17]
Искусственная вентиляция легких	Нет	[1, 3, 8, 15]
Предшествующее хирургическое вмешательство	Нет	[1, 3, 9, 14, 16]
Повторные перфорации ЖКТ, операции по поводу острого панкреатита или спленэктомия	Да	[18]
Продолжительность пребывания в ОИТ	Нет	[3, 9]
Почечная недостаточность, гемодиализ	Да (для гемодиализа отношение шансов 18,13)	[3, 12, 14, 15, 17]
Предшествующая бактериемия	Нет	[18]
Выделение <i>Candida</i> spp. (не из крови)	Да (отношение шансов 10,4)	[3, 9]
Терапия кортикостероидами	Нет	[3, 12, 14, 15, 17]
Лучевая терапия	Нет	[3, 4]
Иммуносупрессия, травма, ожоги, гиповолемический шок, неоплазии, иммуносупрессивная терапия, недоношенность	Нет	[2, 15, 17]
Сахарный диабет	Нет	[12]
Диарея или выраженный мукозит	Нет	[14, 19]

вероятность развития кандидемии была в 832 раза больше, чем у пациента, не получавшего антибактериальной терапии, у которого *Candida* spp. не выделена [2].

Все эти факторы риска достаточно часто встречаются у пациентов ОИТ. В одном из исследований, проведенных в нашем центре, у 85% пациентов ОИТ были установлены центральные сосудистые катетеры, у 39% – назогастральный зонд, 49% получали антимикробную терапию, 47% перенесли операцию, 34% находились на искусственной вентиляции легких и у 34% выявлена иммуносупрессия (неопубликованные данные).

Учитывая клинические проявления и особенности пациентов ОИТ, их можно разделить на 4 категории: А, В, С, D.

4.1.1. Категория А

Без клинических симптомов и факторов риска развития диссе-

минированного кандидоза. Этим пациентам не требуется назначать противогрибковую терапию.

4.1.2. Категория В

К этой категории относятся пациенты без очевидных клинических симптомов поражения микозом, но имеющие факторы риска развития диссеминированного кандидоза. Для пациентов этой группы необходимо рассмотреть вопрос о проведении профилактики микоза или его лечения. Примером может быть пациент с некротическим или геморрагическим панкреатитом, требующим нескольких оперативных вмешательств, находящийся на парентеральном питании и длительно получающий антибактериальные препараты широкого спектра действия, с установленными центральными катетерами и не отвечающий на антибактериальную терапию лихорадкой.

Вопросы лечения этой катего-

рии пациентов представляются противоречивыми. Они были рассмотрены на Согласительной конференции [20], в ходе которой половина экспертов высказались за назначение противогрибковой терапии пациентам этой категории ввиду высокой летальности (40%) при диссеминированном кандидозе, сопровождающемся кандидемией. Целесообразность культурального исследования в данном случае не обсуждалась. Мы считаем, что у этой категории пациентов необходимо активно изучать возможность колонизации *Candida* spp., а назначение противогрибковой терапии оправданно в некоторых случаях.

Eggiman et al. провели рандомизированное проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности внутривенного применения флуконазола для профи-

лактики интраабдоминальной кандидозной инфекции [21]. Пациентам, перенесшим интраабдоминальные хирургические вмешательства с последующей перфорацией ЖКТ или несостоятельностью анастомозов (хирургическое вмешательство с высокой степенью риска развития кандидоза), назначали флуконазол по 400 мг в сутки до разрешения хирургической симптоматики.

Профилактическое применение флуконазола при хорошей безопасности и переносимости позволило предупредить развитие кандидозного перитонита и колонизацию у пациентов из группы высокого риска ($p=0,02$ для каждого случая). Более того, у пациентов, получавших флуконазол, сократилось время пребывания в стационаре.

Однако, по мнению Rex и Sobel [22], результаты этого исследования не могут быть перенесены на всю популяцию, так как степень риска различается у хирургических пациентов. Для назначения флуконазола с профилактической целью недостаточно данных о предшествовавшем интраабдоминальном хирургическом вмешательстве и положительного результата микробиологического исследования на *Candida* spp. Кроме того, повышается вероятность появления штаммов, резистентных к флуконазолу.

4.1.3. Категория С

Пациенты с симптомами инфекции, но без факторов риска развития кандидоза (очень нетипичная ситуация для ОИТ). В этом случае мы не рекомендуем назначать противогрибковую терапию эмпирически, за исключением пациентов, находящихся в критическом состоянии. Желательно до назначения терапии уточнить диагноз.

4.1.4. Категория D

Пациенты с симптомами инфекции и наличием факторов риска развития диссеминированного кандидоза. Мы считаем, что в этой группе оправданно раннее назначение эмпирической противогрибковой терапии, желательное после взятия всех образцов для исследования.

На Согласительной конференции 10 из 20 исследователей высказались за назначение эмпирической противогрибковой терапии пациентам с симптомами инфекции и двумя и более факторами риска развития инвазивного кандидоза; 18 из 20 считали назначение терапии оправданным, если образцы *Candida* spp. были получены из мокроты или мочи [20].

5. Микробиологические критерии начала противогрибковой терапии

Серологическое описание рода *Candida* не является целью данной статьи. Остановимся лишь на правилах выделения *Candida* spp. из клинического материала.

Выделение *Candida* spp. может указывать либо на инфекцию (если выделена из стерильной жидкости), либо только на колонизацию. Последний вариант часто встречается в ОИТ [4, 9], и на это необходимо обращать внимание, так как колонизация является предрасполагающим фактором развития инфекции. Подсчитано, что у 22–38% госпитализированных в ОИТ пациентов, колонизированных *Candida* spp., в дальнейшем развивается тяжелое течение микоза [23, 24].

Следующие микробиологические данные могут помочь оценить диагностическую значимость конкретного изолята:

- 1) область, из которой был выделен штамм *Candida* spp.;
- 2) количество удаленных от

первичного очага областей, из которых была выделена культура *Candida* spp.;

3) степень колонизации;

4) вид, к которому относится выделенная *Candida* spp.

5.1. Анатомическая область выделения

Выделение *Candida* spp. может быть расценено как клинически значимая инфекция или просто колонизация в зависимости от области, из которой она выделена. В 1996 г. в ОИТ нашего госпиталя штаммы *Candida* spp. были выделены: из дыхательных путей – у 53% больных, из крови – у 11%, из мочи – у 10%, из других образцов – у 26% (неопубликованные данные). В исследовании Jarvis [25], посвященном нозокомиальным микозам, *Candida* spp. были выделены: из мочевыводящих путей (МВП) – у 46% больных, из легких – у 10%, из крови – у 9%, из хирургических ран – у 7%, из другого материала – у 19%.

Cornwell et al. [5] доказали, что, независимо от вида образца, процент пациентов, у которых после выявления положительной культуры развилась системная инфекция, был одинаковым. Авторы утверждают, что колонизация той или иной анатомической области (АО) *Candida* spp. не имеет преимущественного значения для дальнейшего развития системной инфекции, а частота выделения культуры *Candida* spp. из любой АО коррелирует с увеличением уровня летальности.

5.1.1. Кровь

Выделение культуры *Candida* spp. из крови однозначно является показанием к назначению противогрибковой терапии. Вероятность наличия диссеминированного кандидоза, несомненно, выше у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии и подвержен-

ных действию большого количества факторов риска. Назначение им противогрибковой терапии является жизненно важным. Несмотря на это многие врачи неохотно назначают противогрибковые препараты при бессимптомной фунгемии. Как уже было сказано, по нашему мнению, которое разделяет большинство врачей, всем пациентам с кандидемией необходимо назначать специфическую терапию [3, 8, 12, 26].

Это утверждение основывается на следующих данных:

- без лечения летальность при кандидемии возрастает до 63% [3, 26];

- по данным патологоанатомических исследований, у 50% пациентов, умерших от кандидемии, имеются органные изменения, которые не были замечены до смерти [3];

- раннее назначение противогрибковой терапии повышает выживаемость больных [1];

- существуют менее токсичные, чем амфотерицин В, препараты, обладающие такой же эффективностью [23];

- без специфической терапии в дальнейшем повышается риск развития таких осложнений, как остеомиелит, эндокардит, эндофталмит [27].

5.1.2. Стерильные жидкости и ожоговые раны

Выделение *Candida* spp. из стерильных жидкостей организма, таких, как спинномозговая и синовиальная, или из абсцессов и ожоговых ран в большинстве случаев является признаком наличия инфекции и показанием к назначению системной противогрибковой терапии [28].

5.1.3. Перитонеальная жидкость

У пациентов с интраабдоминальными абсцессами или перитонитом выделение *Candida* spp.

из перитонеальной жидкости, полученной путем аспирации или во время операции, должно рассматриваться как признак перфорации кишечника, и в этом случае пациенту должна назначаться противогрибковая терапия [12, 18, 21].

К клиническим ситуациям с повышенным риском развития перитонита, вызванного *Candida* spp., относятся онкологические заболевания, перфорации ЖКТ, лечение которых не было начато в первые 24 ч, повторные перфорации и несостоятельность анастомозов. К перечисленному можно добавить экстренные повторные вмешательства на ЖКТ, иммуносупрессию, цирроз печени, панкреатит и перитонеальный диализ [20].

Генерализация кандидозного перитонита возможна, однако встречается редко [1, 29]. В недавних проведенных исследованиях *Candida* spp. была выделена из перитонеальной жидкости у 23 из 100 пациентов, которым требовалось повторное хирургическое вмешательство по поводу послеоперационного перитонита [30].

У 74% больных первая операция выполнена по поводу гастродуоденальной патологии или патологии желчного пузыря. В 78% случаев в материале, полученном во время операции, обнаружены несколько микроорганизмов, у остальных 22% *Candida albicans* выделена в чистой культуре.

Перед операцией никому из пациентов противогрибковая терапия не проводилась. В 6 случаях выздоровление наступило без специфической противогрибковой терапии, однако у остальных 17 пациентов такая терапия была необходима (у одного из них развивалась кандидемия). Противогрибковая терапия была назначена в среднем через 2 дня после повторного хирургического вмешательства, когда стали извест-

ны результаты микробиологического исследования материала, полученного во время операции.

Летальность пациентов с кандидозной инфекцией была значительно выше и составила 61% по сравнению с 32%.

Авторы предлагают включать противогрибковый препарат в комплекс эмпирической терапии при послеоперационном перитоните. Такое лечение необходимо начинать сразу после повторного хирургического вмешательства, не ожидая результатов микробиологического исследования материала, полученного во время операции. В случае если операция проводилась на верхнем отделе ЖКТ, такую терапию следует назначать немедленно. Рекомендуется также удалить или сменить дренажи [20].

Выделение *Candida* spp. из образцов перитонеальной жидкости, полученной через дренаж, менее вероятно, чем при заборе жидкости методом парацентеза [27], хотя в исследовании Eggimann et al. [21] это не было подтверждено.

5.1.4. Другие образцы

В табл. 2 представлены другие образцы клинического материала, из которых могут быть выделены *Candida* spp.

5.2. Количество колонизированных анатомических областей

В некоторых исследованиях колонизация грибами рода *Candida* двух или более удаленных АО была ассоциирована с более высоким риском развития диссеминированного кандидоза и высокой летальностью, иногда даже в сравнении с фунгемией [4, 5, 12].

Фунгемия может быть признаком полиорганной недостаточности. Ее наличие зависит от основного заболевания [12]. По-

Таблица 2. Другой клинический материал, из которых могут быть выделены *Candida spp.*

Материал	Клинические проявления, относящиеся к инфекции	Частота	Что делать в случае, если культура оказалась положительной	Лечение
Моча [5, 14, 19, 30–35]	Колонизация мочевого катетера, инфекция слизистой оболочки мочевого пузыря, инфекция почечной паренхимы, интраперитонеальная инфекция или системная инфекция (в 90% случаев при системной кандидозной инфекции поражаются почки)	У 1–20% госпитализированных пациентов и у 20–46% пациентов в ОИТ выявляется бактериурия; 4–10% кандидемий возникают вследствие инфекции МВП; у 54% колонизированных пациентов в ОИТ возможно развивается системная инфекция	Для подтверждения кандидурии: удалить (заменить) катетер и повторить культуральное исследование; в случае повторного положительного результата следует заподозрить инфекцию нижних МВП; исследовать осадок мочи на наличие «кандидозных» цилиндров (что свидетельствует о грибковой инвазии), провести исследование крови на стерильность, офтальмоскопию, УЗИ и КТ органов брюшной полости, начать противогрибковую терапию	Заменить катетер; доза и продолжительность противогрибковой терапии зависят от заключительного диагноза и состояния пациента; раннее начало противогрибковой терапии кандидурии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, приводит к снижению частоты диссеминированного кандидоза; всегда перед проведением инвазивных процедур
Катетер [1, 12–15, 20, 35–37]	Колонизация, фунгемия, гнойный тромбоз/флебит	Катетеры являются источником ком фунгемии в 20–30% случаев различной частоты случаев в зависимости от вида катетера или продолжительности катетеризации не описано	В случае фунгемии рекомендуется удалить все катетеры, что будет способствовать выздоровлению и снижению летальности; назначение противогрибковых препаратов	Выделение <i>Candida spp.</i> из катетера у пациента без фунгемии не является показанием к назначению противогрибковых препаратов. Всегда рекомендуется удалять катетер в случае: инфекции мягких тканей в области введения катетера или флебита, клинически подтвержденного сепсиса, при эндоскулите, эндокардите, метастатическом поражении органов, продолжающейся фунгемии через 5 дней после лечения, фунгемии, вызванной <i>C. parapsilosis</i>
Дыхательные пути [3, 12, 38]	Анатомическая область выделения не имеет большого клинического значения, как правило, отражает колонизацию, а не первичную пневмонию, вызванную <i>Candida spp.</i> (встречается очень редко)	Анатомическая область, которая легче всего колонизируется у пациентов ОИТ	Выделение <i>Candida spp.</i> из материала дыхательных путей не требует назначения противогрибковой терапии, если нет других факторов риска	Колонизация нескольких удаленных друг от друга анатомических областей является важным прогностическим признаком развития кандидемии. В этом случае пациентам, находящимся в критическом состоянии, необходимо назначить противогрибковую терапию

этому у каждого пациента с подозрением на кандидоз или подверженного влиянию нескольких факторов риска развития грибковой инфекции рекомендуется осуществлять забор материала из дыхательных путей, дренажей, хирургических ран, крови, мочи, желудочного сока и с кожи вокруг каждого сосудистого катетера.

Важность выявления «множественной» колонизации объясняется тем, что, как правило, такая колонизация приводит к генерализации инфекции, вызванной *Candida spp.* [39]. Выявление колонизации *Candida spp.* двух или более удаленных АО у пациентов ОИТ является показанием к назначению противогрибковой терапии.

5.3. Степень колонизации

Значение степени колонизации оценено только в работе Pittet et al. [15]. Исследовались серийные культуры, полученные от хирургических больных и новорожденных в ОИТ. Каждые 2 или 3 нед производили забор материала для количественного исследования из зева и трахеи или желудка, а в случае клинической необходимости – и из других АО.

Результаты культурального исследования классифицирова-

лись по степени роста (количество колоний на чашке) как *слабая*, *средняя* и *интенсивная*, что соответствует приблизительно 10^3 , 10^4 , 10^5 мм³/мл. В исследование включались пациенты, у которых *Candida* spp. выделялась из 3 и более образцов, взятых из одной или разных АО в течение по меньшей мере двух последовательных дней скрининга.

Индекс колонизации (ИК) определяли для каждого пациента ежедневно. Согласно определению, ИК – это разность между числом разных АО, за исключением крови, колонизированных *Candida* spp., и общим количеством областей, из которых были взяты образцы культур. При подсчете ИК учитывались только штаммы *Candida* spp. с одинаковым электрофоретическим кариотипом (идентичные штаммы).

Также использовался *уточненный индекс колонизации* (УИК) *Candida* spp., который является модификацией ИК. Этот индекс отражает степень колонизации *Candida* spp. в каждой области. Значение УИК получается путем умножения ИК на разность между количеством АО, отражающим интенсивный рост, и общим числом АО, из которых были выделены *Candida* spp.

Дальнейшее клиническое наблюдение показало, что в полуколичественных исследованиях колонизированных пациентов, у которых впоследствии развилась инфекция, прогрессивно увеличивался рост *Candida* spp. УИК значительно различался у колонизированных и инфицированных пациентов ($p < 0,001$). Пограничное значение считали для каждого индекса с тем, чтобы точно определить, когда пациента можно считать инфицированным. Полученные значения были следующими: ИК $< 0,5$ и УИК $> 0,4$.

Положительная и отрицательная прогностическая цен-

ность для предложенных пограничных значений была следующей: колонизация двух или более разных областей – 44 и 100%, ИК – 0,5 – 66 и 100%, УИК – 0,4 – 100 и 100% соответственно. У всех колонизированных пациентов пограничное значение было достигнуто до развития инфекционного процесса.

Пограничное значение ИК достигалось в среднем за 6 дней (от 2 до 21 дня) до развития инфекции. Эти результаты позволяют использовать предложенные индексы в качестве маркеров для своевременного начала противогрибковой терапии.

По данным Pittet et al. [15], факторами прогнозирования риска развития инфекции, вызванной *Candida* spp., были длительность предшествующей антибактериальной терапии до колонизации, значение по шкале АРАСНЕ II и индексы колонизации.

Так как необходимость вычисления данных индексов является дополнительной нагрузкой на микробиологическую лабораторию, клиническая ценность этих предложений должна быть подтверждена в будущих исследованиях.

5.4. Выделенный вид *Candida* spp.

За последнее десятилетие возросло значение инфекций, вызванных не только *C. albicans*, но и другими видами *Candida* spp. Для выбора специфической противогрибковой терапии и определения источника ин-

фекции важно знать видовую принадлежность микроорганизма.

Клинически важно знать, что некоторые “не-*albicans*” виды *Candida* spp. резистентны к азолам. У пациентов, колонизированных этими видами, или в тех стационарах, где эти виды широко распространены, препаратом выбора следует считать амфотерицин В. В случае выделения штаммов *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* или *Candida lusitanae* рекомендовано назначать более высокие дозы флуконазола (600–800 мг/сут) до получения результатов определения чувствительности.

Источником фунгемии, вызванной *C. parapsilosis*, чаще всего являются сосудистые катетеры, которые в этом случае должны быть немедленно удалены. С другой стороны, выделение *C. tropicalis* позволяет предположить наличие у пациента инвазивного диссеминированного кандидоза, требующего начала эмпирической терапии.

У 80–100% пациентов, колонизированных *C. tropicalis*, может развиваться инвазивная инфекция [40]. Прогностические критерии развития диссеминированного кандидоза у пациентов при выделении различных типов *Candida* spp. описаны Mensa [40] (табл. 3). Поэтому необходимо идентифицировать вид грибов, выделенных из клинического материала [25, 28].

В заключение еще раз приводим условия, при которых противогрибковая терапия должна

Таблица 3. Положительное прогностическое значение выделения *C. albicans* и *C. tropicalis* из различного материала, % [40]

Материал	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
Фекалии	10	70
Зев/мокрота	10	60
Моча	14	75

быть назначена каждому пациенту в ОИТ:

- эндофтальмит, вызванный грибами рода *Candida*;
- симптомы инфекции при наличии факторов риска развития инвазивного кандидоза, особенно если колонизированы две или более АО;

– пациенты с хирургической патологией и высокой степенью риска (перенесшие недавно операции на органах брюшной полости, с повторными желудочно-кишечными перфорациями или с недостаточностью анастомозов) без симптомов инфекции;

– при выделении *Candida* spp. из крови, стерильных жидкостей организма, абсцессов или ожоговых ран;

- пациентам с ИК > 0,5 или УИК > 0,4;
- при выделении *C. tropicalis*.

Литература

1. Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C., et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997;23:23-30.
2. Wenzel R.P. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1531-4.
3. Fraser V.J., Jones M., Dunkel J., Storfer S., Medoff G., Dunagan W.C. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
4. Leon Regidor M.A., Ayuso Gatell A., Diaz Boladeras R., et al. Candidiasis in an intensive care unit. *Rev Clin Esp* 1993;193:49-54.
5. Cornwell E.E., Belzberg H., Berne T.V., et al. The pattern of fungal infections in critically ill surgical patients. *Am Surg* 1995;61:847-50.
6. EPIC Study Group. The EPIC study-preliminary results. *Host* 1992;9:12-3.
7. The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of the Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC), Valles J., Leon C., Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
8. Voss A., Ie Noble J.L.M.L., Verduyn Lunel F.M., Foudraire N.A., Meis J.F.G.M. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997;25:10-3.
9. Cisterna Cancer R., Ezpeleta Baquedano C., Basaras Ibarzabal M. The epidemiology of nosocomial fungal infection. *Rev Clin Esp* 1997;197:12-6.
10. Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O., Raad I., Pinzowski H., Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
11. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F., Wenzel R.P. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
12. Slotman G.J., Saphiro R., Moffa S.M. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994;60:107-13.
13. Uzun O., Anaissie E.J. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 2:S95-S101.
14. Leon-Gil C., Leon-Regidor M.A., Nolla-Salas J., Sanchez-Jimenez M.A. Fungal infection in patients admitted to the intensive care unit. *Rev Clin Esp* 1997; 197:17-28.
15. Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk G., Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;6:751-8.
16. Munoz P., Bouza E. Candidiasis in intensive care units. *Rev Iberoam Micol* 1993;2:S85-S92.
17. Wright W.L., Wenzel R.P. Nosocomial *Candida*. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:411-25.
18. Calandra T., Bille J., Schneider R., Mosimann F., Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;2(8677): 1437-40.
19. Nolla J. Candidiasis in the intensive care unit. In: Castel A., Tort-Martorell E.Q., Jr, editors. *Infections in the Critically Ill Patient*, 1st edn. Barcelona: Springer Iberica; 1997.p.106-18.
20. Conference Participants, Edwards J.E. Jr. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.
21. Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal Candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
22. Rex J.H., Sobel J.D. Preventing intraabdominal Candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1033-4.
23. Bennett J.E., Sugar A.M. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994;331: 1325-30.
24. Munoz P. Candidiasis in high-risk units. A pending problem (editorial). *Rev Clin Esp* 1993;193:47-8.
25. Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
26. Editorial response. Should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin Infect Dis* 1992;15:422-3.
27. Edwards J.E. Jr. *Candida* species. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995.p.2289-306.
28. Pfaller M.A. Nosocomial Candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 2:S89-94.

29. Schrank J.H., Dooley D.P. Purulent pericarditis caused by *Candida* species: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:182-7.
30. Montravers P., Gauzit R., Muller C., Marmuse J.P., Fichelle A., Desmonts J.M. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
31. Umenai T., Ishida N. The significance of candiduria. *J Am Med Assoc* 1979;241:582-4.
32. Huang C. Funguria might not be so benign. *Clin Infect Dis* 1997;24:1284-5.
33. Fisher J.F., Newman C.L., Sobel J.D. Yeasts in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:183-9.
34. Nassoura Z., Ivatury R.R., Simon R.J., Jabbour N., Stahl W.M. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole. *J Trauma* 1993;35:290-5.
35. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994;20:522-8.
36. Nguyen M.H., Peacock J.E. Jr., Tanner D.C., et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155: 2429-35.
37. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21:994-6.
38. Graybill J.R. Can we agree on the treatment of Candidiasis? (Editorial response). *Clin Infect Dis* 1997; 25:60-2.
39. Giamarellou H., Antoniadou A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:558-64.
40. Mensa Pueyo J. Clinical presentation of fungal infections in a hospital. Conf. proc. of the 4th Meeting of the Spanish Nosocomial Infection Study Group of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica (SEIMC). Bilbao 18th March 1997.

УДК 616-008.87-07

Микроэкология человека – непознанная реальность

(О статье А.Н. Маянского “Дисбактериоз: иллюзии и реальность”.
Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(2):61-5)

С.М. Захаренко

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Letter to editor

Human Micro-Ecology – Unknown Reality

(The article of A.N. Mayanski “Disbacteriosis: Illusion and Reality”.
Clin Microbiol Antimicrob Chemother 2000; 2(2): 61-5).

S.M. Zakharenko

Academy of Military Medicine, S.-Petersburg, Russia

Автор статьи “Дисбактериоз: иллюзии и реальность” **Андрей Николаевич Маянский** затронул актуальную для современного здравоохранения проблему – влияние микроэкологических нарушений в организме человека на развитие и течение ряда заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы. Отсутствие единой идеологии в вопросах микроэкологии человека приводит к различной трактовке одних и тех же понятий.

Обсуждаемый термин “дисбактериоз” не в полной мере отражает суть происходящих в организме человека микроэкологических изменений. Организм человека может быть заселен не только различными анаэробами

и аэробами, но и вирусами, бактериофагами, простейшими. Кроме того, необходимо учитывать возможность инвазии гельминтами. В связи с этим в отечественной и зарубежной литературе в последние годы находит все более широкое распространение понятие “дисбиоз”, под которым понимают не только количественные и качественные нарушения в составе различных микроэкосистем человека, но и нарушения функции составных частей и механизмов их взаимодействия, результатом чего является развитие заболевания (Коршунов В.М. и др., 1997).

Таким образом, вопросы микроэкологии человека не сводятся только к количественным и качественным нарушениям бактериальной составляющей этой системы.

Понимание многими практическими врачами проблемы диагностики дисбиозов именно как проведение одного единственного исследования испражнений

приводит к излишнему упрощению и неправильному применению микробиологического понятия “дисбактериоз” в клинической практике, и в этом автор прав. Точно также, как мы не ожидаем от традиционного общеклинического анализа крови решения всех диагностических вопросов при том или ином заболевании, мы не вправе рассчитывать, что обычное лабораторное исследование испражнений “на дисбактериоз” сможет установить окончательный диагноз.

Вместе с тем существуют дополнительные методы исследования (анаэробные техники, определение метаболитов в кишечном содержимом, газового состава выдыхаемого воздуха, некоторых персистентных характеристик условно-патогенной микрофлоры и т. д.), позволяющие оценить характер нарушения микрофлоры различных отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Только комплексная оценка лабораторных данных и клиниче-

Контактный адрес:
Захаренко Сергей Михайлович
194044, Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6.
Военно-медицинская академия,
кафедра инфекционных болезней.
Эл. почта: zsm1@mail.ru

ских проявлений позволяет определить “вклад” в то или иное болезненное состояние нарушений микроэкологии ЖКТ или другого биотопа.

Говоря о “высокой стоимости” исследования кала на дисбактериоз, необходимо учитывать следующее. Длительное “слепое” лечение дисбиозов приводит к нерациональному расходованию денежных средств, о сохранении которых мы беспокоимся. Стоимость оплаты листка нетрудоспособности (больничного листа) неизмеримо выше, чем 100–200 рублей, составляющие в большинстве диагностических лабораторий стоимость этого исследования. Главным компонентом терапии чаще является селективная деконтаминация, которую крайне трудно проводить без знания микробного пейзажа.

Признавая огромное значение нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма человека, автор как-то опускает значение нарушений функции сложной экосистемы “человек – его микрофлора – окружающая среда”, для которой предложен термин “*метаболический орган*”. Хотя именно с нарушением обмена ряда биологически активных веществ связывают развитие печеночной энцефалопатии, анемии и других состояний.

Еще один неразрешенный вопрос – это разработка удобной классификации дисбиотических

состояний. Ни одна из предложенных классификаций пока не удовлетворяет в полной мере практических врачей. Одни отражают значение этиологических факторов в развитии дисбиоза, другие – стадию, третьи – ведущий тип нарушений. Открытие дискуссии на страницах журнала “Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия”, возможно, позволит сформировать единую концепцию и единую классификацию микроэкологических нарушений.

Упрощенческий подход к диагностике дисбиозов приводит и к упрощенному пониманию принципов терапии этих состояний. Именно поэтому неэффективным является механическое назначение отсутствующих в кишечнике “благородных” бактерий, а несоблюдение правил применения бактериофагов порождает “иллюзии фаготерапии и фагопрофилактики”.

Рекомендация А.Н. Маянского “лечить надо прежде кишечник, а уже потом его микрофлору исходя из принципа, что дисбактериоз – болезнь организма, а не микрофлоры и, как вторичное явление, спонтанно обратим” также не является абсолютно верной. Это связано с тем, что дисбиотические нарушения всегда связаны с процессами, происходящими не только в кишечнике, но и в других органах и системах организма, то и коррекция их

должна проводиться с учетом характера и степени нарушения функции всех органов и систем (то есть с учетом основного заболевания).

Перечисляя основные бактериопрепараты, применяющиеся для восстановления нормального состояния микрофлоры, автор ограничился только 3 группами микроорганизмов – бифидо- и лактобактериями и кишечной палочкой. Однако спектр выпускаемых как отечественными, так и зарубежными производителями лекарственных препаратов значительно шире. Кроме перечисленных, используются энтерококки, дрожжи, бациллы, комбинации микроорганизмов и их метаболитов, биологически активных веществ и т. д. То есть практические врачи имеют более широкие возможности для воздействия на экосистему ЖКТ.

Таким образом, нет смысла выделять клинически полезные и бесполезные исследования и препараты на основании упрощенных взглядов на сложные проблемы микроэкологии человека. На наш взгляд, целесообразным является формирование оптимальной (минимально информационно необходимой и ценной) программы обследования пациентов с клинически значимыми симптомами дисфункции экосистемы ЖКТ, а также других биотопов.

Ответ на письмо С.М. Захаренко «Микроэкология человека – непознанная реальность»

А.Н. Маянский

Нижегородская государственная медицинская академия, Россия

Reply on the Letter of S.M. Zakharenko «Human Micro-Ecology – Unknown Reality»

A.N. Mayanski

Nizhni Novgorod State Medical Academy, Russia

В о - п е р в ы х, замечу, что статья “Дисбактериоз: иллюзии и реальность”, появившаяся в журнале “Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия”, – сильно сокращенный вариант рассуждений по данному поводу, опубликованных в других источниках (см. Маянский А.Н. Микробиология для врачей: очерки патогенетической микробиологии. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 1999; Нижегородский мед журн 1999; 3; Педиатрия 2000; 4). В них можно найти расширенный комментарий к ряду позиций, изложенных С.М. Захаренко, в частности по поводу гомеостатических функций нормальной микрофлоры и патогенетическом отражении их нарушений.

В о - в т о р ы х, мои публикации не следует рассматривать

Контактный адрес:
Маянский Андрей Николаевич
603605, Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, 10/1
Нижегородская государственная
медицинская академия,
кафедра микробиологии
и иммунологии.
Эл. почта: mayansky@sinn.ru

как негативное отношение к проблемам микроэкологии человека, а тем более как отрицание их актуальности. Это реакция на гиперболизацию данного сюжета, породившую одно из проявлений грубого утилитаризма в современной (прежде всего в отечественной) медицине.

Согласен, что требуется спокойный нетенденциозный анализ клинических аспектов проблемы, в которой за несколько десятилетий накопилось немало псевдоаксиом, навязываемых врачам со студенческой скамьи. Более того, попытка поколебать их часто воспринимается болезненно, как покушение на нечто святое.

Относительно терминологии: *дисбактериоз* или *дисбиоз*? Ясно, что нормальная микрофлора представлена не только бактериями (я бы не стал сюда относить бактериофаги, которые всегда сопутствуют определенным видам и даже клонам бактерий), и понятие “дисбиоз” вполне логично. Это не требует доказательств, но и не меняет сути дела.

Подавляющее большинство состава нормофлоры представлено бактериями, и интригующий обывателей анализ на “дисбакте-

риоз” предполагает определение единственного небактериального компонента – грибов рода *Candida*.

Формально любую экзогенную инфекцию можно рассматривать как “дисбактериоз/дисбиоз”, так как всякое экзогенное заражение сопровождается формированием количественно и/или качественно новых микробиоценозов, то есть изменением микрофлоры. Впрочем, это уже диалектика, которая выходит за рамки укоренившейся концепции о дисбиотических состояниях.

Принципиальный вопрос: надо ли диагностировать дисбактериоз? Опираясь на факты, я считаю, что принятый сегодня в нашей стране микробиологический диагноз “дисбактериоз” не несет ожидаемой от него информации. С.М. Захаренко говорит о дополнительных критериях, которые позволяют или позволяют “оценить характер нарушения микрофлоры различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)”. Теоретически это выглядит разумно, если не увлекаться декларациями. Иначе получится “игра в методики” все с тем же расплывчатым и неконструктивным диагнозом.

Много, например, рассуждений ведется о дисбактериозе тонкой кишки. Но фактически единственным реальным его проявлением служит избыточное заселение бактериями тощей кишки, когда опережающая деконъюгация желчных кислот ведет к развитию одного из патогенетических вариантов синдрома мальабсорбции. Из-за трудности забора материала для бактериологического анализа об этом предложено судить по косвенным признакам, в частности по присутствию в моче бактериальных метаболитов.

Кстати, в подобных случаях эубиотики (или пробиотики, как их теперь чаще называют) принесут скорее вред, чем пользу (Григорьев П. и др. Мед газ 1999; 26: 8-9), то есть картина не вписывается в “классический дисбактериоз” и способы его коррекции. Здесь требуются антибактериальные препараты, снижающие контаминацию тонкой кишки.

Вспомним и антибиотико-зависимые диареи, этиология которых до недавних пор “расплывалась” в концепции дисбактериоза. Прорывом в этом “топтании на месте” явилось утверждение специфических клостридиальных (*C. difficile*) поражений толстой кишки, клинический спектр которых варьирует от переходящей диареи до тяжелейшего псевдомембранозного колита.

Безусловно, *C. difficile*-ассоциированная диарея – это результат дисбиотического ослабления колонизационной резистентности кишечника, индуцированного антибиотиками. Но ведь фактически – это инфекция, которая объясняется экологопатогенетической спецификой возбудителя (продукция цитотоксинов). Признание данного факта служит ориентиром для прицельной (этиотропной) антибиотикотерапии, в то время как ортодок-

сальные пробиотики не приносят значительной пользы.

Соглашаясь с тем, что “проведение единственного исследования испражнений приводит к излишнему упрощению и неправильному применению микробиологического понятия “дисбактериоз” в клинической практике”, С.М. Захаренко тем не менее не решается отвергнуть такой анализ, так как любая антимикробная терапия (по крайней мере так я понял тезис о “селективной деконтаминации как главного компонента терапии”) без этого будет “слепой”. Так ли это?

Поводом для исследования на дисбактериоз всегда служат клинические показания, и рекомендации по бактериологическому анализу кала или какие-то дополнительные слежения за естественными микробиоценозами необязательны для контроля за стандартной антимикробной терапией.

Вполне согласен с тем, что “дисбиотические нарушения всегда связаны с процессами, происходящими не только в кишечнике, но и в других органах и системах организма”. Фактически этим признается вторичный характер дисбактериоза. Об этом подробно изложено в моих публикациях (выделен специальный раздел “Дисбактериоз как индикатор здоровья”).

Отсюда следует и другой принципиальный вывод, который я целиком разделяю с С.М. Захаренко, о том, что “коррекция их (дисбиотических нарушений. – А.М.) должна проводиться с учетом характера и степени нарушения функции всех органов и систем (то есть с учетом основного заболевания)”.

Какие бы нарушения состава микрофлоры не диагностировались у больного, в ней всегда остаются зачатки “нормальной микрофлоры”, из которых при

подходящих условиях может сформироваться нормальный микробиоценоз. На мой взгляд, в данной ситуации это оправдывает принцип (парадокс?): лечить организм, а уже потом микрофлору.

Словом, дисбактериоз – понятие микробиологическое, и требуется серьезно подумать, прежде чем проецировать его на клинику. В подавляющем большинстве случаев это вряд ли необходимо.

Действительно, “коллекция” современных препаратов, предлагаемых для восстановления нормофлоры, непрерывно растет, хотя за броскими коммерческими названиями нередко скрываются одинаковые или близкие субстраты. Наиболее общая идея по-прежнему сводится к искусственному заселению кишечника “полезными” бактериями, вытеснению потенциально болезнетворных штаммов и восстановлению нормального микробиоценоза (эубиоза).

Кроме живых бактерий (теперь и грибов), с этой целью рекомендованы добавки к питанию, стимулирующие рост “благородных” бактерий, и ферменты бактериальной природы. Несмотря на очевидную логику, механизм действия пробиотиков/эубиотиков остается неясным. Вызывает, в частности, удивление, что хвалебным отзывам об эффективности препаратов, приготовленных на основе живых бифидобактерий, предшествовал не меньший восторг от применения кишечной палочки (мутафлор N. Nissle и колибактерин Л.Г. Перетца), хотя по количественному содержанию в нормальной микрофлоре энтеробактерии значительно уступают анаэробам. То же самое можно сказать о лактобактерине, который высоко ценили еще И.И. Мечников и его последователи.

В последнее время отечественными рекламодателями агрессивно насаждается как средство против дисбактериоза энтеро (живые клетки дрожжеподобного гриба *Saccharomyces boulardii*). Это явно коммерчес-

кая акция, ибо данный препарат лишь иногда рекомендуется для комплексного лечения клостридиальных (*C. difficile*) диарей.

Формально “практические врачи имеют широкие возможности для воздействия на экосистему

ЖКТ” (цитата С.М. Захаренко). Но всегда ли речь идет о разных механизмах действия? Обсуждение этого и других вопросов выходит за рамки настоящего комментария (вновь отсылаю читателя к своим более подробным публикациям).

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 биомедицинские 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, описания 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 дополнительных сведений, 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 соответствующие 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 216×297 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 компью-

тера и программном обеспечении.

Авторы должны соблюдать правила для авторов, разработанные каждым конкретным журналом, о требуемых форматах, наименованиях 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 оттиски, или сообщение о том, что оттиски автора высылаться не будут;

7) источники финансирования в форме грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе;

8) внизу титульной страницы – сокращенный заголовок (колонотитул), содержащий не более 40 знаков (считая буквы и проемы), 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 достаточным 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. Упомяните 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 отбиралась 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 наблюдение 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”, “корреляция” 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 экономической 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 уча-

стие 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 неопубликованные, 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 указываются 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 ебаз 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 добав-

ляется “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 anti-tumor 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 hantavirus hephropathy (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 оценок*

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., Redfem 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-GOEI69200860.

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.: AHCP282942008.

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 [vidiocassette]. 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. Arpaxia; 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. *Журнальная 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 короткий 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: *, **, ^, ^^, #, ##, α, αα, ¶, ¶¶.

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 статьей.

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 гля-

цевой бумаге, обычно размером 127×173 мм, но не больше чем 203×254 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 больших 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 объяснением 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 выполненной 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 всеулышание заявляя о своей позиции. 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 общественности.

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 от-

ношения (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, ре-

шение 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 информацию, 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 отдавать 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 ком-

ментарии, возвращаемые автору. Однако большинство редакторов либо запрещает рецензентам подписывать комментарии, либо оставляет 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, пытаются 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 чрезвычай-

чайных 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 публикации 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. Достичь 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 одновременного появления редакционного и рекламного материалов, касающихся одной и той же продукции или темы; нельзя продавать рекламное место в журнале, если рекламодатель 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 рек-

ламодателей, 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. Дубли-

рующих 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 такого 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, ре-

дактор 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.



IV Международная конференция МАКМАХ "АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ"

IV Международная конференция МАКМАХ "Антимикробная терапия"

состоится 20–21 июня 2001 в г. Москве в актовом зале корпуса № 2 Российской академии государственной службы (РАГС) при Президенте РФ (проспект Барнадовского, 84, метро "Юго-Западная").

➤ **Организаторами конференции** являются Министерство Здравоохранения РФ, Российская академия медицинских наук, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, при участии Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Американского общества по микробиологии, Международного общества по инфекционным болезням, Общества Пауля Эрлиха (Германия).

➤ **Докладчики** – ведущие ученые России, Англии, Германии, США, Финляндии, Франции, Швеции.

➤ **Пленарные заседания, "круглые столы", симпозиумы** по новым цефалоспорином и фторхинолонам, современным взглядам на лечение пневмоний, грибковых инфекций, эпидемиологическому надзору за дифтерией, новым молекулярным методам диагностики инфекций и выявлению устойчивости к антимикробным препаратам.

➤ **Тезисы** будут опубликованы после рассмотрения научным комитетом конференции в приложении к журналу "Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия".

➤ **Стендовые доклады**, на которых авторы принятых тезисов смогут представить свои сообщения.

Адрес оргкомитета конференции: 214019, Смоленск, а/я 5

Тел: (0812) 61-13-01, 61-13-27, (902) 789-00-11; Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: conference@antibiotic.ru

Открыта регистрация на сайте <http://www.antibiotic.ru>

**Ведущий российский сайт по инфекциям, антимикробным
препаратам и клинической микробиологии.**

ANTIBIOTIC.ru

ANTIBIOTIC.ru