

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 3000 экз.

**Подписные индексы:**

**38290** – для индивидуальных  
подписчиков

**38041** – для предприятий и  
организаций (по объединенному  
каталогу «Подписка-2002», 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**

В.Ю. Мишин – К вопросу об оптимизации химиотерапии  
больных с впервые выявленным туберкулезом легких .....4

Н.Н. Климко, Т.С. Богомоллова, З.К. Колб, А.В. Сатурнов, Т.Н. Перекатова,  
М.Б. Белогурова, В.Ф. Лебедев, С.А. Шляпников, Э.М. Петрова,  
Е.К. Сокирский, И.С. Зюзгин, Т.В. Шнейдер, И.Е. Карягин,  
В.А. Эйдельштейн, Г.Ю. Тимоховская, А.С. Колбин, Л.А. Пестова,  
А.В. Иванюк – Кандидемия у пациентов в стационарах  
Санкт-Петербурга .....15

В.А. Малов – Антибиотикоассоциированные диареи .....22

### **Антибиотикорезистентность**

Л.С. Страчунский, О.И. Кречикова, Г.К. Решедько, О.У. Стецюк,  
О.А. Егорова, М.М. Кандалов, Л.М. Бойко, Е.Л. Рябкова,  
Г.Д. Тарасова, Б.М. Блохин – Чувствительность к антибиотикам  
*Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей  
из организованных коллективов .....33

### **Антимикробные препараты**

Т.Я. Пхакадзе – Антисептические и дезинфицирующие средства  
в профилактике нозокомиальных инфекций .....42

### **Фармакоэпидемиология**

А.В. Рудакова, Ю.В. Лобзин, П.Ф. Хвещук – Противовирусная  
терапия хронического гепатита В: анализ эффективности затрат ...49

### **Новости иммунизации**

Р.С. Козлов – Современные возможности специфической  
профилактики пневмококковых инфекций .....61

### **Методические указания для клиницистов**

А.А. Тарасов, Е.И. Каманин, А.И. Крюков, Л.С. Страчунский –  
Острый бактериальный риносинусит: современные подходы  
к диагностике и антибактериальной терапии  
в амбулаторных условиях .....70

### **Информация**

Правила для авторов .....83

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

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

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

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

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

**Международный редакционный совет:**  
Акар Ж. Париж, Франция  
Бенниш М. Бостон, США  
Березняков И. Харьков, Украина  
Вильямс Д. Лондон, Великобритания  
Гриневич 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. Москва

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

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

**Editors:**  
Zubkov M.N. Moscow  
Kozlov R.S. Smolensk  
Lobzin Yu.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  
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. Moscow

## Contents

### Diseases and Pathogens

V.Yu. Mishin – To the Issue of the Optimization of Chemotherapy of Tuberculosis (According to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America, 2000) .....4

N.N. Klimko, T.S. Bogomolova, Z.K. Kolb, A.V. Saturnov, T.N. Perekatova, M.B. Belogurova, V.F. Lebedev, S.A. Shliapnikov, E.M. Petrova, E.K. Sokirski, I.S. Zuzgin, T.V. Shneyder, I.E. Karyagin, V.A. Edelstain, G.Yu. Timokhovskaya, A.S. Kolbin, L.A. Pestova, F.V. Ivanuk – Candidemia In Hospitalized Patients In Saint-Petersburg .....15

V.A. Malov – Antibiotic-Associated Diarrhea .....22

### Antimicrobial Resistance

L.S. Stratchounski, O.I. Kretchikova, G.K. Reshedko, O.U. Stetciouk, O.A. Egorova, M.M. Kandalov, L.M. Boyko, E.L. Ryabkova, G.D. Tarasova, B.M. Blokhin – Antimicrobial Resistance of Nasopharyngeal Isolates of *Haemophilus influenzae* from Healthy Children in Day-Care Centers .....33

### Antimicrobials

T.Ya. Pkhakadze – Antiseptics and Disinfectants in the Prophylaxis of Nosocomial Infections .....42

### Pharmacoepidemiology

A.V. Rudakova, Yu.V. Lobzin, P.F. Chveshuk – Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Cost-Effectiveness Analysis .....49

### Immunisation

R.S. Kozlov – Current Possibilities of Specific Prophylaxis of Pneumococcal Infections .....61

### Guideline for Clinicians

A.A. Tarasov, E.I. Kamanin, A.I. Kryukov, L.S. Stratchounski – Acute Bacterial Rhinosinuitis: Current Approaches to the Diagnostic and Antibacterial Therapy in Outpatient Settings .....70

### Information

Rules for Authors .....83

УДК 616.24-002.5-085.281.873.21

## К вопросу об оптимизации химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом легких

(Комментарии к Практическому руководству по лечению туберкулеза Американского общества по инфекционным заболеваниям, 2002)

В.Ю. Мишин

Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

### To the Issue of Optimization of Chemotherapy of Tuberculosis

(According to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America, 2000)

V.Yu. Mishin

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Химиотерапия заняла основное место в лечении больных туберкулезом во всем мире. В России и за рубежом накоплен большой опыт применения противотуберкулезных препаратов, который позволил разработать основные принципы комбинированной химиотерапии больных туберкулезом. Как подчеркивается в Концепции национальной российской программы борьбы с туберкулезом, комбинированная этиотропная химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза, когда длительное время применяются одновременно несколько *противотуберкулезных препаратов* (ПТП) [1].

В отечественной фтизиатрии на протяжении более чем 50-летнего периода применения ПТП осуществлялся клинический подход к оценке эффективности химиотерапии. Всегда ставилась основная задача – добиться не только прекращения бактериовыделения, но и полной ликвидации клинических проявлений болезни и стойкого заживления туберкулезных изменений в пораженном органе

благодаря развитию репаративных процессов, а также максимальному восстановлению нарушенных функций организма [2, 3].

В последние годы ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких на основании многочисленных когортных исследований рекомендуют для лечения впервые выявленных больных контролируемую химиотерапию укороченной длительности (DOTS – *directly observe treatment short-course chemotherapy*), представляющую собой программированное двухэтапное лечение с использованием в начальной фазе в течение 2–3 мес 4–5 ПТП, а в фазе продолжения лечения – 2–3 препаратов в течение 4–6 мес [4].

Однако применяемые режимы химиотерапии и их длительность, рекомендуемые ВОЗ, носят в основном противоэпидемический характер и ставят только одну задачу – добиться стойкого прекращения бактериовыделения. Они не учитывают тяжесть клинических проявлений и распространенность специфических поражений легких и других органов [2, 5].

В некоторых странах, в частности США, стратегия DOTS значительно усовершенствована благодаря учету доказательности эффективности применяемых комбинаций ПТП, влияния клинических факторов заболевания, а также обязательному мо-

---

Контактный адрес:  
Владимир Юрьевич Мишин  
107564, Москва, Яузская аллея, 2, ЦНИИТ РАМН  
Тел.: (095) 268 49 56  
Факс: (095) 963 80 00

нитрингу лекарственной резистентности *микобактерий туберкулеза* (МБТ). Подчеркивается основная цель химиотерапии – обеспечение наилучшего результата лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

Этим вопросам в основном посвящено комментируемое **Практическое руководство по лечению туберкулеза Американского общества по инфекционным заболеваниям**, которое может иметь определенное значение для отечественных фтизиатров как при организации лечебных мероприятий, так и при обосновании доказательной базы используемых режимов химиотерапии и комбинаций ПТП.

В данном Руководстве *Комитет по туберкулезу Американского общества по инфекционным заболеваниям* в сотрудничестве с *отделом борьбы с туберкулезом Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC)* определил 10 основных рекомендаций по лечению туберкулеза, разработанных на основе доказательной медицины и их приоритетности.

Американское общество по инфекционным заболеваниям придает всем 10 рекомендациям наивысшую приоритетность А – настоятельно рекомендуемые мероприятия. Показатели эффективности противотуберкулезных мероприятий легко определяются и позволяют проводить прямую оценку адекватности методов лечения туберкулеза, практикуемых различными медицинскими учреждениями и организациями США.

Значительный интерес для фтизиатров России представляют все рекомендации, их приоритетность и качество подтверждающих их данных, а также показатели эффективности противотуберкулезной помощи. Поэтому приводим полностью 10 рекомендаций по лечению туберкулеза (табл. 1).

Данные рекомендации также можно расценивать как общие принципы химиотерапии, которых необходимо придерживаться с целью достижения оптимального результата лечения больных туберкулезом легких. В рекомендациях, предназначенных для практических врачей, основное внимание уделено стратегии лечения. В них не рассматриваются организационные мероприятия, обычно проводимые учреждениями здравоохранения в целях ограничения распространения туберкулеза в обществе, такие, как выявление контактировавших лиц, поддержание системы эпидемиологического контроля.

Степень доказательности каждой рекомендации представлена в буквенном выражении от А до Е, а качество доказательств классифицируется от 1 до 3 (табл. 2).

Ниже подробно рассматриваются рекомендации: 8 – по лечению активного туберкулеза и 2 – латентного.

---

**Рекомендация 1. Получение материала для бактериологического подтверждения туберкулеза и для определения чувствительности к противотуберкулезным препаратам у пациентов или лиц с подозрением на туберкулез (А-2).**

---

В США у взрослых с подозрением на туберкулез легких или другой локализации берут 3 образца для культурального исследования на МБТ из участка поражения. Все образцы материала, взятые у детей, также необходимо исследовать культуральным методом.

Поскольку большинство детей в возрасте до 10 лет не откашливает мокроту, у них исследуют утреннюю порцию содержимого желудка или промывные воды желудка с использованием 10–20 мл стерильной воды. Ожидаемая частота положительных результатов культуральных и/или микроскопических исследований содержимого желудка составляет 50%, а саму процедуру можно проводить амбулаторно.

Если ребенок контактирует с больным туберкулезом или при подозрении на туберкулез с множественной лекарственной резистентностью, следует добиться получения образцов для культурального исследования. Образцы мокроты для культурального и микроскопического (по Цилю – Нельсену или с окраской люминесцентными красителями) исследований предпочтительно брать утром как минимум в 3 разных дня [6].

*В специализированных противотуберкулезных учреждениях России у больных до начала лечения используются эти же подходы и методы исследования патологического материала. Исследуются 3 порции мокроты, полученные в течение 3 дней.*

*Как правило, образец мокроты делится на 2 части: одна исследуется микроскопическим методом, а другая – культуральным. Выросшая культура МБТ исследуется на чувствительность к ПТП.*

В последние 10–15 лет в США разработаны новые методы ускоренной идентификации МБТ непосредственно из клинического материала и культур, а также ускоренного исследования чувствительности к ПТП. Прямые амплификационные тесты, такие, как Gen-probe или Amplicor *M. tuberculosis* test, позволяют быстро идентифицировать МБТ в клини-

Таблица 1. Рекомендации по лечению туберкулеза, их приоритетность и степень доказательности

Рекомендации	Приоритетность	Показатели применения
1. Необходимость в бактериологическом подтверждении и результатах исследования чувствительности к ПТП для больных туберкулезом или с подозрением на туберкулез	A-2	Перед началом противотуберкулезной терапии у 90% взрослых с туберкулезом или подозрением на туберкулез проводят 3 культуральных исследования на микобактерии (у 50% детей в возрасте 0–12 лет)
2. Респираторная изоляция лиц с подозрением на туберкулез или с подтвержденным туберкулезом легких или гортани до абациллирования	A-2	90% пациентов с положительным мазком мокроты изолируются до достижения конверсии мазка
3. Начать лечение пациентов с подтвержденным туберкулезом или подозрением на него с использованием одной из следующих комбинаций препаратов в зависимости от локальных данных чувствительности: H+R+Z или H+R+Z+E, или H+R+Z+S	A-3	В регионах, в которых уровень устойчивости МБТ к изониазиду составляет более 4%, у 90% всех пациентов с туберкулезом лечение начинают по схеме H+R+Z+E или S
4. Срочно сообщать в местные органы здравоохранения о каждом случае туберкулеза	A-3	Обо всех случаях активного туберкулеза сообщается в местные органы здравоохранения в течение 1 нед с момента установления диагноза
5. Всех больных туберкулезом обследовать на ВИЧ	A-3	У 80% больных туберкулезом наличие ВИЧ-инфекции определяется в течение 2 мес с момента постановки диагноза туберкулеза
6. При туберкулезе, вызванном МБТ с сохраненной чувствительностью, лечение проводится в течение 6 мес с использованием схем, утвержденных CDC и ATS	A-1	90% всех пациентов с туберкулезом заканчивают 6-месячный курс противотуберкулезной терапии в течение 12 мес с момента начала лечения
7. Повторно обследовать пациентов с сохраняющимся через 3 мес лечения бактериовыделением на предмет соблюдения режима приема препаратов или на наличие антибиотикорезистентности у МБТ	A-3	У 90% пациентов с сохраняющимся через 3 мес лечения бактериовыделением выполняется культуральное исследование с определением чувствительности к ПТП
8. При подозрении на терапевтическую неэффективность добавить 2 и более других ПТП	A-2	Всем пациентам с туберкулезом при подозрении на терапевтическую неэффективность в схему лечения добавляют 2 или более новых ПТП
9. Выполнить кожный туберкулиновый тест при 1 и более из перечисленного: ВИЧ-инфекция, внутривенная наркомания, лица без постоянного места жительства, пребывание в местах лишения свободы, контакт с больным туберкулезом легких	A-2	80% лиц из указанных групп риска проводятся кожный туберкулиновый тест и его интерпретация
10. Проводить противотуберкулезную терапию всем лицам с латентной туберкулезной инфекцией, за исключением случаев с документированной терапией	A-1	75% пациентов с позитивным туберкулиновым тестом, нуждающихся в лечении, получают полный курс терапии в течение 12 мес

**Примечание:** H – изониазид, R – рифампицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин.

ческом материале у пациентов с наличием кислотоустойчивых бактерий в мазках мокроты.

Однако для определения чувствительности к ПТП все еще необходимо культуральное исследование. Одним из методов идентификации МБТ в клиническом материале является анализ миколовой кислоты с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В большинстве стационаров и практически во всех департаментах здравоохранения США, как подчеркивается в Руководстве, могут быть идентифицированы МБТ и определена их чувствительность.

В случаях, когда микробиологическая лаборатория не может быстро и качественно идентифицировать МБТ, образцы необходимо отправлять в лабораторию, где применяются более быстрые и надежные методы идентификации.

*В России приведенные выше тесты в клинической практике пока еще не используются. В ряде научно-исследовательских институтов и крупных противотуберкулезных учреждений страны используется метод полимерозной цепной реакции (ПЦР). Однако пока еще отсутствуют методические подходы и рекомендации к проведе-*



Таблица 2. Приоритетность рекомендаций Американского общества по инфекционным заболеваниям

Категория	Определение
Степень доказательности:	
A	Убедительные доказательства «за» использование рекомендации
B	Относительно убедительные доказательства «за» использование рекомендации
C	Слабые доказательства «за» или «против» использования рекомендации
D	Относительно убедительные доказательства «против» использования рекомендации
E	Убедительные доказательства «против» использования рекомендации
Качество доказательств:	
1	Доказательства получены как минимум в одном рандомизированном контролируемом исследовании
2	Доказательства получены как минимум в одном хорошо организованном клиническом исследовании без рандомизации; из исследований на больших группах населения или из контролируемых аналитических исследований (предпочтительно многоцентровых); из многоэтапных серийных исследований или на основании «драматических» результатов, полученных в ходе неконтролируемых исследований или экспериментов
3	Доказательства получены на основе клинического опыта, мнений авторитетных специалистов, описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов

нию ПЦР. Эти работы носят в основном научный характер.

### **Рекомендация 2. Респираторная изоляция лиц с подозрением на туберкулез или подтвержденным туберкулезом легких и бактериовыделением или туберкулезом гортани до абацеллирования (A-2).**

МБТ могут передаваться от пациентов с туберкулезом легких или гортани с аэрозолям, образующимся при кашле или чихании, а при туберкулезе гортани – даже тогда, когда больной разговаривает или поет.

Доказана внутрибольничная передача инфекции при тесном контакте с бактериовыделителями или при выполнении некоторых манипуляций, например, при бронхоскопии, эндотрахеальной интубации, аутопсии, и др. Потенциальную опасность заражения МБТ также могут усиливать процедуры, стимулирующие отделение мокроты, и применение аэрозолей, вызывающих кашель.

Высокий риск передачи инфекции другим пациентам и медицинским работникам требует, чтобы госпитализированные лица с подозрением на туберкулез или с подтвержденным туберкулезом дыхательных путей содержались в условиях респираторной изоляции до (1) исключения диагноза туберкулеза, (2) выписки из стационара и (3) подтверждения абацеллирования.

Пациента можно считать незаразным, когда он

получает эффективное лечение и его состояние улучшается, а также при отрицательных результатах микроскопического исследования 3 образцов мокроты на МБТ, взятых в разные дни.

Больной со значительным клиническим улучшением может быть выписан из стационара еще до полного абацеллирования при условии, что проживающие совместно с ним лица уже находились в контакте с пациентом и не входят в группы риска по развитию туберкулеза (дети и лица с иммунодефицитными состояниями), а также если до абацеллирования пациент обязуется не контактировать с восприимчивыми к туберкулезу людьми.

Для определения абсолютного отсутствия заразности (контагиозности) у пациента с туберкулезом легких или гортани необходимо получить отрицательные результаты культуральных исследований. Однако, поскольку культуральное исследование занимает около 6 нед, на практике придерживаться данного показателя бывает сложно, поэтому в качестве суррогатного маркера часто используется отрицательный результат бактериоскопического исследования мазка мокроты, даже несмотря на незначительный риск получения ложноотрицательного результата и, следовательно, инфицирования контактных лиц.

Таким образом, на практике пациенты считаются незаразными, если их состояние улучшается в результате противотуберкулезной химиотерапии и у них имеются отрицательные результаты микроскопического исследования 3 образцов мокроты, взятых в разные дни. Всех же лиц с подозрением

или подтвержденным туберкулезом легких или гортани необходимо изолировать. Однако некоторых больных можно освобождать от изоляции до достижения конверсии мазков мокроты, если они возвращаются к месту жительства, где у контактирующих с ними лиц получены положительные туберкулиновые пробы.

*Данное положение Руководства полностью соответствует отечественным принципам обязательной госпитализации больных активными формами туберкулеза в специализированные противотуберкулезные стационары и обязательных культуральных исследований, подтверждающих эффективность законченного курса химиотерапии [1, 3, 6, 7].*

---

**Рекомендация 3. Начать лечение пациентов с подтвержденным туберкулезом или подозрением на него с использованием одной из следующих комбинаций ПТП в зависимости от результатов определения лекарственной устойчивости МБТ: изониазид, рифампицин и пиразинамид (H+R+Z) или изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол (H+R+Z+E), или изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин (H+R+Z+S) (A-3).**

---

Данная рекомендация основана на том, что при начале лечения до получения результатов определения чувствительности к препаратам есть риск наличия резистентных МБТ. Считается, что когда уровень локальной устойчивости к изониазиду превышает определенный уровень, в схему лечения необходимо добавлять 4-й препарат для предупреждения дальнейшей селекции резистентности. В качестве такого «критического» значения резистентности к изониазиду рекомендуют использовать 4%, то есть если 4% и более штаммов *M. tuberculosis* резистентны к изониазиду, в обычную схему лечения из 3 ПТП необходимо добавлять 4-й – этамбутол или стрептомицин. После получения результатов определения чувствительности к ПТП, показывающих, что МБТ чувствительны к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду, 4-й препарат можно отменить.

Особенно важно положение, подчеркиваемое в Руководстве: клиницисты должны знать спектр лекарственной чувствительности в своем регионе. Так, в 1997 г. в США в 33 штатах, представляющих 84% всего населения страны, уровень устойчивости к изониазиду составлял более 4%. Поэтому для большинства штатов рекомендован начальный ре-

жим лечения, состоящий из 4 препаратов. Исключение составляют следующие случаи:

1) пациенты, у которых заболевание развилось после контакта со штаммом с подтвержденной чувствительностью к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду;

2) пациенты с известными результатами определения чувствительности к ПТП ко времени начала лечения.

Этим пациентам терапию можно проводить изониазидом, рифампицином и пиразинамидом (H+R+Z) в течение первых 8 нед. Однако, поскольку такие случаи встречаются редко, то 90% пациентов назначаются 4 ПТП в регионах с уровнем устойчивости к изониазиду 4% и выше, и 3 – в регионах с устойчивостью к изониазиду менее 4%.

*Как следует из рекомендации 3 Руководства, приоритет отдается химиотерапии впервые выявленным случаям активного туберкулеза. В России для лечения впервые выявленных больных определена отдельная категория, куда входят пациенты с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с выделением МБТ, обнаруженных при микроскопии мазка мокроты, и с распространенными (более 2 сегментов) туберкулезом легких при отрицательных данных микроскопии мазка мокроты [5, 8, 9, 10, 11, 12, 13].*

*В настоящее время в нашей стране при лечении туберкулеза применяется комбинированная химиотерапия, в которой выделяют 2 фазы:*

– 1-я – начальная, или интенсивная фаза лечения, направленная на прекращение размножения и уменьшение количества МБТ, в период которой назначают не менее 4 ПТП в течение 2–3 мес;

– 2-я – фаза продолжения лечения, направленная на уничтожение персистирующих форм, преимущественно внутриклеточных, при этом в течение 4–8 мес назначают 2–3 препарата, к которым МБТ проявляют чувствительность [3, 5, 6, 8, 11, 13, 14].

*Общая продолжительность лечения впервые выявленных больных составляет 6–7 мес.*

*В течение интенсивной фазы лечение предусматривает назначение 4 основных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола или стрептомицина [15]. Назначение стрептомицина вместо этамбутола должно основываться на данных распространенности чувствительности микобактерий к данному препарату и изониазиду в конкретном регионе. В случаях высокой начальной резистентности к изониазиду и стрептомицину 4-м препаратом назначается этамбутол [16].*

*Интенсивная фаза приема ПТП должна продолжаться 2 мес. За этот срок пациент должен принять 60 доз комбинации указанных ПТП. Если будут*



дни, когда полную дозу химиотерапии больной не принял, то не количество календарных дней будет определять длительность данной фазы лечения, а количество принятых доз химиопрепаратов, то есть 60.

Если получен положительный результат посева на МБТ, а результат чувствительности еще не готов к концу 2-го месяца или же замедлились темпы инволюции специфических изменений в легких к этому времени, интенсивная фаза лечения должна быть продолжена пока не будет определена чувствительность, даже если продолжительность первой фазы лечения превысит 2 мес (60 доз). В этом случае интенсивная фаза химиотерапии продолжается еще 1 мес (30 доз) пока не будут получены данные лекарственной чувствительности МБТ [5, 17].

Больным с впервые выявленным тяжелым распространенным и остро прогрессирующим туберкулезом (казеозная, инфильтративно-казеозная пневмония, милиарный и генерализованный туберкулез и др.) возможно назначение индивидуального режима лечения с включением фторхинолонов и удлинение начальной фазы лечения до 4 мес (120 доз) [9, 11, 14, 18, 19].

Показаниями к началу фазы продолжения являются прекращение бактериовыделения по микроскопии мазка мокроты и положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в легких.

При сохранении чувствительности МБТ фаза продолжения лечения изониазидом и рифампицином занимает 4 мес (120 доз). Иногда в качестве альтернативного режима лечения в фазе продолжения возможно использование изониазида и этамбутола или изониазида и пиперазина в течение 6 мес. Необходимо строго учитывать дозы комбинации ПТП [3, 5, 8].

При выявлении лекарственной резистентности МБТ по исходным данным, но при прекращении бактериовыделения по микроскопии мокроты к концу начальной фазы лечения через 2 мес возможен переход на фазу продолжения с удлинением ее сроков [17]:

- при исходной резистентности к изониазиду общая продолжительность лечения составляет 10 мес с использованием рифампицина, пиперазина и этамбутола;

- при исходной резистентности к рифампицину общая продолжительность лечения составляет 12 мес с использованием изониазида, пиперазина и этамбутола.

При исходной множественной резистентности МБТ к изониазиду и рифампицину больному назначается индивидуальный режим лечения резервными

ПТП, такими, как протионамид, канамицин (амикацин), фторхинолоны (ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), циклосерин [5, 16, 17].

---

#### **Рекомендация 4. Сообщение о каждом случае туберкулеза в местный отдел здравоохранения (А-3).**

---

Извещение органов здравоохранения о случаях туберкулеза выполняет несколько функций и позволяет выявить нелеченные его случаи, проводить мониторинг соблюдения режимов и схем лечения, выявить инфицированных контактных лиц и назначить им соответствующее лечение, определить, достигают ли проводимые противотуберкулезные мероприятия своих целей.

Для того чтобы органы здравоохранения могли адекватно выполнять эти функции, врачи и руководители лечебных учреждений должны сообщать им о случаях туберкулеза. Желательно сообщать о случаях с подозрением на туберкулез (на основании клинических данных или наличия МБТ в диагностическом материале) до окончательного культурального подтверждения.

Извещения о случаях туберкулеза следует подавать для того, чтобы специалисты могли наблюдать за пациентами после выписки из больницы. Органы здравоохранения следует извещать о пациентах с подозрением на туберкулез и перед выпиской их из стационара. Обо всех случаях подтвержденного туберкулеза следует сообщать в течение 1 нед со дня постановки диагноза.

В России руководствуются соответствующим приказом МЗ РФ от 22 ноября 1995 г. № 324, в котором четко определена обязательная подача экстренных извещений в СЭС о каждом случае активного туберкулеза и также определены меры профилактики, в том числе химиопрофилактика, и оздоровления очага туберкулезной инфекции с обязательным проведением текущей и заключительной дезинфекции.

---

#### **Рекомендация 5. Обследование всех пациентов с туберкулезом на ВИЧ в течение 2 мес со дня установления диагноза туберкулеза (А-3).**

---

ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом, как правило, можно эффективно лечить с помощью стандартных схем терапии. Однако в некоторых случаях может потребоваться более длительное лечение.

Параллельное лечение ВИЧ-инфекции у таких пациентов может приводить к более быстрому излечению туберкулеза. По указанным причинам клиницистам важно знать, не является ли пациент ВИЧ-инфицированным. Определение ВИЧ-статуса у пациентов с туберкулезом является важным мероприятием при назначении противоретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций.

Столь высокий уровень приоритетности данной рекомендации обусловлен тем, что в 1993–1994 гг. в США 14% пациентов с туберкулезом страдали СПИДом, а в некоторых регионах ВИЧ-инфекция встречается у 58% больных туберкулезом. Рекомендуется проводить тестирование на ВИЧ во всех впервые выявленных случаях туберкулеза. Однако, учитывая, что не все пациенты соглашаются на подобные тесты, показатель применения данной рекомендации составляет 80%.

*В России также является обязательным исследование на ВИЧ-инфекцию всех впервые выявленных пациентов при поступлении их на стационарное лечение в противотуберкулезные стационары.*

---

**Рекомендация 6. Лечение больных туберкулезом проводится в общей сложности 6 мес с использованием режимов, утвержденных Американским торакальным обществом (ATS) и CDC (A-1).**

---

При лечении туберкулеза, чувствительного ко всем ПТП, 6-месячный режим терапии обладает высокой эффективностью и переносимостью. Изониазид и рифампицин используются на протяжении всего курса лечения, а пиразинамид добавляется в течение первых 2 мес терапии. Более продолжительное лечение (12 мес) требуется при миллиарном туберкулезе, туберкулезным менингите и туберкулезе костей и суставов.

ATS и CDC оценивали эффективность и в настоящее время рекомендуют 3 различных режима дозирования ПТП (ежедневно 2 и 3 раза в неделю). Если больной не переносит один из препаратов, его можно заменить. Однако в таких случаях обязательна консультация фтизиатра.

ATS и CDC рекомендуют проводить лечение туберкулеза, обусловленного резистентными к изониазиду МБТ, в течение 6 мес с использованием рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Однако при устойчивости к рифампицину необходимо более длительное лечение и рекомендуется консультация специалиста. При устойчивости к изониазиду и рифампицину необходимо продолжать лечение ми-

нимум 18–24 мес, которое должно проводиться специалистом по туберкулезу с множественной лекарственной резистентностью.

Основная причина неудач лечения и развития лекарственной устойчивости – несоблюдение режимов и схем лечения. По этой причине рекомендуется всем больным туберкулезом проводить так называемую *терапию под непосредственным наблюдением (DOT)*, то есть за приемом каждой дозы препаратов наблюдает ответственное лицо. При этом уменьшается число случаев резистентного туберкулеза и рецидивов. При невозможности проводить лечение по стратегии DOT необходимо принять все меры, чтобы по стратегии DOT лечились все больные с высоким риском неудачи лечения, то есть с резистентным туберкулезом, «внутривенные» наркоманы, алкоголики и бездомные.

Несмотря на все усилия врачей, некоторые пациенты могут не закончить 6-месячный курс лечения в первые полгода терапии. Это может объясняться непереносимостью препаратов или несоблюдением режимов лечения. Поэтому в Рекомендациях указано, что 90% пациентов с туберкулезом с сохраненной чувствительностью должны завершить курс лечения в течение 12 мес с момента его начала.

---

**Рекомендация 7. Повторное обследование пациентов с сохраняющимся к 3-му месяцу лечения бактериовыделением на предмет соблюдения ими режимов лечения и выявления резистентности у МБТ (A-3).**

---

Эффективность лечения необходимо оценивать путем мониторинга клинических симптомов, результатов микроскопии и культуральных исследований. Если улучшения состояния пациента не наблюдается или результаты исследования мазков и посевов материала продолжают оставаться положительными или же становятся положительными после начала противотуберкулезной терапии, следует заподозрить неэффективность лечения.

Как правило, негативация мазков и посевов мокроты наблюдается к 3-му месяцу терапии. Сохраняющиеся положительные мазки и посевы к 3-му месяцу или после 3 мес терапии требуют экстренной оценки состояния пациента и используемого режима лечения.

Двумя наиболее частыми причинами неудач лечения являются несоблюдение режимов лечения и лекарственная устойчивость. Выявление несоблюдения режимов лечения может быть затруднено в силу ряда причин, несмотря на то что у некоторых

пациентов, таких, как «внутривенные» наркоманы, алкоголики, бездомные, возможна высокая вероятность несоблюдения режимов. Причем надежного метода предсказания этого не существует. Единственный способ уменьшения вероятности несоблюдения режимов лечения – назначение препаратов под непосредственным контролем их приема.

Причиной сохраняющихся положительных результатов микроскопических и культуральных исследований может также явиться резистентность МБТ к ПТП. Повышенный риск развития туберкулеза, обусловленного резистентными МБТ, имеют ранее леченные больные и лица из регионов с высокой распространенностью устойчивых штаммов микобактерий. Кроме того, повышенный риск развития лекарственной устойчивости имеют лица, не соблюдающие режимы лечения.

Если есть подозрение, что неудача лечения обусловлена лекарственной устойчивостью, необходимо провести повторное культуральное исследование с определением чувствительности к ПТП. Пациентов с отрицательными мазками и положительными результатами культурального исследования к 3-му месяцу терапии следует также обследовать подобным образом. Однако в этом случае нельзя ожидать, что обследование больного будет завершено в течение 1 мес, так как к этому времени микробиологическое исследование часто еще бывает не завершено.

*Подходы, изложенные в рекомендации 7, не вполне созвучны с подходами, используемыми в России, так как в нашей стране всем пациентам до начала химиотерапии обязательно проводятся культуральные исследования мокроты и другого клинического материала. Полученная культура МБТ также обязательно должна исследоваться на чувствительность к ПТП. Поэтому в клинических условиях при сохраняющемся бактериовыделении через 3 мес лечения выбор тактики химиотерапии определяется характером лекарственной резистентности микобактерий. В этих случаях значительно сокращается время коррекции химиотерапии при назначении адекватного лечения [5, 9, 17, 19].*

---

**Рекомендация 8. При подозрении на неэффективность лечения в схему необходимо добавить 2 и более резервных ПТП (А-2).**

---

Эффективность лечения необходимо оценивать путем мониторинга клинических симптомов, результатов микроскопии и культуральных исследований. Если улучшения состояния пациента не на-

блюдается или результаты изучения мазков и культуральных исследований остаются положительными, или же становятся положительными после начала противотуберкулезной терапии, следует предположить неэффективность лечения.

Лекарственную устойчивость можно подтвердить путем исследования *in vitro* чувствительности к ПТП, однако следует помнить, что микробиологическое подтверждение резистентности занимает около 6 нед. Поскольку ожидание в течение 6 нед перед изменением режима лечения чревато причинением вреда здоровью больного, может потребоваться добавление новых препаратов в схему лечения еще до подтверждения информации о лекарственной устойчивости.

В такой ситуации врачу трудно определить, какой(ие) препарат(ы) отменять, и существует тенденция добавлять 1 препарат в уже использующуюся схему. Это делается для того чтобы упростить соблюдение режимов и уменьшить возможные явления лекарственной непереносимости. Однако при такой практике имеется риск добавления одного «хорошего» препарата к нескольким неэффективным, что сопряжено с риском фактической монотерапии пациента.

Ко времени распознавания ошибки может развиться устойчивость и к новому препарату, что еще больше усугубит проблему. По этой причине в неэффективный режим лечения никогда не следует добавлять только 1 препарат. Добавление 2 и более препаратов в неэффективный режим минимизирует риск дальнейшего развития лекарственной устойчивости.

При терапии полирезистентного туберкулеза, то есть при наличии резистентности как минимум к рифампицину и изониазиду, рекомендуется назначить 3 и более препарата второго ряда, к которым сохранена чувствительность (или предполагается, что она сохранена). В этом случае также необходимо, чтобы лечение проводил специалист по терапии полирезистентного туберкулеза.

Так как назначаемая терапия зависит только от фтизиатра, ожидается 100% выполнение данной рекомендации.

*Подобная тактика коррекции химиотерапии в России используется давно и основывается на данных культуральных исследований. При этом в новый режим химиотерапии обязательно добавляют не менее 2 резервных препаратов, особенно в случаях резистентности МБТ к изониазиду или рифампицину. При множественной лекарственной резистентности МБТ режим химиотерапии состоит из резервных химиопрепаратов [17].*

**Рекомендация 9. Выполнить кожную туберкулиновую пробу при наличии 1 или более из перечисленного: ВИЧ-инфекция, внутривенная наркомания, лица без постоянного места жительства, нахождение в местах лишения свободы, контакт с больным туберкулезом легких (А-2).**

Кожная туберкулиновая проба по методу Манту является достаточно эффективным методом выявления лиц как с активным, так и с латентным туберкулезом. Критерии интерпретации данного теста хорошо известны и описаны в методической литературе. Данная проба должна проводиться всем лицам из групп риска по развитию латентной туберкулезной инфекции («внутривенные» наркоманы, бездомные, лица, находящиеся в местах лишения свободы, контактирующие с больными туберкулезом легких).

ВИЧ-инфекция – наиболее выраженный фактор риска прогрессии латентной инфекции *M. tuberculosis* в активный туберкулез. Так, частота реактивации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных составляет 7–10% в год. ВИЧ-инфицированные с новым инфицированием МБТ имеют повышенный риск развития активного быстро прогрессирующего туберкулеза.

Не рекомендуется проводить кожную туберкулиновую пробу лицам, не входящим в группы риска по развитию туберкулеза, так как в этом случае риск получения ложноположительного результата превосходит возможную пользу от выявления латентной инфекции.

Ожидаемая степень выполнения данной рекомендации – 80%.

**Рекомендация 10. Проводить противотуберкулезную терапию всем лицам с латентной туберкулезной инфекцией, за исключением случаев с документированной предшествующей терапией (А-1).**

Терапия латентной туберкулезной инфекции (чаще используется понятие «*превентивная терапия*») эффективно предотвращает активный туберкулез у лиц с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. Рекомендуемым режимом терапии в данном случае является 9-месячный курс изониазида или 2-месячный курс рифампицина с пипразинамидом. Для детей рекомендован только 9-месячный режим терапии изониазидом.

Необходимость превентивного лечения латентного туберкулеза как у ВИЧ-инфицированных, так и ВИЧ-неинфицированных доказана в рандомизи-

рованных проспективных исследованиях. Не рекомендуется применять рифампицин у беременных, в то время как токсичность изониазида чаще проявляется у лиц старше 35 лет.

Таким образом, режим терапии должен быть индивидуализирован.

В группу риска развития активного туберкулеза входят:

- ВИЧ-инфицированные с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы (или ВИЧ-инфицированные, находящиеся в тесном контакте с лицом, страдающим туберкулезом, вне зависимости от результата кожной туберкулиновой пробы);

- лица, у которых в последние 2 года кожная туберкулиновая проба из отрицательной стала положительной;

- лица с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы, контактирующие с больными активным туберкулезом;

- лица с иммунодефицитными состояниями и положительным результатом кожной туберкулиновой пробы;

- некоторые лица с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом.

Лица, привитые вакциной БЦЖ, могут иметь положительный результат кожной туберкулиновой пробы при отсутствии латентной туберкулезной инфекции. Однако большинство экспертов считает, что и у этих лиц превентивная терапия может быть целесообразной, так как в данном случае нет ни одного доступного теста, чтобы разграничить латентную инфекцию и ложноположительный результат кожной туберкулиновой пробы.

Всем лицам, которым планируется проведение терапии латентной туберкулезной инфекции, должно быть назначено рентгенологическое и общеклиническое исследования для исключения активного туберкулеза.

Контроль за соблюдением режима терапии латентного туберкулеза – достаточно сложное мероприятие, поскольку многие пациенты не осознают необходимости приема препарата при отсутствии клинической симптоматики, особенно если длительность терапии составляет 9 мес. По последним данным, только 68% пациентов соблюдали предписания врача при назначении изониазида в течение 12 мес, 2-месячный режим терапии рифампицином и приразинамидом соблюдали 80% пациентов.

Таким образом, предполагается, что 75% пациентов должны закончить терапию в течение года от начала лечения.



## Заключение

Химиотерапия остается ведущим методом лечения туберкулеза. Однако следует иметь в виду, что не у всех пациентов удается выдержать стандартный режим в течение определенного времени. Основными причинами отмены одного или нескольких препаратов являются их непереносимость, резистентность МБТ к этим препаратам, отсутствие динамики процесса, продолжающееся бактериовыделение. В связи с этим в настоящее время на начальном этапе лечения используется стандартный режим с последующей его коррекцией в зависимости от динамики заболевания.

Если к моменту окончания интенсивной фазы лечения наблюдается положительная динамика процесса (значительное или частичное рассасывание инфильтратов в легких, уменьшение популяции МБТ и с учетом хорошей переносимости всех назначенных препаратов), то переходят на фазу продолжения лечения. При отсутствии эффекта в течение интенсивной фазы лечения необходимо уточнить его причину.

При развитии лекарственной резистентности МБТ к препарату (препаратам) необходимо его заменить и увеличить длительность химиотерапии. В случае возникновения неустраняемых нежелательных реакций также следует изменить метод введения препарата или заменить его альтернативным. Коррекция химиотерапии обуславливает индивидуальный подход к больному и всецело зависит от конкретных условий.

Подобные подходы к проведению химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом, используемые в России, во многом созвучны с подхо-

дами, изложенными в Руководстве по лечению туберкулеза Американского общества по инфекционным заболеваниям, как при обследовании пациентов, стандартном режиме в начале лечения, коррекции лечения при выявлении лекарственной резистентности микобактерий, так и при увеличении сроков химиотерапии с учетом индивидуальных параметров специфического процесса и состояния пациентов при их отношении к лечению.

Химиотерапия, направленная на подавление размножения и уничтожение микобактериальной популяции, создает предпосылки для развития репаративных процессов в пораженном туберкулезом органе. С целью стимуляции репаративных процессов в пораженном органе в России используется большой арсенал патогенетических средств и методов, что не нашло отражения в комментируемом Руководстве Американского общества по инфекционным заболеваниям.

Необходимым фактором повышения эффективности лечения, традиционным для России, всегда являлись хирургические вмешательства [9, 14, 17, 19, 20].

Проблема лечения туберкулеза в нашей стране не ограничивается только приведенными выше факторами. Существенное значение придается и другим факторам, снижающим эффективность химиотерапии (вопросы обеспечения основными и резервными препаратами, отсутствие контроля приема лекарств, недисциплинированность больных и др.). Однако они имеют скорее организационный характер, и их устранение, несомненно, позволит повысить эффективность лечения больных туберкулезом.

## Литература

1. Перельман М.И. О концепции Национальной российской программы борьбы с туберкулезом. Пробл туб 2000; 3:51-5.
2. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М; 1980.
3. Хоменко А.Г. Современная химиотерапия туберкулеза. Клин фармакол тер 1998; 4:16-20.
4. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programs. WHO; 1997.
5. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости. Рус мед журн 2000; 12:496-509.
6. Валиев Р.Ш. Особенности течения и эффективность лечения различных вариантов деструктивного туберкулеза легких в современных социально-экономических условиях [автореф. диссертации]. М; 2000.
7. Хоменко А.Г. Методика современной химиотерапии туберкулеза. Пробл туб 1988; 8:53-8.
8. Васильева И.А. Эффективность двухэтапной краткосрочной химиотерапии туберкулеза легких [автореф. диссертации]. М; 1997.
9. Мишин В.Ю. Современная тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Материалы конференции ММА «Инфекционные болезни на рубеже 21 века». М; 2000. с. 5-6.
10. Соколова Г.Б., Корякин В.А., Хальбаева И.В. и др. Комплексная химиотерапия больных туберкулезом – новые режимы и лекарственные формы. Пробл туб 1993; 5:21-3.
11. Соколова Г.Б. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции. М.; 2000.
12. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза – история и современность. Пробл туб 1996; 3:2-6.
13. Хоменко А.Г., Пунга В.В., Гришина М.Б. и др. Эффек-

- тивность химиотерапии больных туберкулезом в интенсивной фазе (2–3 месяца). Пробл туб 1996; 5:13-6.
14. Воронина Г.А. Эффективность химиотерапии больных остро прогрессирующим туберкулезом легких [автореф. диссертации]. М; 1999.
  15. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). М; 2000. с. 290-7.
  16. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. СПб; 2000. с. 293.
  17. Мишин В.Ю. Лекарственно устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. Материалы научной конференции ММА «Инфекционные болезни на рубеже 21 века». М; 2000. с. 4.
  18. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Фторхинолоны в лечении туберкулеза органов дыхания. Рус мед журн 1999; 5:234-6.
  19. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. Пробл туб 2001; 3:22-9.
  20. Кильдюшева Е.И. Эффективность комбинированной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких в сочетании с краткосрочным искусственным пневмотораксом [автореф. диссертации]. М; 2001.



УДК 616157:582.28

## Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга

Н.Н. Климко<sup>1</sup>, Т.С. Богомолова<sup>1</sup>, З.К. Колб<sup>1</sup>, А.В. Сатурнов<sup>2</sup>, Т.Н. Перекатова<sup>2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>3</sup>, В.Ф. Лебедев<sup>4</sup>, С.А. Шляпников<sup>5</sup>, Э.М. Петрова<sup>6</sup>, Е.К. Сокирский<sup>2</sup>, И.С. Зюзгин<sup>2</sup>, Т.В. Шнейдер<sup>2</sup>, И.Е. Карягин<sup>2</sup>, В.А. Эйдельштейн<sup>3</sup>, Г.Ю. Тимоховская<sup>3</sup>, А.С. Колбин<sup>6</sup>, Л.А. Пестова<sup>1</sup>, А.В. Иванюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Клинический центр передовых медицинских технологий (больница № 31), Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

В проспективном исследовании в 1998–2000 гг. проанализированы факторы риска, спектр возбудителей, лечение и летальность в 45 эпизодах кандидемии у 45 пациентов в 16 стационарах Санкт-Петербурга. Большинство (84%) пациентов с кандидемией находилось в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 13% – в отделениях терапевтического профиля и 3% – хирургического. Основными причинами пребывания в ОРИТ были хирургические вмешательства (36%), новообразования (33%) и травмы (13%). Возбудителями кандидемии были *Candida parapsilosis* (32%), *C. albicans* (28%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (8%), *C. guilliermondii* (2%), *C. famata* (2%), *C. zeylanoides* (2%), *C. rugosa* (2%), *C. krusei*

(2%), *C. lusitaniae* (2%), другие виды рода *Candida* spp. (10%). Два и более вида рода *Candida* spp. выделены из крови у 9% пациентов. Очаговые поражения различных органов выявлены в 38% случаев. Специфическую антимикотическую терапию получали 60% пациентов, внутрисосудистые катетеры удалены у 68%. Летальность в течение 30 дней после выявления кандидемии составила 49%, у получавших антимикотики – 37%, без специфической терапии – 72%, после удаления внутрисосудистого катетера – 35%, без удаления катетера – 92%.

**Ключевые слова:** кандидемия, острый диссеминированный кандидоз, грибы рода *Candida*, флуконазол, амфотерицин В.

Контактный адрес:  
Николай Николаевич Климко  
Тел.: (0812) 510-36-10  
Эл. почта: klimko@atrium.cor.neva.ru

## Candidemia In Hospitalized Patients In Saint-Petersburg

N.N. Klimko<sup>1</sup>, T.C. Bogomolova<sup>1</sup>, Z.K. Kolb<sup>1</sup>, A.V. Saturnov<sup>2</sup>, T.N. Perekatova<sup>2</sup>, M.B. Belogurova<sup>3</sup>, V.F. Lebedev<sup>4</sup>, S.A. Shliapnikov<sup>5</sup>, E.M. Petrova<sup>6</sup>, E.K. Sokirski<sup>2</sup>, I.S. Zuzgin<sup>2</sup>, T.V. Shneyder<sup>2</sup>, I.E. Karyagin<sup>2</sup>, V.A. Edelstain<sup>3</sup>, G.J. Timokhovskaya<sup>3</sup>, A.S. Kolbin<sup>6</sup>, L.A. Pestova<sup>1</sup>, F.V. Ivanuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Mycology named under P.N. Kashkin, Saint-Petersburg Postgraduate Education Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Clinical Center of Advanced Medical Technologies (Hospital № 31), Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Road Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Pediatric Municipal Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

During prospective study carried out in 1998–2000 risk factors, spectrum of pathogens, treatment options and mortality in 45 episodes of candidemia in 45 patients from 16 Saint-Petersburg's hospitals have been analyzed. Majority (84%) of patients with candidemia were hospitalized in *intensive care units* (ICU), 13% – in therapeutic wards and 3% – in surgical one. The main reasons for admission in ICU were operations (36%), neoplasms (33%) and traumas (13%). Etiologic agents of candidemia were *Candida parapsilosis* (32%), *C. albicans* (28%), *C. tropicalis* (10%), *C. glabrata* (8%), *C. guilliermondii* (2%), *C. famata* (2%), *C. zeylanoides* (2%), *C. rugosa*

(2%), *C. krusei* (2%), *C. lusitaniae* (2%), *Candida* sp. (10%). Two and more species of *Candida* spp. has been isolated from blood in 9% of patients. Localized lesions in different organs have been found in 38% of patients. Antifungal therapy was administered to 60% of patients; intravenous catheters were removed in 68%. Total mortality within 30 days after diagnosis of candidemia was 49%. Mortality in patients who received antifungal therapy was 37%, in patients without specific therapy – 72%. Mortality after removal of intravenous catheter was 35%, without removal – 92%.

**Key words:** candidemia, acute disseminated candidosis, *Candida*, fluconazole, amphotericin B.

### Введение

Актуальность проблемы кандидемии обусловлена возрастающей частотой возникновения и тяжестью клинических проявлений данной патологии и высокой летальностью больных. По данным *Национального комитета США по контролю за внутрибольничными инфекциями* (NNIS), с 1980 по 1990 г. в США частота нозокомиальных микозов увеличилась в 2,5 раза, в то же время частота кандидемии возросла в 5 раз [1, 2].

В 90-е годы, по данным NNIS, грибы рода *Candida* находились на 4-м месте среди патогенов, наиболее часто выделяемых при посеве крови у больных в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), и составляли 10% всех положительных посевов крови [3]. Установлено, что развитие кандидемии сопровождается повышением вероятности летального исхода в 2,9 раза. Кроме того, при этом существенно возрастают продолжительность госпитального лечения и его стоимость [4].

В Европе этой проблеме посвящено относительно

небольшое количество многоцентровых исследований [5, 6, 7]. Поэтому в 1997–2000 гг. *Европейская конфедерация по медицинской микологии* (ЕСММ) провела проспективное многоцентровое международное исследование «Кандидемия в Европе». В его задачи входили выявление связанных с кандидемией заболеваний и факторов риска, определение возбудителей кандидемии и источников инфекции, определение наиболее часто используемых методов посева крови для выявления кандидемии, изучение методов и эффективности лечения [8].

В настоящей статье представлены результаты исследования кандидемии, проведенного по программе ЕСММ в Санкт-Петербурге.

### Материал и методы исследования

Проспективное исследование проведено в 16 стационарах Санкт-Петербурга с 1 января 1998 г. по 31 декабря 2000 г. по методике, рекомендованной ЕСММ [8]. В него вошли пациенты с фактора-

ми риска развития кандидемии. Оно включало клиническое и инструментальное исследования, а также микробиологическое (микологическое) исследование крови и другого клинического материала.

Клиническое исследование включало оценку общего состояния, термометрию (отмечали однократное повышение температуры тела  $> 38,0$  °С или ее снижение ( $< 36,0$  °С), измерение артериального давления (регистрировали снижение систолического АД  $< 90$  мм рт. ст. или на 30 мм рт. ст. и более по сравнению с «рабочим»), определение количества лейкоцитов в периферической крови (отмечали лейкоцитоз  $2,0 \times 10^9$ /л со «сдвигом влево»,  $> 10\%$  палочкоядерных нейтрофилов или лейкоцитопению  $\leq 0,0 \times 10^9$ /л).

Кровь для микологического исследования получали в период лихорадки один раз в сутки в течение 3 дней. Из центральной вены брали 5 мл крови и вносили ее во флакон с 50 мл жидкой среды Сабуро либо 10 мл крови помещали во флакон со средой Bio-AER (Bio-Rad, Франция). Посевы инкубировали при температуре 37 °С до 10 сут. Через 2, 5 и 10 сут высеивали из флаконов пробы крови на чашки Петри с агаром Сабуро, которые инкубировали при температуре 37 °С до 3 сут, ежедневно просматривая их для выявления роста грибов.

При наличии роста проводили микроскопию и видовую идентификацию выделенных штаммов грибов. Микроскопическое исследование позволяло исключить грибы родов *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Malassezia*, *Aureobasidium* и *Cryptococcus*. Затем определяли способность штамма гриба образовывать ростковые трубки в сыворотке крови при инкубации в течение 2–3 ч при температуре 37 °С, что позволяло быстро идентифицировать типичные штаммы *Candida albicans*.

Если тест на ростковые трубки был отрицательным, использовали коммерческие системы для быстрой идентификации дрожжеподобных грибов, основанные на их биохимических свойствах: Fongiscreen (Bio-Rad, Франция), Auxacolor (Bio-Rad, Франция), API 20 C или API *Candida* (bioMerieux, Франция). Применение системы «Fongiscreen» позволяло идентифицировать дрожжеподобные грибы в течение 4 ч, API *Candida* – 18–24 ч, Auxacolor – 24–72 ч и API 20 C AUX – 48–72 ч.

Для выявления очагов диссеминации пациентам с кандидемией проводили офтальмоскопию, рентгенографию и/или компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) или КТ органов брюшной полости, а при неврологических симптомах – магнитно-резонансную томографию (МРТ) или КТ головного мозга.

Кандидемию определяли как по крайней мере однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной при лихорадке более 38 °С или других признаках системной воспалительной реакции. Диагноз острого диссеминированного кандидоза устанавливали при сочетании кандидемии с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей, включая подкожную клетчатку, или при выявлении *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций [9, 10].

### Результаты исследования

Обследованы 895 пациентов с факторами риска развития кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. У 45 пациентов выявлено 45 эпизодов кандидемии, что составило 5% от общего количества обследованных. Из числа пациентов с кандидемией мужчин было 19, женщин – 26. Их возраст варьировал от 1 мес до 72 лет (медиана – 37 лет), из них 8 были моложе 15 лет.

У всех обследованных кандидемия диагностирована впервые. В период выявления кандидемии 84% пациентов находились в ОРИТ, 13% – в отделениях терапевтического профиля и 3% – хирургического.

Значительная часть пациентов с кандидемией находилась в ОРИТ после хирургического вмешательства (36%) или тяжелых травм (13%). У 33% пациентов основными заболеваниями были гематологические и негематологические новообразования; ВИЧ-инфекция в сочетании с употреблением внутривенных наркотиков диагностирована у 2%.

Применение антибиотиков широкого спектра действия в течение 14 дней до выявления кандидемии отмечено у 91% пациентов, глюкокортикоидов в течение 30 дней до выявления кандидемии – у 41%. У 82% больных во время выявления кандидемии был установлен центральный венозный катетер.

Из крови 45 пациентов с кандидемией выделили 50 культур дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 1). Наиболее частыми возбудителями кандидемии были *C. parapsilosis*, *C. albicans* и *C. tropicalis*. Два вида гриба и более из рода *Candida* выявлены при посеве крови у 9% пациентов, у 4% выделяли сочетания *Candida* spp. и *Geotrichum candidum* или *Candida* spp. и *Trichosporon asahii*. У 22% пациентов кандидемия сочеталась с бактериемией. Наиболее часто бактериемия обуславливалась *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

В соответствии с критериями включения у всех пациентов с кандидемией отмечали повышение

Таблица 1. Возбудители, выделенные у пациентов с кандидемией

Возбудитель	Частота, %
<i>C. parapsilosis</i>	32
<i>C. albicans</i>	28
<i>C. tropicalis</i>	10
<i>C. glabrata</i>	8
<i>C. guilliermondii</i>	2
<i>C. famata</i>	2
<i>C. zeylanoides</i>	2
<i>C. rugosa</i>	2
<i>C. krusei</i>	2
<i>C. lusitanae</i>	2
<i>Candida</i> spp.	10
Два и более вида <i>Candida</i> spp.	9
Сопутствующая фунгемиа, обусловленная не <i>Candida</i> spp. ( <i>Geotrichum candidum</i> , <i>Trichosporon asahii</i> )	4
Сопутствующая бактериемиа ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> )	22

температуры тела более 38 °С или другие признаки системной воспалительной реакции, у 8% зарегистрирован шок. Признаки острого диссеминированного кандидоза с поражением различных органов (легкие, головной мозг, печень, селезенка, почки, глаза, сердце и пр.) выявлены у 38% пациентов с кандидемией (табл. 2).

Лечение кандидемии включало удаление внутрисосудистого катетера и назначение противогрибковой терапии. Внутрисосудистый катетер после выявления кандидемии удален у 68% больных. Специфическую антимикотическую терапию получили 60% пациентов.

Наиболее часто применяли флуконазол (24%) и амфотерицин В (22%), реже – итраконазол (2,5%) и кетоконазол (2,5%). Комбинации противогрибковых препаратов получали 9% пациентов. Для лечения детей чаще применяли флуконазол, для лечения взрослых – амфотерицин В.

Летальность в течение 30 дней после выявления кандидемии составила 49% (у детей – 25%, у взрослых – 54%). При удалении внутрисосудистого катетера после выявления кандидемии летальность составила 35%, без удаления – 92%. У больных, получавших противогрибковую терапию, летальность составила 37%, а у пациентов без специфической терапии – 72%.

### Обсуждение результатов исследования

Актуальность проблемы кандидемии и острого диссеминированного кандидоза обусловлена значительным увеличением частоты их возникновения

Таблица 2. Частота поражения различных органов у пациентов с кандидемией

Орган, полость	Частота, %
Легкие	17
Головной мозг	11
Брюшная полость (перитонит)	9
Печень	7
Селезенка	7
Почки	4
Глаза (ретинит)	2
Сердце (эндокардит)	2
Кожа (подкожные абсцессы)	2

при различных нарушениях системы противоинфекционной защиты, а также тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью [3, 4, 5, 10, 11].

В Европе эта проблема была изучена недостаточно, поэтому ЕСММ организовала международное проспективное исследование «Кандидемия в Европе». Окончательные его результаты еще не подведены. Опубликованы данные лишь из 7 стран.

В России репрезентативное национальное исследование по этой программе не проводилось. Мы представляем результаты исследования в Санкт-Петербурге, проведенного в 1998–2000 гг. Несмотря на понятные ограничения, по количеству включенных пациентов это исследование является самым крупным проспективным многоцентровым исследованием кандидемии, проведенным в нашей стране.

Исследование «Кандидемия в Европе» позволило уточнить частоту и факторы риска развития кандидемии, ее клинические проявления, основные методы диагностики и лечения. Оно показало, что кандидемия является распространенной нозокомиальной инфекцией. Так, частота кандидемии в Швеции, Италии и Франции составила соответственно 0,32, 0,38 и 0,39 случая на 1000 госпитализированных со сроком лечения более 1 сут [12, 13, 14]. В Великобритании частота кандидемии составила 11,3/1000 коек в год или 3,1/100 000 койко-дней [15].

По нашим данным, кандидемия выявлена у 45 (5,0±0,7%) из 895 обследованных пациентов.

Исследование позволило уточнить категории пациентов, у которых наиболее часто развивается кандидемия. Как в Санкт-Петербурге, так и в других странах кандидемия у взрослых также отмечалась чаще, чем у детей. Например, во Франции дети в возрасте до 15 лет составляли 7% от числа всех пациентов с кандидемией, в Германии и Австрии – 10,4% [13, 16].

При анализе демографических показателей установлено, что кандидемия чаще всего возникает или у новорожденных, или у лиц старше 50 (Германия и Австрия), 59 (Швеция) или 70 лет (Италия). Несмотря на то что среди обследованных нами пациентов мужчин было 42,2%, в других странах мужчины составляли от 57 (Швеция, Германия и Австрия) до 63% (Франция) от числа всех пациентов с кандидемией [12, 13, 14, 16].

Наиболее часто кандидемия развивалась после хирургических операций или у пациентов с новообразованиями. В Санкт-Петербурге хирургическую операцию перед развитием кандидемии перенесли 36% больных, во Франции – 27%, в Великобритании – 41%, в Швеции – 44%, в Германии и Австрии – 50%, в Италии – 56%. Пациентов с новообразованиями в Санкт-Петербурге было 33%, в Великобритании – 26%, в Италии – 35%, в Германии и Австрии – 50%, во Франции – 51%. В то же время было относительно мало ВИЧ-инфицированных (1–6%) и реципиентов трансплантатов [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Значительная часть (84%) пациентов в период обнаружения кандидемии находилась в ОРИТ, только 13 и 3% пациентов лечились соответственно в отделениях терапевтического и хирургического профилей. Во Франции в период выявления кандидемии в ОРИТ находились 35% больных, в Швеции – 44%, в Великобритании и Италии – 45%, в Германии и Австрии – 50% [12, 13, 14, 15, 16].

Таким образом, можно сделать вывод, что основным местом возникновения внутрибольничной кандидемии являются ОРИТ.

Исследование подтвердило, что важными факторами риска развития кандидемии являются ятрогенные воздействия (катетеризация сосудов, применение антибиотиков широкого спектра действия) [11, 18, 19]. По нашим данным, антибиотики широкого спектра действия в течение 14 дней до выявления кандидемии получали 91% больных, во Франции – 75%, в Италии – 88%, в Германии и Австрии – 98%, а в Испании – 74% взрослых и 87% детей [12, 13, 16, 17].

В Санкт-Петербурге внутрисосудистый катетер в период выявления кандидемии был установлен у 82% больных, в Германии и Австрии – у 82%, во Франции – у 88%, в Италии – у 89%, в Испании – у 78% взрослых и 96% детей [12, 13, 16, 17]. Частота выявления *Candida* spp. при посеве дистального фрагмента удаленного катетера во Франции, Германии и Австрии составила 68% [13, 16].

Мы не изучали частоту колонизации *Candida* spp. желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей при кандидемии. В Италии *Candida* spp. выявлялись при посеве различного клинического материала до развития кандидемии у 83% пациентов [12]. У новорожденных важным фактором риска развития кандидемии являлась недоношенность. В Германии и Австрии она отмечена у 75% таких детей [16].

Результаты исследования свидетельствуют также о широком спектре возбудителей кандидемии. Следует отметить, что полученные нами результаты изучения возбудителей кандидемии отличались от данных других исследователей (табл. 3). Наиболее распространенным возбудителем кандидемии была *C. parapsilosis* (32%), а *C. albicans* выявлена у 28% больных. По данным из других стран, *C. albicans* являлась преобладающим возбудителем кандидемии и выделялась у 54–68% пациентов.

Причина столь выраженного различия не вполне ясна и требует дополнительного исследования. Спектр возбудителей у различных категорий больных существенно отличался. Например, в Великобритании частота выявления *C. albicans* варьировала от 81% у больных в хирургических ОРИТ до 40% у пациентов с гемобластомами [15].

Определение вида *Candida* spp. у больных с кандидемией имеет важное клиническое значение. Например, для *C. glabrata* и *C. krusei* характерна сниженная чувствительность к триазолам (флуконазолу и итраконазолу), а *C. lusitaniae* нередко устойчива к амфотерицину В [10]. Частота выявления *C. glabrata* в Санкт-Петербурге (8%) была существенно ниже, чем в других странах – 13–19% (табл. 3). *C. lusitaniae* мы выделили у 2% пациентов.

Наши данные подтверждают мнение, что кандидемия является тяжелым осложнением, при котором могут поражаться практически любые органы [11, 18]. В период ее выявления специфические поражения различных органов и систем, то есть признаки острого диссеминированного кандидоза, наблюдались у 38% пациентов. Наиболее часто это

Таблица 3. Частота выявления основных возбудителей кандидемии в Европе в 1997–2000 гг., %

Страна, город	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Швеция [9]	68	17	8
Германия, Австрия [10]	66	15	6
Великобритания [11]	64	15	10
Италия [12]	58	13	15
Франция [8]	54	19	9
Санкт-Петербург, Россия	28	8	32



были поражения легких, головного мозга, брюшины, печени и селезенки.

Связанный с кандидемией шок отмечен в 8% случаев. К сожалению, данные о частоте поражения различных органов и систем при кандидемии другими участниками исследования ЕСММ пока не опубликованы. В Италии отмечен септический шок у 17% пациентов с кандидемией [12].

Современные руководства рекомендуют специфическое лечение (применение антимикотиков и удаление всех внутрисосудистых катетеров) всех пациентов с кандидемией [9, 10, 11, 20, 21]. Мы выявили значительное различие частоты назначения противогрибковых препаратов. Установлено, что в Санкт-Петербурге антимикотики получали только 60% пациентов с кандидемией, в то время как в Великобритании – 80%, во Франции – 84%, в Италии – 89%, а в Германии и Австрии – 97% [12, 13, 15, 16].

Кроме того, в Санкт-Петербурге относительно редко (24%) для лечения кандидемии назначали флуконазол. В Великобритании флуконазол получали 48% пациентов, во Франции – 51%, в Германии и Австрии – 69%. Следует отметить, что более токсичный по сравнению с флуконазолом амфотерицин В для лечения больных с кандидемией в Санкт-Петербурге применяли почти так же часто, как и флуконазол (22%), в то время как в других странах – в 2–3 раза реже [13, 15, 16].

Внутрисосудистый катетер удален после выявления кандидемии у 68% обследованных нами пациентов, во Франции – у 50%, в Италии – у 75%, а в Испании – у 44% взрослых и 74% детей [12, 13, 17].

Полученные данные подтверждают мнение других авторов о высокой летальности при кандидемии [4, 11, 18]. В нашем исследовании через 30 сут после выявления кандидемии летальный исход наступил в 49% случаев, в Великобритании – в 27%, в Италии – в 35%, в Германии и Австрии – в 40%, в Испании – в 43%, во Франции – в 45%, в Швеции – в 55% [13, 17]. Причины столь выраженного различия летальности при кандидемии в разных странах требуют дополнительного исследования.

Исследование позволило выявить некоторые факторы, существенно влияющие на летальность. Так, установлено, что летальность при кандидемии у детей существенно ниже, чем у взрослых. Например, в Санкт-Петербурге у детей она составила 25% по сравнению с 54% у взрослых, во Франции соответственно 21 и 45% [8].

Кроме того, некоторые авторы отмечают связь уровня летальности с возбудителями кандидемии. Например, по французским данным, *C. krusei*, *C. tropicalis* и *C. glabrata* ассоциировались с летальностью выше 56%, а *C. albicans* и другие возбудители кандидемии – ниже 42% [13].

Наконец, исследование подтвердило необходимость удаления внутрисосудистого катетера и применения антимикотиков у всех пациентов с кандидемией. Например, по нашим данным, при удалении внутрисосудистого катетера после выявления кандидемии летальность наблюдалась у 35% больных, без удаления – у 92%, а в Великобритании – у 17 и 51% соответственно, [15].

У обследованных нами пациентов, получавших антимикотики, летальность составила 37%, не получавших – 72%.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что кандидемия является распространенной нозокомиальной инфекцией. Наиболее часто она возникает у больных, находящихся в ОРИТ после хирургических операций, а также у пациентов с новообразованиями. Важные факторы риска развития кандидемии – применение антибиотиков широкого спектра действия и катетеризация центральных сосудов.

Наиболее частые возбудители кандидемии – *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. Важными условиями успешного лечения кандидемии являются ранняя диагностика, удаление внутрисосудистых катетеров и адекватная антимикотическая терапия.

## Литература

1. Beck Sague C., Jarvis W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. *J Infect Dis* 1993; 167:1247-51.
2. Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1526-30.
3. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27(5): 887-92.
4. Vincent J.L., Anaissie E., Bruining H., et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *J Intensive Care Med* 1998; 24(3):206-16.
5. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection



- in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8):639-44.
6. Sandven P. Epidemiology of candidemia. Rev Iberoam Micol 2000; 17:73-81.
  7. Ronveaux O., Jans B., Suetens C., Carsauw H. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Belgium, 1992–1996. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17(10):695-700.
  8. Grillot R. Epidemiological survey of candidemia in Europe. Mycology Newsletter 1997; 1:11-4.
  9. Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et al. International conference for the development of a consensus on the managements and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25:43-59.
  10. Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D., et al. Practice Guidelines for the Treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30:662-78.
  11. Nguyen M.H., Peacock J.E., 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.
  12. Tortorano A.M., Viviani M.A., Rigoni A.L., et al. ECMM survey of candidemia in Europe: Report from Italy. Abstract P5-035. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S143.
  13. Grillot R., Faure O., Fruit J., et al. Working group: ECMM prospective epidemiological survey of candidemia in Europe: Report from France (682 cases). Abstract P5-036. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S144.
  14. Klingspor L., Tornquist E., Johansson A., Petrini B., Forsum U., Hedin G. ECMM's survey of candidemia in Europe: Report from Sweden. Abstract P5-044. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S147.
  15. Ainscough S., Barnes R., Gant V., et al. Blood stream infections due to *Candida* species in England and Wales: Data from the ECMM epidemiological survey of candidemia in Europe. Abstract P5-032. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S143.
  16. Bernhardt H., Zimmermann K., Sissolak D., et al. Epidemiological survey on candidemia in Europe: Results of Germany and Austria. Abstract P5-043. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S146.
  17. Peman J., Cercos A., Penalver M.C., et al. Epidemiological survey of candidemia in Spain. Abstract P5-033. Rev Iberoam Micol 2000; 17:S143.
  18. Anaissie E.J., Rex J.H., Uzun O., Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998; 104:238-45.
  19. Coleman D.C., Rinaldi M.G., Haynes K.A., et al. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. Med Mycol 1998; 36:156-65.
  20. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. Intravascular catheter exchanges and the duration of candidemia. Clin Infect Dis 1995; 21:994-6.
  21. Kontoyiannis D.P., Bodey G.P., Mantzoros C.S. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidemia in adults: a meta-analysis. Mycoses 2001; 44 (5):125-35.

УДК 616.34-008.314.4-02:615.33.035.2

## Антибиотикоассоциированные диареи

В.А. Малов

Кафедра инфекционных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Диареи, связанные с приемом антибиотиков, представляют одну из актуальных проблем современной медицины. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и эпидемиологии *антибиотикоассоциированных диарей* (ААД). Представлены различные клинические варианты и особенности течения ААД. Проанализированы преимущества и недостатки различных методов микробиологической диагностики инфекции, вызванной *Clostridium diffi-*

*cile*, являющейся наиболее частой причиной развития ААД. В статье рассмотрены основные подходы к лечению *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, особое внимание уделено показаниям к назначению антимикробных препаратов и выбору схем этиотропной терапии.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированные диареи, *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит, антибактериальная терапия.

### Antibiotic-Associated Diarrhea

V.A. Malov

Department of Infectious Diseases, Moscow Medical Academy named under I.M. Setchenov, Moscow, Russia

Diarrhea, which is associated with the usage of antimicrobials, is one of the important problems in clinical practice. This article reviews the questions of etiology, pathogenesis and epidemiology of *antibiotic-associated diarrhea* (AAD). Clinical forms and features of the AAD are discussed. Advantages and disadvantages of different microbiological diagnostics for *Clostridium difficile* infection, which

is the most common cause of the AAD are also analyzed. The main approaches to the management of *Clostridium difficile* colitis, indications for use of antibacterial therapy and problems of the choice of antimicrobials are presented.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, antimicrobial therapy.

### Введение

На протяжении всей истории человечества именно инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей. История изо-

билует многочисленными мифами и легендами, свидетельствующими о том страхе, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней. Именно этот страх и заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий по предотвращению распространения эпидемий.

Контактный адрес:

Валерий Анатольевич Малов

119881, Москва, ул. Б. Пироговская, 2/6

ММА им. И.М. Сеченова

Эл. почта: malov.vladimir@mtu.net.ru

Окончательно идея борьбы с инфекциями приобрела научную основу благодаря работам Р. Коха и Л. Пастера. С этого времени стала возможной разработка научно обоснованных принципов контроля за многими инфекционными болезнями и управления ими.

Величайшей вехой на пути борьбы человечества с инфекционными болезнями явилось открытие и внедрение в клиническую практику антимикробных препаратов [1]. Благодаря высокой эффективности лечения инфекционных болезней антибиотиков (антимикробные препараты) первоначально даже называли чудо-препаратами. Однако понадобилось несколько десятилетий, чтобы лишний раз убедиться в том, что чудес не бывает.

Длительное время на нежелательные эффекты при применении антибиотиков просто не обращали должного внимания, хотя их наличие никто и не отрицал: слишком впечатляющими были результаты их применения. Однако сегодня можно говорить не просто о нежелательных реакциях и эффектах, а о глобальных тенденциях, требующих решения.

Одной из актуальных проблем клинической медицины является развитие у пациентов на фоне применения антимикробных препаратов *антибиотикоассоциированных диарей* (ААД). По данным различных авторов, частота развития ААД у госпитализированных пациентов в зависимости от их профиля, класса используемых препаратов и действия predisposing факторов может варьировать от 3 до 29% [2]. Причем ААД могут протекать в различных формах – от нетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита.

Широкое применение антибактериальных препаратов в стационарах различного профиля придает данной проблеме общеклиническое значение. Как показывают многочисленные клинические наблюдения, не только спорадические, но и групповые случаи ААД могут регистрироваться в хирургических, терапевтических, урологических, гериатрических и других стационарах. В то же время в нашей стране данной проблеме пока уделяется недостаточное внимание, что отнюдь не свидетельствует об отсутствии больных ААД [3]. Недостаточная же информированность врачей о данной проблеме приводит к тому, что диареи у пациентов, получающих *антибактериальную терапию* (АБТ), чаще всего объясняют «дисбактериозом кишечника», который может служить лишь фоном для колонизации кишечника потенциально патогенной микрофлорой.

### История вопроса

Вполне очевидно, что термин ААД мог появиться только после внедрения в клиническую практи-

ку антибиотиков. Однако парадоксом данной проблемы является то, что одна из самых тяжелых форм антибиотикоассоциированного поражения кишечника, а именно *псевдомембранозный колит* (ПМК), впервые был описан задолго до открытия антибиотиков.

В 1893 г. американский хирург J. Finney [4] описал клинический случай развития тяжелой диареи, закончившийся смертью 22-летней женщины после операции на желудке. На аутопсии в кишечнике были обнаружены специфические образования, описанные как «дифтеритические мембраны», что собственно и предопределило введение термина «псевдомембранозный колит». Развитие данного заболевания в доантибактериальную эру встречалось очень редко и было связано, как правило, с тяжелыми травмами и операциями на желудочно-кишечном тракте. Поскольку первыми критериями ПМК были патогистологические данные, этот диагноз устанавливался только посмертно.

В середине 50-х годов I.L. Bennett, повторно изучая оригинальный патогистологический материал клинического случая, описанного J. Finney, обнаружил в нем большое количество грамположительных кокков. Поскольку эти наблюдения по времени проведения совпали с эпохой интенсивного изучения стафилококков, этого оказалось достаточно, чтобы рассматривать *Staphylococcus aureus* как потенциальный этиологический фактор ПМК.

Однако, несмотря на большое количество публикаций, далеко не все исследователи единодушно разделяли это мнение. P. Dawson-Edwards и D.M. Morrissey (1955) опубликовали свои наблюдения, согласно которым *S. aureus* был обнаружен в фекалиях только у одного из 35 больных энтероколитом, развившимся после хирургического вмешательства на кишечнике. Несколько позднее наблюдения W.H. Dearing и соавт. (1960) усилили сомнения по поводу роли *S. aureus* в развитии ПМК, поскольку ими было показано отсутствие стафилококков в кале у 11 из 18 больных ПМК.

С теорией стафилококковой этиологии ПМК связан еще один весьма примечательный факт. Пытаясь предотвратить развитие инфекционных осложнений, в частности стафилококковых, у хирургических больных, врачи стали широко применять антибиотики, из которых наибольшей антистафилококковой активностью обладал клиндамицин. Широкое применение антибиотиков способствовало установлению факта учащения развития диарей и ПМК у пациентов, получающих АБТ. В начале 70-х годов прошлого века F. Tedesco и соавт. установили, что у 21% из 200 пациентов, получавших клиндамицин, на фоне терапии развился диарей-

Таблица 1. Сравнительная характеристика антибиотикоассоциированной диареи в зависимости от причины ее возникновения [13]

Характеристика	<i>C. difficile</i>	Другие причины
<b>Наиболее часто назначаемые антибиотики</b>	Линкосамиды, цефалоспорины, пенициллины	Линкосамиды, цефалоспорины, ко-амоксиклав
<b>Анамнез</b>	Обычно нет упоминания о непереносимости антибиотиков	В анамнезе часто отмечается диарея при приеме антибиотиков
<b>Клиническая картина</b>		
Диарея	Может быть профузной; признаки колита со спастическими болями, лихорадкой, лейкоцитами в фекалиях	Обычно легкая или среднетяжелая, без признаков колита
Данные КТ или эндоскопии	Обычно обнаруживаются признаки колита (но не энтерита)	Обычно в пределах нормы
Осложнения	Гипоальбуминемия, анасарка, токсический мегаколон, рецидивирование	В большинстве случаев нет, за исключением редких случаев дегидратации
Исследование на токсины <i>C. difficile</i>	Положительное	Отрицательное
<b>Эпидемиологические особенности</b>	Могут быть эпидемические/эндемические случаи в стационарах, хосписах и домах престарелых	Спорадические случаи
<b>Лечение</b>		
Отмена антибиотиков	Может привести к выздоровлению, однако часто наблюдается персистенция или прогрессия симптомов	Обычно приводит к исчезновению симптомов
Препараты, снижающие перистальтику кишечника	Противопоказаны	Часто назначаются
Метронидазол или ванкомицин внутрь	Положительный эффект	Не назначаются

ный синдром, а у 10% – ПМК (диагноз устанавливался на основании результатов эндоскопического исследования).

Несмотря на то что стафилококковая этиология ПМК не получила однозначного подтверждения, тем не менее инфекционный генез этого заболевания никогда не ставился под сомнение, поскольку о нем свидетельствовали патоморфологические данные. В 1974 г. были опубликованы наблюдения R.H. Green, в которых было показано, что копрофильтрат и гомогенат пораженных тканей лабораторных животных, больных колитом, развившемся на фоне приема антибиотиков, обладают цитопатическим действием в культуре клеток. Несмотря на то что вирусы в исследуемом материале обнаружены не были, автор допускал вирусную природу поражения. В 1977 г. H.E. Larsen и соавт., исследуя копрофильтраты, полученные от пациентов с ПМК, показали его цитопатическое действие в культуре HeLa клеток, клетках почек макак резус и эмбриональных клетках человека. Эти данные позволили авторам впервые высказать мысль о роли неизвестных бактериальных токсинов в развитии ПМК.

Несмотря на то, что над расшифровкой этиологии ПМК работали несколько научных групп, приоритет установления этиологической роли

*Clostridium difficile* в развитии ПМК принадлежит группе J.G. Bartlett, который впервые доложил о результатах своих исследований в октябре 1977 г. на конгрессе ICAAC в Нью-Йорке.

### Этиология

Хотя на сегодняшний день *C. difficile* и рассматривается как один из наиболее важных этиологических факторов развития ААД, только этим микробом невозможно объяснить все случаи диареи и колитов, развившихся на фоне АБТ. Так, согласно многочисленным данным, *C. difficile* ответственна за развитие только 10–30% случаев ААД, 50–75% антибиотикоассоциированные колиты (ААК), в то время как фактически все случаи ПМК обусловлены этим микроорганизмом [5]. Хотя роль других возбудителей изучена недостаточно полно тем не менее, имеющиеся наблюдения свидетельствуют, что ААД могут быть обусловлены и другими микробами, такими, как *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens* тип А, *Staphylococcus aureus* и, возможно, грибы рода *Candida* [6–12].

Также существует ряд неинфекционных причин развития диареи на фоне приема антибиотиков (табл. 1). Так, например, эритромицин действует на мотилиновые рецепторы, клавулановая кислота и

Таблица 2. Частота обнаружения *C. difficile* и их токсинов в фекалиях различных популяций, %

Категории	Выделение культуры	Обнаружение токсина
Пациенты с ААД без колита	15–30	15–25
Пациенты с ПМК	90–100	90–100
Пациенты, получающие антибиотики (без диареи)	10–20	2–8
Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, не получающие антибиотики	2–3	0–1
Здоровые взрослые	2–3	0–0,5
Здоровые новорожденные	30–70	5–60

ее метаболиты стимулируют моторику тонкой кишки, пенициллины могут вызывать сегментарный колит, тетрациклины – оказывать непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [14].

В результате снижения количества анаэробов в кишечнике на фоне АБТ нарушается метаболизм углеводов, что, в свою очередь, может приводить к осмотической диарее. Кроме того, некоторые неантибактериальные препараты могут являться причиной развития диареи: слабительные препараты, антациды, рентгеноконтрастные препараты, препараты, содержащие лактозу и сорбитол, нестероидные противовоспалительные препараты, антиаритмические препараты, холиномиметики [15].

*C. difficile* впервые изолировали I.C. Hall и E. O'Toole из кишечника новорожденных детей в 1935 г. Свое название микроб получил ввиду трудностей, связанных с их выделением и культивированием. I.C. Hall и E. O'Toole описали данный микроорганизм как облигатный грамположительный спорообразующий анаэроб. Несмотря на то, что в эксперименте на лабораторных животных ими была установлена способность *C. difficile* к выработке нейротоксина, роль данного микроба в патологии человека долго оставалась неустановленной. Только в середине 70-х годов после проведения целенаправленных исследований было установлено, что *C. difficile* широко распространена в природе, обнаруживается в фекалиях многих животных и *in vitro* способна вырабатывать летальный токсин. Действие токсина может быть нейтрализовано антисывороткой к *Clostridium sordelli*, а токсигенные штаммы *C. difficile* обнаруживаются в стуле больных ПМК и ААД.

### Эпидемиология

*C. difficile* широко распространена в природе и обнаруживается в почве, морской и речной воде. Благодаря способности к спорообразованию микроб может долго (несколько месяцев) сохранять свою жизнеспособность во внешней среде.

Некоторые домашние животные, такие, как кошки и собаки, в 20–40% случаев могут быть носителями *C. difficile* [16]. И все же, несмотря на убиквитарность распространения *C. difficile*, инфицирование людей, как правило, происходит в условиях больничной среды (табл. 2).

Как установили К.Н. Kim и соавт. [17], культура *C. difficile* может высеваться с различных объектов больничной среды, включая пол, стены, постельные принадлежности, а также с рук медицинского персонала.

Как видно из данных табл. 2, носительство *C. difficile* у взрослых обнаруживается не более чем в 3% случаев, а асимптоматическое носительство у госпитализированных пациентов, получающих АБТ, может достигать 20%. Наиболее высокий показатель высеваемости клостридий регистрируется у новорожденных, хотя в этой возрастной группе развитие клинически манифестных форм болезни не происходит, что, по-видимому, объясняется отсутствием у новорожденных высокоаффинных рецепторов к токсинам возбудителя [18].

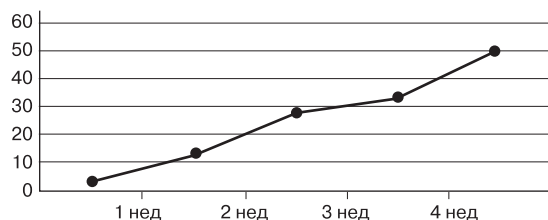
У детей старше года высеваемость *C. difficile* из кала существенно снижается, достигая показателей здорового носительства у взрослых. Многие авторы указывают на то, что лица моложе 20 лет редко становятся носителями *C. difficile*. Обязательное условие для формирования носительства у людей – нарушение состава нормальной эндогенной микрофлоры толстой кишки. В многочисленных клинико-экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что неизменная нормальная эндогенная микрофлора способна эффективно ингибировать колонизацию кишечника *C. difficile*.

Многолетние наблюдения в различных лечебных учреждениях свидетельствуют об увеличении частоты выявления инфекции *C. difficile* у госпитализированных пациентов, что даже потребовало внесения изменений в Международную классификацию болезней [19].

В исследованиях последних лет показано, что риск развития ААД, обусловленной *C. difficile*, у



лиц, получающих АБТ, составляет менее 1 на 10 000, а у госпитализированных пациентов – 0,5–1 на 100 тыс. [20]. Следует отметить, что длительность госпитального лечения может существенно влиять на частоту формирования носительства *C. difficile* (см. рисунок).



Частота колонизации кишечника *C. difficile* в зависимости от длительности госпитального лечения больных, %

Как показывают результаты некоторых исследований, в частности L.V. McFarland и соавт. [21], развитие ААД чаще бывает связано с экзогенным инфицированием пациентов, а не активацией инфекции при асимптоматическом носительстве бактерий. Из 339 наблюдавшихся ими пациентов, поступивших в госпиталь и имевших изначально отрицательные результаты бактериологического исследования на *C. difficile*, колонизация им кишечника была документирована у 21% случаев, из которых, в свою очередь, диарея развилась у 37%.

Для развития клинически манифестных форм болезни требуется не только колонизация кишечника токсигенными штаммами возбудителя, но и действие определенных факторов риска, характерных в основном для госпитализированных пациентов. Именно в силу этого инфекцию, вызванную *C. difficile*, сегодня рассматривают преимущественно как нозокомиальную.

Наиболее значимым фактором риска развития ААД служит предшествующая АБТ [22]. Ее значение как ко-фактора развития инфекции, вызванной *C. difficile* вполне понятна и объяснима, поскольку необходимым условием развития ААД является нарушение микробиоценоза кишечника.

Наиболее часто развитие инфекции *C. difficile* бывает связано с применением таких антибиотиков, как линкосамиды (клиндамицин), пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин) и цефалоспорины [11, 13]. Если в 70-х годах прошлого века наибольшее значение в развитии ААД имели такие препараты, как клиндамицин и ампициллин, то в настоящее время на лидирующие позиции вышли цефалоспорины, особенно III поколения. Помимо антимикробных препаратов

развитию ААД могут способствовать и антинеопластические химиотерапевтические препараты, например метотрексат (табл. 3).

Следует помнить, что доза препарата, способ и кратность его введения, длительность терапии мало влияют на возможность развития ААД. В то же время имеются отдельные описания клинических случаев развития инфекции *C. difficile* у лиц, не получавших никаких препаратов, способных нарушать или изменять микробиоценоз кишечника.

Факторами, повышающими риск развития ААД у госпитализированных пациентов, являются возраст и тяжелые сопутствующие заболевания (ожоговая болезнь, уремия, лейкозы и др.). Достоверно установлено, что у людей старше 60 лет частота обнаружения *C. difficile* в испражнениях в десятки раз превышает аналогичный показатель у лиц молодого возраста, хотя причины данного явления пока остаются недостаточно изученными.

Противоречивы сведения о взаимосвязи ВИЧ-инфекции с развитием инфекции *C. difficile*. С одной стороны, вполне логично допустить, что пациенты с ВИЧ-инфекцией должны составлять группу риска ввиду снижения противоинфекционной резистентности организма [23]. Однако, согласно другим наблюдениям [24], частота развития инфекции *C. difficile* у ВИЧ-инфицированных практически такая же, как в группе серонегативных пациентов. Значительное снижение количества CD4<sup>+</sup>-клеток (менее 50 в мм<sup>3</sup>) существенно повышает риск развития инфекции за счет того, что таким пациентам проводится массивная АБТ.

Таблица 3. Антимикробные препараты, применение которых может осложняться развитием антибиотикоассоциированных диарей и колитов, обусловленных *C. difficile* [4]

Относительно часто	Редко
Цефалоспорины	Тикарциллин/ клавуланат
Ампициллин и амоксициллин	Хлорамфеникол
Клиндамицин	Метронидазол
Другие пенициллины	Амфотерицин В
Эритромицин и другие макролиды	Хинолоны
Тетрациклины	Рифампицин
Триметоприм/сульфаметоксазол	5-Фторурацил
	Метотрексат
	Доксорубицин
	Циклофосфамид
	Аминогликозиды
	Сульфаниламиды



## Патогенез

Ключевым фактором в развитии ААД является нарушение состава эндогенной микрофлоры кишечника [25]. Значение влияния этого фактора особенно хорошо видно на лабораторных (экспериментальных) моделях инфекции. Обычно лабораторные животные резистентны к колонизации кишечника *C. difficile*. Однако повреждение микроэкосистемы кишечника при назначении антибактериальных препаратов приводит к воспроизведению типичной патоморфологической картины ПМК.

Воспроизведение экспериментального колита у хомяков описано при использовании широкого спектра антибактериальных препаратов: ампициллина, нафциллина, пенициллина, тикарциллина, карбенициллина, цефалоспоринов (цефамандола, цефаклора, цефазолина, цефокситина, цефалексина, цефалоридина, цефалотина, цефрадина), клиндамицина, гентамицина, имипенема, метронидазола и реже тетрациклинов, хлорамфеникола, сульфаниламидов [26].

Обычно у пациентов с ААД *C. difficile* в копрокультуре обнаруживается не менее  $10^8$  КОЕ/мл. Развитие манифестных форм болезни связывают с выработкой бактериями токсинов А и В, являющихся важнейшими факторами патогенности. ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. Большинство штаммов, выделяемых от пациентов с симптомами ААД, продуцируют оба токсина (до 75%), хотя в литературе имеются указания на то, что от больных могут быть выделены штаммы, продуцирующие только один токсин [27].

Оба токсина являются крупными белковыми экзотоксинами с молекулярной массой 308 кД (токсин А – энтеротоксин) и 269 кД (токсин В – цитотоксин) с 45% гомологичностью по аминокислотному составу, что определяет некоторую схожесть их биологической активности.

Токсин А *in vivo* связывается со специфическими рецепторами, содержащими галактоза- $\beta$ -1,4-*N*-ацетилглюкозамин, который входит в состав полисахаридных антигенов, обнаруживаемых на эпителиальных клетках кишечника человека. Для токсина В рецепторы пока остаются неидентифицированными. Общая черта в действии этих токсинов – цитопатический эффект, который они реализуют через инактивацию Rho-протеинов, входящих в семейство малых гуанозинтрифосфат (GTP)-связывающих протеинов, которые регулируют функции актина цитоскелета клеток и процесс трансдукции клеточных сигналов [28].

Обусловленная токсинами дисрегуляция Rho-протеинов приводит к разрушению цитоскелета,

округлению клеток, ретракции и апоптозу. Оба токсина, обладая синергидным действием, вызывают развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки (посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов) с секрецией богатого белком экссудата, содержащего нейтрофилы, моноциты и слущенные энтероциты. Кроме того, токсин А стимулирует секрецию жидкости в просвет кишечника.

Как установлено в экспериментах на животных, при введении токсинов *C. difficile* в лигированную петлю тонкой кишки очень быстро развивается лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки с последующим ее отеком и цитолизом эпителиальных клеток. Позднее в воспалительном инфильтрате обнаруживаются полиморфно-ядерные лейкоциты и мононуклеарные клетки.

И все же многие стороны патогенеза инфекции, обусловленной *C. difficile*, пока остаются недостаточно изученными. Не совсем ясно, в частности, в силу каких причин у пациентов, в кале которых обнаруживаются токсигенные штаммы клостридий, не формируется типичный клинический синдромокомплекс (табл. 2). Если у новорожденных это связывают с несовершенством рецепторного аппарата кишечного эпителия [18], то у взрослых это может быть обусловлено наличием антитоксических антител, обнаруживаемых у 60–70% пациентов старше 3 лет [29]. Хотя, с другой стороны, имеются данные, что даже секреторные антитоксические антитела класса А не всегда защищают больных от развития диареи и колита, обусловленных *C. difficile* [30].

## Клиническая картина

Клиническое течение инфекции *C. difficile* может варьировать в очень широких пределах: от асимптоматического носительства до тяжелых и даже фульминантных форм заболевания.

Асимптоматическое носительство *C. difficile* в силу отсутствия клинической манифестации имеет ограниченное клиническое значение и может быть установлено только по результатам бактериологического и токсикологического исследований кала.

Хотя развитие ААД, обусловленной *C. difficile*, принципиально не зависит от возраста пациента, тем не менее средний возраст заболевших составляет, как правило, около 60 лет.

Клинически манифестные формы заболевания чаще развиваются либо непосредственно на фоне проводимой антибактериальной терапии, либо в среднем в течение 10 дней после ее прекращения, хотя имеются наблюдения, когда ААД развивалась даже по прошествии 2 и более месяцев после прекращения приема антибактериальных препаратов.

Диарея является одним из наиболее постоянных клинических синдромов, выявляемых у пациентов с ААД, однако ее характер может существенно варьировать. Чаще регистрируется умеренная диарея с частотой стула от 3 до 10 раз в сутки, однако, согласно наблюдениям, у 10–15% пациентов может регистрироваться диарея с примесью крови, а в отдельных случаях – обильная водянистая диарея, как при холере [13, 31]. Типичным признаком являются длительность диарейного синдрома и его резистентность к терапии, хотя это зависит от характера и глубины патоморфологических изменений в слизистой оболочке кишечника.

Как правило, длительный диарейный синдром (до 8–10 нед) регистрируется у больных ААК. В этих случаях помимо диареи сопутствующими проявлениями болезни бывают признаки интоксикации: слабость, недомогание, лихорадка, тошнота, анорексия и др. В некоторых случаях диарейный синдром носит перемежающийся характер, сменяясь нормальным стулом через 1–2 дня. О тяжелом течении ААК и развитии ПМК свидетельствует появление таких признаков, как лихорадка (свыше 38,5 °С), спастические боли в животе, лейкоцитоз (свыше  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ), дегидратация, гипоальбуминемия [13, 32].

При прогрессировании болезни могут развиваться такие осложнения, как токсический мегаколон, перфорация стенки толстой кишки с развитием перитонита, инфекционно-токсический шок. Ввиду того, что *C. difficile* не обладает инвазивными свойствами, крайне редко регистрируются внекишечные проявления болезни. Описанные случаи развития абсцесса селезенки и остеомиелита обусловливались вторичной бактериальной инфекцией [33].

Серьезной проблемой инфекции *C. difficile* является возможное развитие ее рецидивов, частота которых даже при адекватной этиотропной терапии, по данным различных авторов, варьирует от 5 до 64% (в среднем – 20–25%) [34, 35]. Обычно они развиваются на 2–28-й день (в большинстве случаев – до 10-го дня) после окончания курса этиотропной терапии и по клиническим проявлениям практически ничем не отличаются от первичных форм болезни.

Рецидивы могут также протекать тяжело с развитием осложнений. Факторами риска их развития являются: пожилой возраст, перенесенные операции на органах брюшной полости, хроническая почечная недостаточность, женский пол, развитие болезни в весенний период.

Механизмы формирования рецидивов пока остаются недостаточно ясными. L. Купе и соавт. [36], наблюдая за 63 пациентами с первичной инфекцией *C. difficile* в течение 60 дней, установили 9-кратное увеличение риска рецидивирующего течения болезни у лиц с низкими титрами сывороточных IgM-антител к токсину А, определяемых на 3-й день болезни, и 48-кратное возрастание риска при низких титрах IgG-антител к токсину А, определяемых на 12-й день болезни.

### Диагностика

Диагностика инфекции *C. difficile* представляет некоторую трудность ввиду невозможности многих лабораторий провести адекватные исследования. Об ААД, обусловленной *C. difficile*, следует думать во всех случаях, когда диарейный синдром развился у пациентов, которые получали АБТ в течение предшествующих 2 мес либо если диарея появилась

Таблица 4. Чувствительность и специфичность различных методов диагностики инфекции, обусловленной *C. difficile* [4]

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Цель применения
Эндоскопия	51	≈100	Диагностика ПМК
Копрокультура <i>C. difficile</i>	89–100	84–99	Высокочувствительный метод, необходимо дополнительное определение токсигенности
Цитотоксический эффект на культуре клеток	67–100	85–100	Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД
Иммуоферментный анализ (определение токсина/ов)	63–99	75–100	Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД
Латекс-агглютинация (определение антигенов <i>C. difficile</i> )	58–92	80–96	Метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью Быстрота получения результата исследования
ПЦР-диагностика (определение генов)	Не известно	Не известно	Данные уточняются

через 3 дня после госпитализации. В табл. 4 представлены данные о чувствительности и специфичности различных методов диагностики инфекции *C. difficile*.

По чувствительности и специфичности бактериологический (культуральный) метод является вполне адекватным методом диагностики инфекции, обусловленной *C. difficile*. Однако у него есть два существенных недостатка:

1) он не позволяет непосредственно идентифицировать токсигенные штаммы, в то время как известно, что именно токсинам А и В отводится ключевая роль в развитии болезни;

2) невозможность получения заключения в течение 24–48 ч.

Для выделения клостридий используется селективный агар, содержащий цикloserин, цефокситин и фруктозу (ССФА). Данная среда позволяет идентифицировать *C. difficile*, если ее количество в 1 г фекалий составляет не менее 2000 микробных клеток в общей популяции микробов  $6 \cdot 10^{10}$ .

Таким образом, бактериологический метод не является самостоятельным методом и требует проведения дополнительных исследований по обнаружению токсинов. Большинство лабораторий в нашей стране не проводит бактериологическое исследование на *C. difficile*.

Из всех методов обнаружения токсинов *C. difficile* «золотым стандартом» является исследование цитопатического эффекта в культуре клеток. Это наиболее чувствительный метод, при использовании которого порог чувствительности составляет всего 10 пг токсина В. При его постановке документируется не только сам цитопатический эффект на монокультуре клеток млекопитающих, который регистрируется уже через 24–48 ч, но и контролируется нейтрализующий эффект от одновременного применения антитоксических сывороток против *C. difficile* или *C. sordellii*. Чувствительность данного метода составляет более 90% [37].

В силу достаточно сложной технологии этот метод доступен только немногим лабораториям. К серьезным недостаткам цитотоксического метода можно отнести высокую стоимость анализа, недостаточную стандартизованность, длительность его проведения (свыше 48 ч) и необходимость поддержания культуры клеток. В связи с этим вполне естественными выглядят попытки поиска менее трудоемких и дорогих методов исследования, но адекватных по чувствительности и специфичности цитотоксическому тесту. Однако следует помнить, что при определении в копрофильtrate токсинов *C. difficile* положительные результаты могут регистрироваться длительное время даже после купирования

клинических признаков болезни. В связи с этим обнаружение токсинов следует использовать только для ранней диагностики ААД, обусловленных *C. difficile*, но не для контроля эффективности лечения.

Одним из первых наиболее доступных коммерческих тестов обнаружения токсина А в копрофильtrate был метод латекс-агглютинации, который стал использоваться с 80-х годов прошлого века. Недостаток метода состоит в том, что он давал положительные реакции и с некоторыми нетоксическими белковыми продуктами не только *C. difficile*, но и других клостридий, что значительно снижало его специфичность. В настоящее время этот метод рекомендуется использовать только для скрининговых исследований.

С 90-х годов большинство лабораторий стали использовать иммуноферментный анализ, который позволяет обнаруживать не только токсин А, но и токсин В. По чувствительности данный метод несколько уступает цитотоксическому методу (порог чувствительности – от 100 до 1000 пг токсина А или В), за счет чего частота ложноотрицательных результатов составляет 10–20%. Однако результаты исследования получают уже через 2–3 ч.

Кроме того, сегодня для обнаружения токсинов в копрофильtrate некоторые лаборатории используют дот-иммуоблотинг и полимеразную цепную реакцию.

Несмотря на очевидный прогресс в методических подходах к диагностике инфекции *C. difficile*, не утратили своего практического значения и эндоскопические методы исследования, особенно при диагностике ПМК. Так, J.M. Bergstein и соавт. [38] установили, что из 29 пациентов, у которых в копрофильtrate были обнаружены токсины клостридий, только у 55% при сигмоидоскопии выявились типичные признаки ПМК, у 14% – признаки неспецифического колита и у 31% – отсутствие изменений слизистой оболочки. Особенно высока сопоставимость результатов эндоскопического исследования с токсикологическими в случае развития у больных ПМК – свыше 95%.

В большинстве случаев у больных ПМК патологические изменения в слизистой оболочке толстой кишки локализуются в дистальном отделе, в силу чего вполне адекватным исследованием может быть сигмоидоскопия, однако в  $\frac{1}{3}$  случаев изменения локализуются в правом углу толстой кишки, и для их выявления необходима колоноскопия.

К типичным эндоскопическим признакам ПМК относится обнаружение на слизистой оболочке толстой кишки округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек диаметром от 2 до 10 мм, распола-

Таблица 5. Клиническая эффективность различных схем этиотропной терапии

Препарат	Схема применения	Эффективность, %	Частота рецидивов, %
Метронидазол	250 мг 4 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней	94–95	5–16
Ванкомицин	125 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней или 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней	86–100	15–33
Бацитрацин	20 000–25 000 ЕД 4 раза в сутки в течение 7–10 дней	76–80	42
Тейкопланин	100–400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней	96–98	8
Фузидиевая кислота	500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней	93	28

гающихся на неизменной или малоизмененной слизистой оболочке, которые при прогрессировании процесса могут сливаться. Хотя следует помнить, что на более ранних стадиях болезни, пока не сформировались фибриновые бляшки, могут обнаруживаться только небольшие (1–2 мм) язвы, выявление которых малоинформативно из-за своей неспецифичности. В этих случаях биопсия пораженных участков позволяет выявить характерные для ПМК патогистологические изменения (фибрин, муцин, слущенные эпителиальные клетки, разрушенные лейкоциты и микрофлора кишечника).

Однако, учитывая риск проведения эндоскопического исследования для пациентов с ПМК (опасность перфорации кишечника), этот метод применяется только в исключительных случаях для urgentной диагностики ПМК [39].

### Лечение

Общие принципы лечения пациентов с ПМК или ААК, обусловленными *C. difficile*, включают:

- по возможности отмену антибактериального препарата, прием которого спровоцировал развитие болезни;
- проведение поддерживающей терапии, направленной на восстановление водно-электролитного баланса.

Как показывают некоторые наблюдения [40], такая тактика приводит к прекращению диареи только у 15–25% больных, в то время как в большинстве случаев возникает необходимость проведения специфической АБТ. Показанием к АБТ служит прежде всего тяжесть течения болезни. В случаях легкого течения болезни за пациентом проводят наблюдение в течение 48 ч. Если в этот период выявляются признаки утяжеления состояния больного, что проявляется нарастанием температуры тела, усилением диареи, лейкоцитозом и т. д., обязательно начинают специфическую АБТ (табл. 5).

У пациентов с подозрением на ААД следует избегать назначения препаратов, снижающих пери-

стальтику кишечника, поскольку это может способствовать кумуляции токсинов, прогрессированию болезни и развитию осложнений.

Основными антибактериальными препаратами, применяемыми при инфекции *C. difficile*, являются метронидазол и ванкомицин, которые сопоставимы по своей клинической эффективности [39, 41]. Рекомендуемые дозы и схемы применения препаратов представлены в табл. 5.

Обязательное условие специфической этиотропной терапии – пероральный прием препарата, позволяющий поддерживать максимальную его концентрацию в просвете кишечника. Как правило, проводят монотерапию метронидазолом или ванкомицином, однако в случаях тяжелого течения болезни применяется комбинированная терапия. Как видно из данных табл. 5, по эффективности ни метронидазол, ни ванкомицин существенно между собой не различаются. И все же чаще рекомендуют применять метронидазол в связи с тем, что использование ванкомицина может способствовать селекции резистентности к ванкомицину у энтерококков. В тех случаях, когда больной не может принимать метронидазол внутрь, его назначают внутривенно по 500–750 мг 3 или 4 раза в сутки.

Альтернативными препаратами для проведения этиотропной терапии являются бацитрацин и тейкопланин, однако они менее эффективны, чем ванкомицин и метронидазол [10].

На фоне этиотропной терапии снижение температуры тела отмечается уже через 24 ч, а купирование диареи – на 4–5-й день от начала лечения.

К сожалению, практически ни одна из применяемых схем этиотропной терапии инфекции *C. difficile* не гарантирует санацию кишечника от спор клостридий, в связи с чем могут регистрироваться рецидивы болезни [13, 40]. Несмотря на повторные курсы этиотропной терапии, у 2–5% больных отмечаются множественные рецидивы.

Лечение пациентов с рецидивами инфекции *C. difficile* представляет большую сложность. Ис-

пользование антибиотиков способствует только ускоренному купированию острой фазы болезни, тогда как споры клостридий, сохраняясь в кишечнике, создают реальную угрозу повторения ее рецидивов. Эффективность противорецидивной терапии в конечном счете зависит от полноты наших представлений о механизмах их развития. К сожалению, сегодня не существует достаточно надежных и эффективных схем лечения больных с множественными рецидивами инфекции *C. difficile*.

В целях профилактики рецидивов применяются пульс-терапия ванкомицином, комбинированная АБТ (ванкомицин + рифампицин), *Lactobacillus GG*, нетоксигенные штаммы *C. difficile*, холестирамин, внутривенное введение иммуноглобулина. Перспективными выглядят рекомендации по применению биопрепаратов, в частности непатогенных дрожжей *Saccharomyces boulardii*. Однако их прием также не гарантирует предотвращения рецидивов [42].

## Литература

1. Навашин С.М. Введение. Рус мед журн 1997; 5(21):1364.
2. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:563-77.
3. Малов В.А., Пак С.Г., Несвижский Ю.В., Кондратьева Т.В. Диагностика антибиотикоассоциированных колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Материалы VI Российско-итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». 2000; Санкт-Петербург, Россия. с. 156.
4. Thielman N.M. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1111-26.
5. George W.L., Rolfe R.D., Finegold S.M. *Clostridium difficile* and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions. J Clin Microbiol 1982; 15:1049-53.
6. Benoit R., Dorval D., Loulergue J., et al. Post-antibiotic diarrheas: role of *Klebsiella oxytoca*. Gastroenterol Clin Biol 1992; 16:860-4.
7. Hogenauer C., Hammer H., Krejs G. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Inf Dis 1998; 27:702-10.
8. Holmberg S.D., Oslerholm M.T., Senger K.A. Drug-resistant Salmonella from animal fed antimicrobials. N Engl J Med 1984; 311:617-22.
9. McDonald M., Ward P., Harvey K. Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Med J Aust 1982; 1:462-4.
10. Reinke C.M. ASHP therapeutic position statement on the preferential use of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Am J Health-Syst

## Заключение

Таким образом, в последние два десятилетия клиническое значение *C. difficile* как одного из возбудителей нозокомиальных инфекций значительно возросло. Установлена связь данного возбудителя с развитием антибиотикоассоциированных диарей, спектр клинических проявлений которых может варьировать в очень широких пределах – от легких самокупирующихся диарей до развития ПМК.

Учитывая исключительную значимость данной инфекции на современном этапе, представляется крайне необходимой разработка национальной программы контроля за распространением данного возбудителя. Актуальность этого положения усиливается практически полным отсутствием в нашей стране лабораторной базы для диагностики инфекции *C. difficile*.

- Pharm 1998; 55:1407-11.
11. Taylor M., Ajayi F., Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1993; 342:804.
12. Prescott R.J., Harris M., Banejee S.S. Fungal infections of the small and large intestine. J Clin Pathol 1992; 45:806-11.
13. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346:334-9.
14. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27:702-10.
15. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea. Drug Saf 2000; 22:53-72.
16. Riley T.V. *Clostridium difficile*: A pathogen of the nineties. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:137-41.
17. Kim K.H., Fekety R., Batts D.H., et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143:42-50.
18. Larson H.E. Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. J Infect Dis 1982; 146:727-33.
19. Frost F., Craun G.F., Calderon R.L. Increasing hospitalization and death possibly due to *Clostridium difficile* diarrheal disease. EID 1998; 4(3):619-25.
20. Hirschhorn L.R., Trnka Y., Onderdonk A., et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Infect Dis 1994; 169:127-33.
21. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* in infection. N Engl J Med 1989; 320:204-10.
22. Spencer RC. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. J Antimicrob Chemother 1998; 41:21-7.



23. Pierce P.F., Wilson R., Silwa J.J., et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: An epidemiologic investigation of cluster of cases. *J Infect Dis* 1982; 145:269-74.
24. Hutin Y., Molina J.M., Casin I., et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7:1441-7.
25. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881-4.
26. Small J.D. Drags used in hamsters with a review of antibiotic-associated colitis in the laboratory hamster. In: Van Hoosier G.L., McPherson C.W., editors. *Laboratory Hamsters*. Orlando: Academic Press; 1987. p.179-99.
27. Depitre C., Delmee M., Avesani V., et al. Serogroup F strains *Clostridium difficile* of produce toxin B but not toxin A. *J Med Microbiol* 1993; 3:434-41.
28. Hippenstiel S., Kratz T., Krull M., et al. Rho protein inhibition blocks protein kinase C translocation and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245:830-4.
29. Viscidi R., Laughon B.E., Yoker R. Serum antibody response to toxin A and B of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis* 1983; 148:93-100.
30. Kelly C.P., Pothoulakis C., Orellana J., et al. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to *Clostridium difficile* toxin A inhibit toxin A-receptor binding. *Gastroenterology* 1992; 102:35-40.
31. Knoop F.C., Owens M., Crocker I.C. *Clostridium difficile*: Clinical disease and diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:251-65.
32. Manabe Y.C., Vinetz J.M., Moore R.D., et al. *Clostridium difficile* colitis: An efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995; 123:835-40.
33. Byl B., Jacobs F., Struelens M.J., Thys J.P. Extra-intestinal infections *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 1995; 20:160-2.
34. Do A.N., Fridkin S.K., Yechouron A., et al. Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26:954-9.
35. Nair S., Yadav D., Corpuz M., et al. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse – a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1873-6.
36. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Association Between Antibody Response to Toxin A and Protection Against Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhoea. *Lancet* 2001; 357:189-93.
37. Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. *Clostridium difficile*: Its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1:1-18.
38. Bergstein J.M., Kramer A., Wittman D.H., et al. Pseudomembranous colitis: How useful is endoscopy? *Surg Endosc* 1990; 4:217-9.
39. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:739-50.
40. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983; 2:1043-6.
41. MacLaren R., Morton T.H., Kuhl D.A. Effective management of *Clostridium difficile* colitis. *Hosp Pharm* 1997; 32:1126-32.
42. Elmer G.W., McFarland L.V., Surawicz C.M., Danko L., Greenberg R.N. Behaviour of *Saccharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(12):1663-8.



УДК 615.33.015.44:579.843.94

## Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов

Л.С. Страчунский<sup>1</sup>, О.И. Кречикова<sup>2</sup>, Г.К. Решедько<sup>1</sup>, О.У. Стецюк<sup>1</sup>, О.А. Егорова<sup>1</sup>, М.М. Кандалов<sup>1</sup>, Л.М. Бойко<sup>1</sup>, Е.Л. Рябкова<sup>1</sup>, Г.Д. Тарасова<sup>3</sup>, Б.М. Блохин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Смоленский областной центр Госсанэпиднадзора, Смоленск, Россия

<sup>3</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

<sup>4</sup> Московский научно-исследовательский институт уха, горла и носа, Москва, Россия

Исследована эпидемиология антибиотико-резистентности назофарингеальных штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей, посещавших детские организованные коллективы городов Москвы, Смоленска и Ярцево. *H. influenzae* выделена у 44% детей. Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли с помощью E-тестов. Резистентность гемофильной палочки, включая штаммы с промежуточным уровнем устойчивости, составила к ампициллину 2,1%, к амоксициллину/кла-

вуланату – 0,6%, к цефаклору – 0,6%, к ко-тримоксазолу – 20,9%. К кларитромицину были выявлены только штаммы с промежуточным уровнем резистентности. Ввиду высокой частоты устойчивости гемофильной палочки к ко-тримоксазолу, использование его в амбулаторной практике для лечения инфекций дыхательных путей необходимо ограничить.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, гемофильная палочка, бактерионосительство.

## Resultst of the Multicentre study of Nasopharyngeal Isolates of *Haemophilus influenzae* from Healthy Children in Day-Care Centers

L.S. Stratchounski<sup>1</sup>, O.I. Kretchikova<sup>2</sup>, G.K. Reshedko<sup>1</sup>, O.U. Stetciouk<sup>1</sup>, O.A. Egorova<sup>1</sup>, M.M. Kandalov<sup>1</sup>, L.M. Boyko<sup>1</sup>, E.L. Ryabkova<sup>1</sup>, G.D. Tarasova<sup>3</sup>, B.M. Blokhin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Smolensk Regional Center for Epidemiology and Hygiene, Smolensk, Russia

<sup>3</sup> Russian State Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow Research Institute of Ear, Throat and Nose, Moscow, Russia

The rates of nasopharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* and epidemiology of its antimicrobial resistance in healthy children from day-care

centers have been investigated. The overall rate of nasopharyngeal *H. influenzae* carriage was 44%. The susceptibility testing was performed by E-tests. The resistance rates (including intermediately resistant strains) was: 2,1% to ampicillin, 0,6% to amoxycillin/clavulanate, 0,6% to cefaclor, 18,7 to clarithromycin (only intermediate resistance), 20,9% to trymethoprim/sulphamethoxazole. The

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

214019, Смоленск, а/я 5

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

antimicrobial resistance profiles varied in different centers. The clinical use of trimethoprim/sulphamethoxazole in respiratory tract infections

should be restricted because of the high resistance of *H. influenzae* to this antimicrobial.

**Key words:** antimicrobial resistance, *Haemophilus influenzae*, carriage.

## Введение

Эффективное этиотропное лечение инфекций, вызываемых гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*), невозможно без учета эпидемиологических данных о ее чувствительности к антибактериальным препаратам [1].

В отечественных публикациях появляются спорные сведения о высокой частоте устойчивости *H. influenzae* к ряду антибактериальных препаратов, в том числе к аминопеницилинам, цефалоспорином и макролидам [2, 3, 4]. Основная их причина – отсутствие в нашей стране стандартных рекомендаций по тестированию этого возбудителя, включающих методику определения чувствительности, используемые среды и критерии интерпретации получаемых результатов.

С целью выяснения реальной картины антибиотикорезистентности нами проведено исследование чувствительности *H. influenzae*, выделенных из носоглотки здоровых детей, посещавших детские дошкольные коллективы, к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефаклору, эритромицину, рокситромицину, кларитромицину и ко-тримоксазолу.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены штаммы *H. influenzae*, выделенные из носоглотки здоровых детей, посещавших детские дошкольные организованные коллективы городов Москвы, Смоленска и Ярцево. Отбирали детей с нормальной температурой тела, не имевших катаральных явлений и не получавших антибактериальных препаратов в последние 2 нед.

Клинический материал из носоглотки брали с помощью гибких тампонов с альгинатом кальция (Fisher Scientific, США), после чего сразу засеивали на чашки с шоколадным агаром. Чашки транспортировали в бактериологическую лабораторию Госсанэпиднадзора Смоленской области. Время от забора материала до поступления в лабораторию не превышало 12 ч.

Идентификацию проводили на основании морфологии колоний на шоколадном агаре, резистентности к бацитрацину (10 мкг), потребности в X и V факторах и по биохимическим признакам (API NH, биоМерье, Франция). Продукцию  $\beta$ -лактамаз определяли, используя диски с нитроцефином.

Чувствительность исследовали с помощью E-тестов (AB Biodisk, Швеция) на среде НТМ (*Haemophilus Test Medium*), рекомендованной NCCLS (Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США) [5]. Среда НТМ готовили в лаборатории на основе агара Мюллера–Хинтон с добавлением дрожжевого экстракта (Oxoid, Великобритания) до конечной концентрации 5 мкг/мл и специальных добавок – НТМ supplement (Oxoid, Великобритания), содержащих необходимые для роста *H. influenzae* факторы X (гематин) и V (НАД) в конечных концентрациях 15 мкг/мл среды.

Для тестирования использовали суспензию точной культуры *H. influenzae*, соответствующую стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Чашки инкубировали в течение 16–18 ч при температуре 35 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (5–7% CO<sub>2</sub>). Определяли значения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) ампициллина (AM), амоксициллина/клавуланата (XL), цефаклора (CF), эритромицина (ER), рокситромицина (RO), кларитромицина (CH), ко-тримоксазола (TS). Для интерпретации результатов определения чувствительности использовали критерии NCCLS [5].

Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы, рекомендованные NCCLS: *H. influenzae* ATCC 49247 и ATCC 49766. Для контроля качества определения чувствительности к ингибиторозащищенным пеницилинам использовали контрольный штамм *Escherichia coli* ATCC 35218.

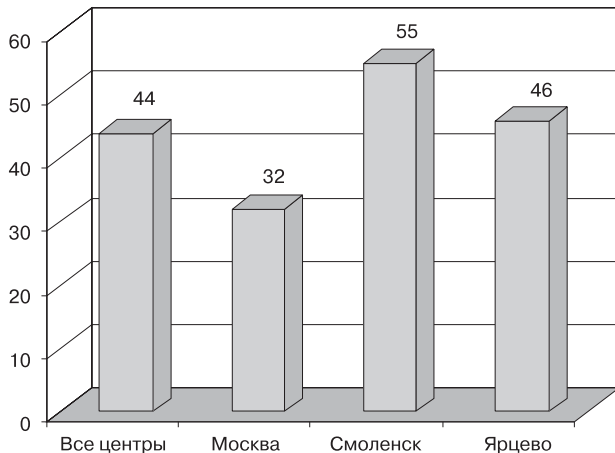
Анализ результатов проводили с использованием компьютерной программы M-Lab (НИИАХ, Смоленск).

## Результаты исследования

Обследованы 733 здоровых ребенка в детских садах Москвы, Смоленска и Ярцево, из которых у 322 (43,9%) была выделена *H. influenzae*. Частота носительства составила в Смоленске 55%, в Москве – 32%, в Ярцево – 46% (рис. 1).

Активность антибактериальных препаратов в отношении 300 штаммов *H. influenzae* представлена в табл. 1, 2 и на рис. 2.

Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов



**Рис. 1.** Частота выделения *H. influenzae* от здоровых детей, %

*H. influenzae* были  $\beta$ -лактамы. Амоксициллин/клавуланат и цефаклор, к которым были чувствительны 99,4% штаммов, незначительно превосходили по активности ампициллин, чувствительность к которому составила 97,9%.

Резистентными к ампициллину были 3 (0,9%) штамма *H. influenzae*. Один из них имел МПК ампициллина 128 мг/л, но был чувствителен к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. Тест с нитроцефином подтвердил продукцию  $\beta$ -лактамаз этим микроорганизмом. Резистентность к ампициллину у 2 других штаммов скорее всего не являлась результатом выработки  $\beta$ -лактамаз (отрицательный результат теста с нитроцефином).

Данные изоляты были также устойчивы к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. Четыре (1,3%) штамма *H. influenzae* обладали промежуточным уровнем устойчивости к ампициллину, но были чувствительны к амоксициллину/клавуланату и цефаклору, а тест с нитроцефином не выявил продукцию  $\beta$ -лактамаз.

Таким образом, частота продуцентов  $\beta$ -лактамаз у *H. influenzae* составила 0,3%. Все устойчивые к ампициллину штаммы были выделены в Смоленске.

Здесь была также выделена одна гемофильная палочка с промежуточным уровнем устойчивости к ампициллину. Из штаммов *H. influenzae*, выделенных в Москве, 3 (4,1%) были умеренно резистентны к ампициллину при сохранении чувствительности к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. В Ярцево все штаммы были чувствительны к  $\beta$ -лактамам.

Из макролидов самые низкие значения МПК наблюдались у эритромицина (МПК<sub>50</sub> – 4 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 8 мг/л). Для рокситромицина МПК<sub>50</sub> составила 16 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 32 мг/л. МПК<sub>50</sub> кларитромицина – 6 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 12 мг/л. К кларитромицину были чувствительными 81,3% штаммов *H. influenzae*. В Москве МПК<sub>90</sub> рокситромицина составила 48 мг/л, в то время как в Смоленске и Ярцево – 32 и 24 мг/л соответственно. Для эритромицина МПК<sub>90</sub> в Москве и Смоленске составила 8 мг/л, в то время как в Ярцево – 4 мг/л. К кларитромицину в Москве были чувствительны только 67,6% штаммов *H. influenzae* по сравнению с 84,7% в Смоленске. В Ярцево все штаммы были чувствительны к кларитромицину.

Ко-тримоксазол обладал относительно низкой активностью в отношении *H. influenzae*: 20,3% штаммов были резистентны, 0,6% обладали промежуточным уровнем устойчивости. Самая высокая устойчивость наблюдалась в Москве, где резистентные штаммы составили 24,3%, несколько ниже в Смоленске – 21,1%. В Ярцево уровень устойчивости к ко-тримоксазолу составил 5,9%.

Два штамма (0,6%) обладали множественной устойчивостью к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефаклору, ко-тримоксазолу и были умеренно резистентны к кларитромицину.

Распределение МПК исследованных штаммов представлено на рис. 3–9.

### Обсуждение результатов исследования

Выявленная частота выделения *H. influenzae* из назофарингеальных мазков у здоровых детей существенно не отличалась от результатов подобных ис-

**Таблица 1.** Активность исследуемых антибиотиков в отношении *H. influenzae*

Антибиотик	n	R, %	I, %	S, %	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК
Ампициллин	300	0,9	1,2	97,9	0,19	0,38	0,016–128
Амоксициллин/клавуланат	300	0,6	0	99,4	0,5	1	0,016–8
Цефаклор	300	0,6	0	99,4	1	3	0,25–32
Эритромицин	300	–	–	–	4	8	1–16
Кларитромицин	300	0	18,7	81,3	6	12	1–24
Рокситромицин	300	–	–	–	16	32	4–128
Ко-тримоксазол	300	20,3	0,6	79,1	0,125	32	0,016–32

Таблица 2. Распределение популяции *H. influenzae* по значениям МПК исследованных антибиотиков, %

Антибиотик	0,016	0,032	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	16	24	32	48	64	128
Ампициллин	0,5	0,5	0,5	3	8	22	3	5	26	25	11	1	2	2	1	0,5	0,5	1							0,5
Амоксициллин/клавуланат	0,5	0,5	0,5	3	8	22	3	5	26	29	13	4	3	2	1	1	0,5	1							0,5
Цефаклор								1	2	6	12	34	25	7	5	3	4	4				1			
Эритромицин												1	3	10	20	37	17	9	2	1					
Кларитромицин												2	10	23	23	13	4	2							
Рокситромицин												2	6	16	21	24	15	11	2,5	2					0,5
Ко-тримоксазол	0,5	1	7	14	19	20	10	5	2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5							19,5

следований в других странах.

Во Франции при исследовании здоровых детей, посещавших организованные коллективы, частота выделения *H. influenzae* составила 43% [6], в то время как в нашей работе – 44%. По другим данным, частота назофарингеального носительства гемофильной палочки у детей в возрасте от 3 до 12 лет была ниже и составила в Швейцарии 39,1% [7], в Пакистане – 28,6% [8], Коста-Рике 27,9% [9].

Поскольку *H. influenzae*, колонизирующие носоглотку, могут в дальнейшем вызывать инфекции верхних дыхательных путей [10, 11, 12], исследование чувствительности к антибиотикам назофарингеальных штаммов имеет большое практическое значение, так как может служить ориентиром при выборе антибиотиков для эмпирической антибактериальной терапии [13].

Из результатов исследования можно сделать вывод, что устойчивость *H. influenzae* к ампициллину не является терапевтической проблемой у детей в Москве, Смоленске и Ярцево Смоленской области. Так, уровень резистентности штаммов к ампициллину составил 2,1%, что значительно ниже показателей, по-

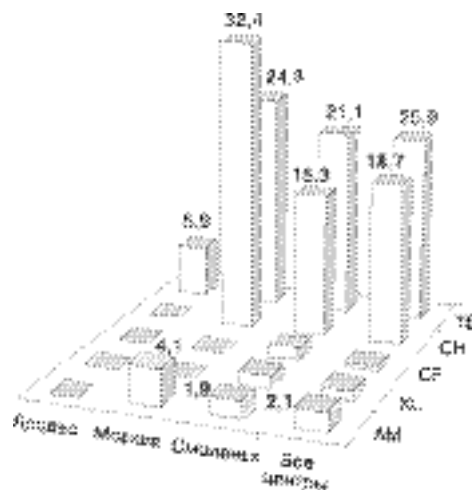


Рис. 2. Частота резистентности (I + R) *H. influenzae* к антибиотикам, %

лученных в многоцентровом исследовании Alexander Project, где резистентность к ампициллину у клинических штаммов *H. influenzae* варьировала от 20,6 до 24,3% [15].

Основной механизм устойчивости *H. influenzae* к аминопеницилинам – продукция плазмидных TEM-1  $\beta$ -лактамаз, которые составляют более 90% от числа всех  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов [16]. Помимо плазмидной резистентности у около 8% штаммов резистентность к  $\beta$ -лактамам обусловлена синтезом хромосомной  $\beta$ -лактамазы ROB-1 [16].

Однако резистентность гемофильной палочки к  $\beta$ -лактамам может быть обусловлена не только продукцией  $\beta$ -лактамаз. В последнее время стали появляться данные о штаммах *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину и амоксициллину и не продуцирующих  $\beta$ -лактамазы [17]. Такие микроорганизмы получили название BLNAR ( *$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistance*). Их устойчивость связана с изменением пенициллинсвязывающих белков или снижением проницаемости наружной клеточной мембраны, в результате чего они становятся резистентными к ингибиторозащищенным пенициллинам и к отдельным цефалоспорином [18].

В 1995 г. появилось первое сообщение о штаммах *H. influenzae*, продуцировавших  $\beta$ -лактамазы, отличающихся резистентностью к амоксициллину/клавуланату и поэтому обозначенных как VLPACR ( *$\beta$ -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanate-resistant*) [19].

Возможные объяснения этого феномена – гиперпродукция  $\beta$ -лактамаз TEM-1 и ROB-1, продукция измененных  $\beta$ -лактамаз, устойчивых к действию клавулановой кислоты, а также нового типа

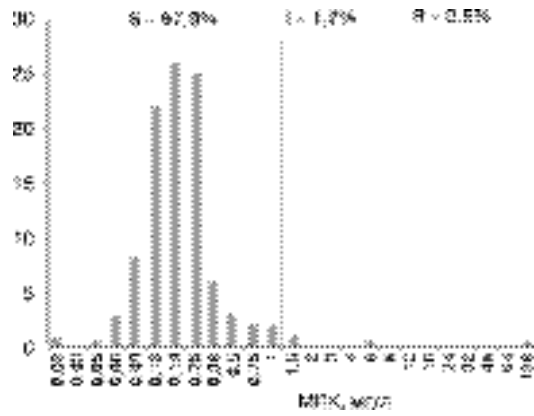


Рис. 3. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК ампициллина, %

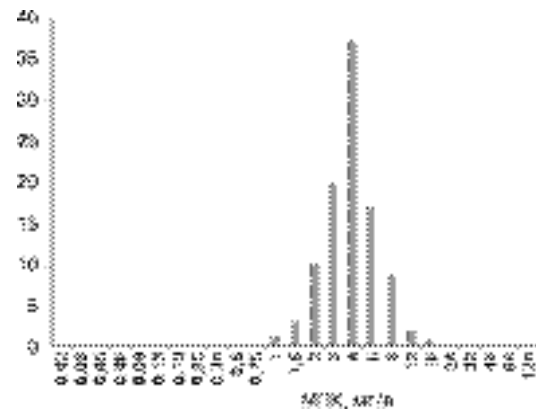


Рис. 6. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК эритромицина, %

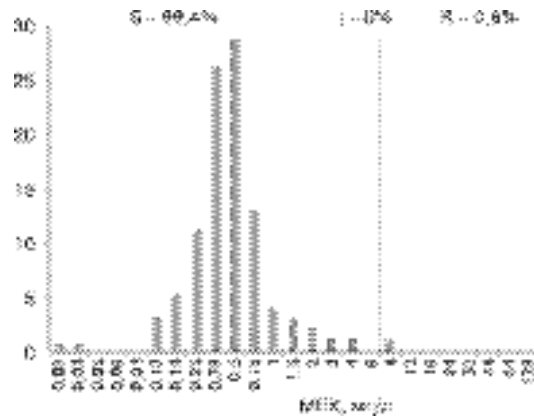


Рис. 4. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК амоксициллина/клавуланата, %

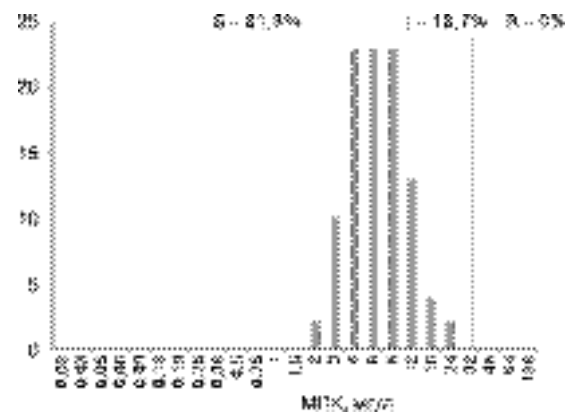


Рис. 7. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК кларитромицина, %

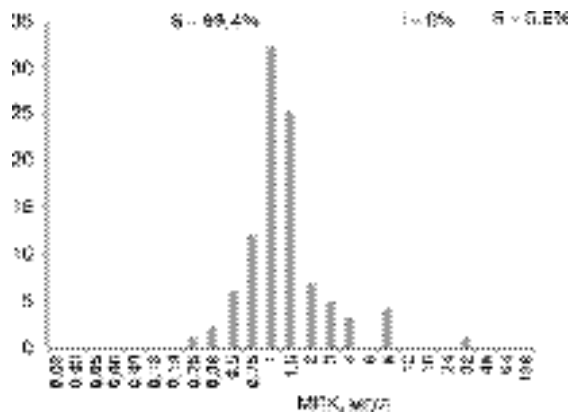


Рис. 5. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК цефаклора, %

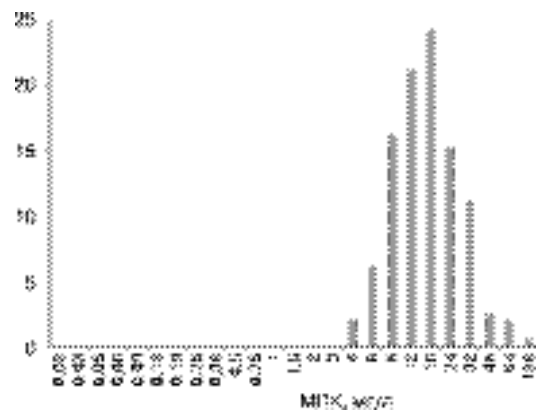


Рис. 8. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК рокситромицина, %



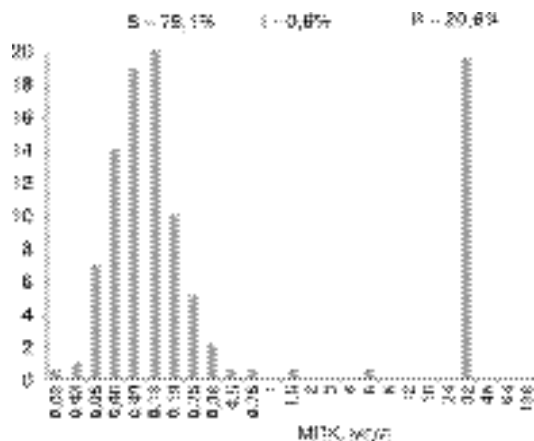


Рис. 9. Распределение исследованных штаммов *H. influenzae* по МПК ко-тримоксазола, %

$\beta$ -лактамаз, которые эффективно не подавляются клавуланатом, выработка измененных пенициллинсвязывающих белков в дополнение к продукции типичных  $\beta$ -лактамаз TEM-1 и ROB-1 [28]. Имеются лишь единичные сообщения о выделении VLPACR гемофильных палочек [19].

В данном исследовании только у 1 (0,3%) штамма *H. influenzae* была выявлена продукция  $\beta$ -лактамаз, что значительно ниже, чем в исследованиях, проведенных в Швейцарии – 8,6% [7] и во Франции – 41,6% [20]. Следует отметить, что даже в пределах одной страны в различных регионах эта частота может существенно отличаться. Так, например, во Франции в различных регионах продукция  $\beta$ -лактамаз у штаммов *H. influenzae* варьировала от 0 до 84,1% [20].

Два штамма *H. influenzae*, характеризовавшиеся устойчивостью к ампициллину, амоксициллину/клавуланату и цефаклору, вероятно, являлись представителями категории BLNAR. По литературным данным, среди назофарингеальных изолятов *H. influenzae* такие штаммы не выделялись. Однако, по данным Alexander Project, среди клинических штаммов гемофильной палочки BLNAR составили в 1994–1996 гг. в Испании от 1 до 2%, а в Англии – 0,5–0%, во Франции в 1994–1995 гг. – 0,5–0,6% [15].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гемофильные палочки, устойчивые к ампициллину как в результате продукции  $\beta$ -лактамаз, так и вследствие действия других механизмов, в исследованной популяции не распространены, и аминокенициллины сохраняет высокую активность *in vitro* в отношении штаммов *H. influenzae*, выделяемых у носителей. Однако популяции микроорганизмов могут быть неоднородными в разных регионах, что

подтвердилось при проведении данного исследования в 3 центрах, поэтому существует необходимость получения региональных эпидемиологических данных об антибиотикорезистентности.

Выявление  $\beta$ -лактамазапродуцирующих штаммов и появление BLNAR среди *H. influenzae* требует повышенного внимания к использованию ампициллина в клинической практике, поскольку под влиянием его нерационального применения количество подобных штаммов может возрасти, как это отмечается в других странах [17, 22].

К амоксицилину/клавуланату и цефаклору выявлена одинаковая чувствительность – 99,4%. По данным, полученным при исследовании назофарингеальных изолятов *H. influenzae* в США, чувствительность к амоксицилину/клавуланату составила 94,4%, к цефаклору – 83,3% [13]. По данным Alexander Project за 1992–1996 гг., чувствительность исследованных клинических штаммов гемофильной палочки к амоксицилину/клавуланату варьировала в пределах 99,8–100%, а к цефаклору – 83,5–93,3% [15].

При исследовании чувствительности *H. influenzae* основное внимание уделяют  $\beta$ -лактамам антибиотикам, активность же макролидных антибиотиков определяют реже. Это связано с определенными трудностями при определении чувствительности *H. influenzae* к макролидам.

Эритромицин обладает ограниченной активностью в отношении *H. influenzae*, причем результаты, получаемые *in vitro*, значительно зависят от условий исследования [23]. Этим, а также низкой клинической эффективностью эритромицина при лечении инфекций, вызванных чувствительными *in vitro* к эритромицину штаммами *H. influenzae*, отчасти объясняется отсутствие в NCCLS критериев интерпретации результатов определения чувствительности к эритромицину.

Инкубация в атмосфере CO<sub>2</sub> снижает активность макролидов *in vitro*. Уменьшение pH среды приводит к ионизации макролидов и снижению их активности [24]. Это влияет на интерпретацию результатов тестирования: чувствительные штаммы могут быть отнесены к категории умеренно резистентных или резистентных.

В отношении *H. influenzae* особый интерес среди макролидов представляет кларитромицин, при метаболизме которого *in vivo* образуется активный метаболит 14-гидроксикларитромицин, который в 2–4 раза превосходит исходный субстрат по активности в отношении гемофильной палочки [25, 26]. Однако в лабораторной практике обычно исследуется чувствительность только к эритромицину, что также затрудняет получение достоверной информа-

ции о возможной клинической эффективности кларитромицина.

Наряду с образованием высокоактивного метаболита кларитромицин обладает способностью накапливаться в очаге инфекции, создавая концентрацию, превышающую МПК [27, 28]. Результаты клинических исследований демонстрируют высокую клиническую эффективность кларитромицина при лечении синуситов, обострений хронического бронхита и внебольничных пневмоний, вызванных *H. influenzae* [29, 30].

Кларитромицин одинаково эффективен в отношении  $\beta$ -лактамазоположительных и  $\beta$ -лактамазоотрицательных штаммов. В настоящем исследовании чувствительными к кларитромицину были 81,3% гемофильных палочек, что выше, чем, например, в США [26].

Резистентных к кларитромицину штаммов мы не выявили. Подобная картина наблюдалась при исследовании *H. influenzae*, выделенных из назофарингеальных мазков здоровых детей в Швейцарии [31].

При исследовании чувствительности гемофильной палочки к рокситромицину получены достаточно высокие значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> (табл. 3). Однако концентрация рокситромицина в тканях, секрете слизистой оболочки органов дыхания и фагоцитах оказались в 2–10 раз выше, чем в сыворотке крови [32]. Кроме того, клинические испытания рокситромицина показали его высокую эффективность при лечении инфекций, вызванных *H. influenzae* [33].

Таким образом, для получения достоверной клинической эффективности макролидов чувствительность к ним *in vitro* необходимо рассматривать в комплексе с фармакокинетическими, фармакодинамическими показателями и результатами клинических исследований.

Нами выявлена высокая частота резистентности гемофильной палочки к ко-тримоксазолу (20,9%), что, вероятно, обусловлено частым его назначением в амбулаторной практике. При этом данные по Смоленску и Москве (20,3 и 23% соответственно) значительно не отличаются от американских данных (20,2%) [13].

Однако, по некоторым данным, отмечается менее высокий уровень резистентности к ко-тримоксазолу. Так, в Центрально-Африканской Республике резистентность к ко-тримоксазолу составила 12,3% [14]. При исследовании клинических штаммов *H. influenzae*, по данным Alexander Project, резистентность к ко-тримоксазолу в 1996–1997 гг. в разных странах колебалась от 1,4 до 50% [15].

## Выводы

$\beta$ -Лактамные антибиотики – ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и цефаклор – сохраняют высокую активность в отношении *H. influenzae*. Из макролидных антибиотиков относительно высокой активностью *in vitro* против гемофильной палочки обладает кларитромицин. В то же время требует пристального внимания высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу, хотя активность этого антибиотика в различных регионах отличается.

Следует отметить более благоприятную ситуацию по чувствительности назофарингеальных изолятов *H. influenzae* в Ярцево Смоленской области: более низкие, чем в Смоленске и Москве, значения МПК и уровни резистентности, отсутствие  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов.

Результаты исследования показывают, что технически простая процедура сбора назофарингеальных мазков позволяет определять уровень носительства *H. influenzae* у населения и чувствительность выделенных штаммов к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам.

Исследования колонизирующих штаммов дают представление об уровне резистентности в популяции данного вида микроорганизма в регионе и возможность проводить рациональную эмпирическую терапию.

Получаемые в подобных исследованиях данные не являются стабильными. Они могут изменяться в зависимости от частоты использования антибактериальных препаратов и варьировать в зависимости от изучаемого региона. Поэтому подобные работы, как и исследование клинических штаммов, необходимо продолжать и в других регионах России.

## Литература

1. Felmingam D. Antibiotic resistance: Do we need new therapeutic approaches? *Chest* 1995; 108:70-8.
2. Катосова Л. К., Волков И.К., Иобидзе М.В., Клокина Л.П., Сидорина Т.М. Особенности микробной флоры

- ры бронхиального секрета детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и муковисцидозом и их антибактериальная терапия. *Вопр охр мат дет* 1987; 8:9-14.
3. Faustova M, Reztsova Y., Solodub T., Moshkevitch I., Vishniakova L. Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae*

- and *Haemophilus influenzae* strains isolated from respiratory patients. Clin Microb Infect 1999; 5:274.
4. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний. Рос педиатр журн 1998; 2:61-5.
  5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NSSLs Document M100-S11 2001; 21:98-9.
  6. Leroy J., Dupont M., Mermat F., Amsallen D., Jaeger F., Henon T., et al. *Streptococcus pneumoniae* (SP) and *Haemophilus influenzae* (HI) nasopharyngeal (NP) carriage in day-care centers in Eastern France. Proceedings of the 37th ICAAC; 1997 Sept 28–Oct 1; Toronto, Ontario, Canada; 1997.
  7. Liassine N., Gervais A., Hegi R., Strautman G., Suter S., Auckenthaler R. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:217-20.
  8. Mastro T., Nomani N., Ishad Z., Ghafoor A., Fshaukat N., Esko E., et al. Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:824-30.
  9. Vites M., Garcia M, Saenz P., Mora M., Mata L., Saharwal H., et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:852-8.
  10. Harabuchi Y., Faden H., Yamanaka N., Duffy L., Wolf J., Krystofik D., et al. Nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. J Infect Dis 1994; 170:862-6.
  11. Homoe P., Prag J., Farholt S., Henrichsen J., Horusleth A., Kilian M., Jensen J. High rate of nasopharyngeal carriage of potential pathogens among children in Greenland: results of a clinical survey of middle-ear disease. Clin Infect Dis 1996; 23:1081-90.
  12. Faden H., Duffy L., Wasielewski R., Wolf J., Krystofik D., Tung Y., et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. J Infect Dis 1997; 175:1440-5.
  13. Faden H., Doern G., Wolf J., Blocker M. Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy implications for the management of otitis media. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:609-12.
  14. Antibiotic resistance among nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* – Bangui, 1995. MMWR 1997; 46:62-4.
  15. Felmingham D., Gruneberg R. N., the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. JAC 2000; 45:191-203.
  16. Groot R., Dzolic-Danilovic G., Kligeren B., Goessens W., Neyens H. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. Eur J Pediatr 1991; 150:534-46.
  17. Jones R., Jacobs M., Washington J., Pfaller M. A 1994–95 survey of *Haemophilus influenzae* susceptibility to ten orally administered agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 27:75-83.
  18. Burry A., Fuchs P., Pfaller M. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase-producing and nonproducing ampicillin-resistance strains of *Haemophilus influenzae* to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefotaxime and amoxicillin-clavulanic acid. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:14-8.
  19. Ishiwada N., Kuruki H., Ishikawa N., Sugimoto K., Koori Y., Suguda Y., et al. Characteristics of  $\beta$ -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanate-resistant strains of *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients. J Infect Chemother 1998; 4:112-5.
  20. Talon D., Estavoyer J., Dupont M., Leroy J. Phenotypic and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the nasopharyngeal specimens of children in day-care centers in eastern France. Proceedings of the 38th ICAAC; 1998 Sept 24–27; San Diego, California; 1998.
  21. Bajanca-Lavado M., Casin I., Vaz Pato M., the Multi-centre Study group. Antimicrobial resistance and epidemiological study of *Haemophilus influenzae* strains isolated in Portugal. J Antimicrob Chemother 1996; 38:615-25.
  22. Belongia E., Sullivan B., Reed K., Chyou P., Vierkant R., Schwartz B. Risk factors for penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* and  $\beta$ -lactamase-producing *Haemophilus influenzae* carriage in children attending day-care. Proceedings of the 38th ICAAC; Sept 24–27; San-Diego, California; 1998.
  23. Crokaert F., Aoun M., Duchateau V., Goossens H., Grenier P., Vandermies A., Klustersky J. Are macrolide active against *Haemophilus influenzae*? Are *in vitro* tests reliable? Proceedings of the 35th ICAAC, Sept 17–50 1995; San Francisco, California; 1995.
  24. Hardy D., Hensey D., Beyer J., et al. Comparative *in vitro* activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:1710-9.
  25. Barry A. Antibacterial activity of clarithromycin, 14-hydroxy clarithromycin and five other oral agents against respiratory pathogens from outpatients within the United States. Proceedings of the Second International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
  26. Chin N., Della-Latta P., Whittier S., Neu H. *In vitro* activity of clarithromycin and 14-hydroxy clarithromycin versus *H. influenzae* and Group B *Streptococcus* in the New York Area. Proceedings of the Second International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
  27. Gustavasan I., Crafft J. Pharmacokinetic profile of clarithromycin suspension for children: an overview. Proceedings of the Second International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
  28. Scaglione F., Demartini G., Fraschini F. Distribution of clarithromycin in intracellular and extravascular sites of infection: an overview. Proceedings of the Second

- 
- International Conference on the macrolides, azalides, and streptogramins, Jan 19–22 1994; Venice, Italy; 1994.
29. Moola S., Hagberg L., Churchyard A., Sedani S., Stanley H., the Raxar Study group. Comparison of grepafloxacin with clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Proceedings of the 38th ICAAC; Sept 24–27; San-Diego, California; 1998.
  30. Chodosh S., Schreurs A., Siami G., Barkman H., Anseto A., Shan M., et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clin Infect Dis 1998; 27:730-8.
  31. Gervaix A., Liassine N., Hegi R., Auckenthaler R., Suter S. Oropharyngeal carriage and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens in healthy children. Proceedings of the 35th ICAAC, Sept 17–50 1995; San Francisco, California; 1995.
  32. Young R., Gonzalez J., Sorokin E. Roxithromycin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1989; 37:8-41.
  33. Cooper B., Mullins P., Jones M., Lang S. Clinical efficacy of roxithromycin in the treatment of adults with upper and lower respiratory tract infection due to *Haemophilus influenzae*. Drug Invest 1994; 7:299-314.

УДК 615.281.035:616.9-022.363

## Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций

Т.Я. Пхакадзе

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

Медицинское оборудование, инструменты и руки медицинского персонала являются одними из важнейших факторов распространения внутрибольничных инфекций. В связи с этим дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация являются основными компонентами любой программы контроля инфекций в стационаре. В клинической практике используется широкий спектр дезинфицирующих средств, однако в отечественной литературе часто приводятся устаревшие рекомендации по применению

дезинфектантов и антисептиков. В статье рассмотрены основные вопросы терминологии, относящейся к процессу обеззараживания, дана краткая характеристика основных групп дезинфектантов, предложены принципиальные подходы к выбору оптимальных средств с учетом характера обеззараживаемого объекта.

**Ключевые слова:** внутрибольничные инфекции, инфекционный контроль, дезинфекция, стерилизация.

## Antiseptics and Disinfectants in the Prophylaxis of Nosocomial Infections

T.Ya. Pkhakadze

Central Institute of Traumatology and Orthopedy named under N.N. Priorov, Moscow, Russia

Medical equipments, instruments and hands of medical personnel serve as one of the most important vehicles for the transmission of nosocomial infections, and as a result of this, disinfection and sterilization are considered as a main part of any infection control program. Wide range of different disinfectants is currently available, but outdated recommendations for its use are often published in

domestically produced literature. In the article the main questions of terminology are discussed; the most commonly used groups of disinfectants and antiseptics are described; the approaches for disinfectants selection depending on the type of the disinfecting surface are advised.

**Key words:** nosocomial infections, infection control, disinfection, sterilization.

Контактный адрес:

Тамара Яковлевна Пхакадзе  
125299, Москва, ул. Приорова, 10  
ГУН ЦИТО, лаборатория микробиологии  
Тел.: (095) 153-40-01  
Факс: (095) 154-31-39



## Введение

Решение проблемы внутрибольничных инфекционных осложнений значительно зависит от эффективных мер контроля и профилактики, среди которых важное место занимает использование современных средств асептики и антисептики.

Микроорганизмы, циркулирующие в стационаре и присутствующие на различных объектах окружающей среды, могут взаимодействовать с организмом пациента двояко. При соответствующих условиях они либо являются непосредственной причиной инфекционного осложнения, вызывая так называемую экзогенную инфекцию, либо госпитальные штаммы вытесняют собственную микрофлору пациента с нарушенной колонизационной резистентностью (в основном за счет антибиотикотерапии), входя в состав его аутомикрофлоры, и становятся причиной эндогенной инфекции.

Инфицирование пациента внутрибольничными штаммами микроорганизмов или колонизация ими могут быть предупреждены благодаря использованию современных стерилизующих, дезинфицирующих и антисептических средств путем дезинфекции и стерилизации. Проведение этих мероприятий не только важно с медицинской точки зрения, но и экономически оправданно [1, 2, 3].

С точки зрения эффективности профилактики внутрибольничных инфекций наиболее целесообразно использование одноразовых инструментов, перчаток, катетеров, оборудования, простерилизованных заводским способом. Однако это далеко не всегда возможно.

## Терминология

Обеззараживание изделий медицинского назначения многократного использования складывается из следующих этапов: дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация.

Под предстерилизационной очисткой понимают механическое удаление инородного, в первую очередь органического материала с обеззараживаемой поверхности.

Дезинфекция – это физический или химический процесс, в результате которого уничтожаются фактически все микроорганизмы, кроме спор бактерий.

Под процессом стерилизации подразумевают полное уничтожение всех микроорганизмов, включая споры бактерий. Степень резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам приведена на рисунке.

С некоторой долей условности дезинфицирующие средства можно разделить на дезинфектанты высокого, среднего и низкого уровней (табл. 1) [5].



Сравнительная резистентность микроорганизмов к дезинфекции [4]

Более 30 лет назад E. Spaulding предложил схему классификации медицинского оборудования, подлежащего дезинфекции или стерилизации [6]. Она оказалась настолько рациональной, что используется, совершенствуясь, до сих пор. E. Spaulding предложил подразделить медицинское оборудование на три категории по степени возможного заражения предметов при их использовании, считая, что при этом станет более ясным характер требующихся методов обеззараживания. Эти категории оборудования обозначены как «критические», «полукритические» и «некритические» (табл. 2).

«Критическим» были отнесены все предметы, контактирующие с кровью, стерильными полостями и тканями. Следовательно, сами по себе они должны быть стерильными и не содержать микроорганизмов. К ним относятся инструменты, катетеры, имплантаты, жидкости для инъекций и вливаний, шовный и перевязочный материал и т. д.

«Полукритические» – это те предметы, которые контактируют со слизистыми оболочками, например оборудование для наркоза и ингаляций, эндоскопы, термометры и т. д. Поскольку неповрежденные слизистые оболочки, как правило, устойчивы к заражению спорами бактерий, то дезинфекция высокого уровня, позволяющая добиться уничтожения всех микроорганизмов, за исключением спор бактерий, в большинстве случаев обеспечивает достаточный уровень безопасности.

«Некритические» – это те предметы, которые

Таблица 1. **Уровень активности дезинфектантов в зависимости от эффекта в отношении различных микроорганизмов [5]**

Уровень активности	Цидный эффект					
	Бактерии			Грибы <sup>1</sup>	Вирусы	
	Споры	Микобактерии	Вегетативные формы		Безоболочечные	Оболочечные
Высокий	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+	+
Средний	- <sup>3</sup>	+	+	+	± <sup>4</sup>	+
Низкий	-	-	+	±	±	+

<sup>1</sup> Включая большинство спор.

<sup>2</sup> При длительной экспозиции и высокой концентрации дезинфектанта и незначительном количестве спор.

<sup>3</sup> Некоторые дезинфектанты со средней активностью, например гипохлориты, могут обладать некоторой спороцидной активностью, в то время как большинство, например спирты и фенолы, в отношении спор не активны.

<sup>4</sup> Отдельные дезинфектанты со средней активностью проявляют некоторую активность в высокой концентрации и при длительной экспозиции.

Таблица 2. **Классификация медицинского оборудования и инструментов в зависимости от возможности заражения микроорганизмами**

Категория	Определение	Примеры	Риск инфицирования
«Критические»	Инструменты и оборудование, непосредственно контактирующие со стерильными в норме тканями, полостями или кровеносным руслом	Хирургический инструментарий	Высокий
«Полукритические»	Инструменты и оборудование, контактирующие с неповрежденными слизистыми оболочками	Гибкие эндоскопы	Высокий – средний
«Некритические»	Инструменты и оборудование, контактирующие с интактным кожным покровом	Электроды аппаратов ЭКГ, манжеты тонометров	Низкий

контактируют только с интактной кожей, например стетоскопы, электроды аппаратов ЭКГ, манжеты тонометров и т. д. Поскольку неповрежденный кожный покров сам является эффективным противомикробным барьером, «некритические» предметы могут быть подвергнуты дезинфекции с уничтожением только вегетативных форм бактерий. К категории «некритических» предметов также относят пол, поверхности стен, медицинского оборудования [7].

Эта схема, являясь в принципе очень полезной, не позволяет, однако, автоматически решить все вопросы, связанные с выбором метода дезинфекции или стерилизации современного, сложного по устройству и материалам, оборудования. Часто их следует решать индивидуально.

Выбор того или иного метода стерилизации и дезинфекции конкретных изделий зависит от особенностей обрабатываемого изделия и самого метода, его достоинств и недостатков. Причем инструкции, как правило, не конкретизируют, о каких видах медицинского оборудования идет речь.

Решение о выборе методов обеззараживания конкретных объектов становится прерогативой

клиницистов. Однако непосредственно в клиниках нашей страны практически повсеместно нет специалистов, занимающихся вопросами использования антисептических, дезинфицирующих и стерилизующих средств.

### **Выбор дезинфектанта. Краткая характеристика наиболее часто используемых дезинфицирующих средств**

Используя многолетний опыт работы в данном направлении, мы предложили принципиальные основы выбора наиболее эффективных антисептиков и дезинфектантов, которые определяют вид обеззараживаемого объекта и совокупность характеристик препарата.

Основными группами объектов, подлежащих обеззараживанию в стационаре, являются:

- 1) инструменты и оборудование;
- 2) поверхности помещений и предметов;
- 3) кожный покров больного (инъекционное и операционное поля) и руки медицинского персонала.

Характеристики, на основе которых выбирают эффективное дезинфицирующее средство, включа-

ют в себя прежде всего спектр антимикробной активности с учетом действия не только на бактерии и грибы, а также вирулицидный эффект в отношении вирусов гепатита и иммунодефицита человека [8].

Важно, чтобы экспозиция воздействия препарата была кратчайшей. Современное дезинфицирующее средство не должно вызывать коррозии металлов и повреждать другие материалы, входящие в состав медицинского оборудования, сохранять активность в присутствии органических веществ (крови, слизи, мочи и т. д.), не оказывать токсического и алергизирующего воздействия на медицинский персонал.

Стоимость таких средств, а в некоторых случаях и стоимость оборудования для их применения также является важной характеристикой. Эффективность применения дезинфектантов обусловлена, кроме того, простотой применения, хорошей растворимостью в воде, длительностью срока хранения, экологической безопасностью.

Вопросами поиска и разработки антисептических и дезинфицирующих препаратов занимаются во всем мире. Это объясняется тем, что, в о - п е р - в ы х, ни одно средство не является идеальным, в о - в т о р ы х, постоянно возрастают запросы здравоохранения, в - т р е т ь и х, меняются условия производства и сырьевые возможности и, в - ч е т в е р т ы х, повышается внимание к экологической безопасности.

Требования, предъявляемые к препаратам, резко ограничивают круг химических соединений, которые могут быть использованы в качестве действующего начала дезинфектантов [9]. Наиболее широко применяют следующие группы.

**Альдегиды** – *глутаральдегид, янтарный альдегид, формальдегид* и другие являются веществами с выраженными антимикробными свойствами, включающими активность в отношении всех видов микроорганизмов за счет алкилирования амино- и сульфгидрильных групп протеинов и подавления синтеза последних. Поэтому, несмотря на их токсичность, выраженное раздражающее действие и резкий запах, альдегиды по-прежнему широко используются в клинической практике [10].

Антимикробная активность формальдегида несколько ниже таковой глутаральдегида. Кроме того, считается, что пары формальдегида могут вызывать канцерогенный эффект [5]. Комбинация формальдегида с 70% этиловым или изопропиловым спиртом является дезинфектантом высокого уровня. Водный раствор формальдегида обладает свойствами дезинфектанта среднего уровня [7].

**Кислородсодержащие препараты**, в частности *перекись водорода*, являются сильными окислите-

лями, основой действия которых является образование свободных радикалов, повреждающих липиды клеточной мембраны, ДНК и другие важные компоненты микробной клетки.

Несмотря на продукцию многими микроорганизмами каталазы, которая защищает клетки от воздействия перекиси водорода путем разложения ее на воду и кислород, используемые при дезинфекции концентрации  $H_2O_2$  позволяют в большинстве случаев преодолеть данный механизм резистентности [11]. Однако в высоких ее концентрациях на фоне таких положительных качеств, как широкий спектр активности, включающий споры бактерий, способность растворять кровь и многие другие биологические вещества, отсутствие запаха, быстрое разложение во внешней среде на нетоксичные продукты, выражены отрицательные качества – высокая тканевая токсичность (II класс) с выраженным местнораздражающим и резорбтивным действием. Перекись водорода вызывает коррозию некоторых металлов и обесцвечивает ткани [8].

**Хлорактивные соединения** (*хлорная известь, хлорамин*) – традиционные средства дезинфекции. Механизм уничтожения микроорганизмов свободным хлором окончательно не выяснен. К числу вероятных путей воздействия хлора относят подавление некоторых важнейших ферментных реакций в микробной клетке, денатурацию белков и нуклеиновых кислот [12].

Традиционные хлорсодержащие препараты обладают высокой антимикробной активностью, но имеют резкий запах, раздражающий слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей, вызывают коррозию металлов, обесцвечивают окрашенные изделия, имеют низкую стабильность при хранении, инактивируются органическими веществами и не обладают моющими свойствами [9, 12].

Современные хлорсодержащие препараты – производные циануровых кислот – как правило, имеют либо композиционный состав, либо модернизированную форму выпуска, что позволяет значительно нивелировать их отрицательные качества.

Из соединений **йода** наиболее широко для дезинфекции используют *йодофоры* – комплекс йода с носителем, например с поливинилпирролидоном или этоксилированными неионными детергентами, который представляет собой резервуар постоянно высвобождающегося молекулярного йода.

Нежелательные эффекты, такие, как окрашивание обрабатываемых поверхностей, раздражающее действие и резорбция, при использовании йодофоров выражены меньше, чем при применении раствора йода. Точный механизм противомикробной активности йода не изучен. Предполагается, что он

реагирует с аминокислотами и жирными кислотами, разрушая клеточные структуры и ферменты.

Препараты йода имеют выраженное антибактериальное, противовирусное и антигрибковое действие, но не обладают достаточной активностью в отношении спор бактерий. Их применяют в основном в качестве антисептиков [9, 13]. Наиболее известны *йодопирон* и *йодонат*, в которых носителями являются поливинилпирролидон и сульфонат.

Из группы **спиртов** для дезинфекции наиболее широко применяют *этиловый* и *изопропиловый спирты*. Механизм их действия заключается в денатурации микробных белков [14].

Спирты в концентрации 60–90% активны в отношении вегетативных форм бактерий и грибов, микобактерий и оболочечных вирусов. Однако они не обладают мощными свойствами, фиксируют органические загрязнения и могут повреждать изделия из пластмасс и резины.

В последние десятилетия большое распространение получили дезинфицирующие средства из группы **поверхностно-активных веществ (ПАВ)**, которые разделяют на *катионные, анионные, амфолитные* и *неионогенные*. Из них в качестве самостоятельных дезинфектантов используют только катионные и амфолитные ПАВ.

Катионные ПАВ – это прежде всего *четвертичные аммониевые соединения (ЧАС)*. Противомикробное действие ЧАС обусловлено разрушением клеточных мембран, денатурацией белков и инактивацией ферментов [15]. Обладая такими положительными особенностями, как отсутствие запаха, коррозионного действия и наличие моющих свойств, ЧАС, однако, активны лишь в отношении вегетативных форм бактерий, грибов и оболочечных вирусов. Часто они вызывают дерматиты [16].

Перспективно использование ЧАС в составе композиционных препаратов.

В течение нескольких десятилетий в медицине широко применяют *хлоргексидина биглюконат* – соединение, являющееся катионным *бигуанидом*. Цидные концентрации препарата приводят к разрушению клеточной мембраны и в конечном итоге – к коагуляции содержимого микробной клетки.

Антимикробный спектр хлоргексидина включает вегетативные формы бактерий, многие грибы и оболочечные вирусы. Кроме быстрой гибели микроорганизмов, хлоргексидин обеспечивает длительную персистирующую антимикробную активность, препятствующую размножению микроорганизмов как минимум в течение 6 ч после применения препарата.

Однако хлоргексидин не активен в отношении спор бактерий и грибов, безоболочечных вирусов.

На микобактерии действует только бактериостатически. Его антимикробная активность не снижается в присутствии крови и других органических субстанций. В то же время анионы как неорганические, так и органические, например различные мыла, несовместимы с хлоргексидином [17].

**Фенолсодержащие** препараты применяются относительно ограниченно. Они обладают высокой активностью против вегетативных форм бактерий и грибов, микобактерий и оболочечных вирусов, умеренной активностью в отношении некоторых безоболочечных вирусов. Споры бактерий резистентны. Но такие недостатки фенолсодержащих препаратов, как неприятный едкий запах, раздражающее и сенсибилизирующее действие некоторых из них, канцерогенное действие в качестве отдаленного последствия, снижают их ценность [8].

В отечественной медицине расширяется выбор выпускаемых дезинфицирующих средств. Однако специалисты соответствующего профиля до сих пор приводят в литературе сведения о методах применения дезинфектантов и антисептиков, которые устарели. Например, техническим анахронизмом является использование для обеззараживания рук тампона, смоченного дезинфицирующим средством, а не дозирующего устройства, позволяющего исключить контаминацию емкости и самого раствора [18].

Вопросы унификации тестирования дезинфектантов и антисептиков привлекают внимание специалистов различных стран. В конечном итоге все используемые способы определения активности дезинфектантов можно подразделить на *три* группы [19, 20, 21]:

- 1) тесты *in vitro*;
- 2) практические тесты – определение эффективности при дезинфекции специально контаминированных поверхностей предметов, инструментов, кожи рук;
- 3) тесты при клиническом применении дезинфектантов.

Самостоятельный вопрос – выбор кожных антисептиков, в частности для обеззараживания рук перед операцией (хирургическая обработка) или в процессе другой работы (гигиеническая обработка) [22–26].

Совокупный анализ характеристик, обеспечивающих эффективность, безопасность и рентабельность применения современных дезинфицирующих средств, на основании результатов собственных исследований в лабораторных и клинических условиях антимикробных, токсикологических и экологических свойств препаратов 8 групп химических соединений позволил конкретизировать критерии их оценки и предложить принципиальные подходы к

Таблица 3. Критерии оценки дезинфицирующих средств для обеззараживания медицинского оборудования

Группа препаратов	Антимикробная активность			Низкая токсичность	Наличие мощного действия	Отсутствие фиксирующих свойств	Не вызывают коррозию	Стабильность при хранении	Возможность многократного использования	Хорошая растворимость	Отсутствие неприятного запаха
	Бактерии	Грибы	Вирусы								
Хлорсодержащие	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Кислородсодержащие	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
Альдегиды	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-
Альдегидсодержащие	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+
Композиционные безальдегидные	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 4. Критерии оценки дезинфицирующих средств для обеззараживания кожи рук

Группа препаратов	Антимикробная активность			Низкая токсичность	Смягчающие кожу компоненты	Готовый раствор	Стабильность при хранении
	Бактерии	Грибы	Вирусы				
С 4 (перекись водорода + муравьиная кислота)	+	+	+	+	-	-	-
Иодофоры	+	+	+	+	+	-	-
Спиртсодержащие композиционные	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 5. Критерии оценки дезинфицирующих средств для обеззараживания поверхностей

Группа препаратов	Антимикробная активность			Низкая токсичность	Наличие мощного действия	Отсутствие повреждающего действия	Стабильность при хранении	Хорошая растворимость	Отсутствие неприятного запаха
	Бактерии	Грибы	Вирусы						
Хлорсодержащие	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Кислородсодержащие	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Кислородсодержащие композиционные	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+
Альдегидсодержащие	+	+	+	-	+	+	+	+	+/-
ЧАС	+ <sup>1</sup>	-	+/-	+	+	+	+	+	+
ЧАС + спирты	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бигуаниды, водный раствор	+	- <sup>2</sup>	+/-	+	+	+	+	+	+
Бигуаниды, спиртовой раствор	+	+	+	+	-	+	+	+	+

<sup>1</sup> Некоторые грам(-) бактерии, например *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens*, устойчивы.<sup>2</sup> Бактериостатический эффект.



выбору оптимальных из них с учетом характера обеззараживаемого объекта (табл. 3–5) [27].

Учитывая комплексный многофакторный характер внутрибольничной инфекции, целесообразно создание специальных структур, занимающихся как теоретическими аспектами, так и практической

реализацией программы профилактики внутрибольничных инфекций, включающей объективный учет, современный уровень микробиологического контроля, обоснованную рациональную химиотерапию и меры, предупреждающие их возникновение и распространение.

## Литература

1. Becker G. A call to action. *Infection control and sterilization technology* 1995; 6:37-42.
2. Kucisec-Teres N., Tambic A. Multiple-resistant gram-negative bacteria: growing problem in clinical practice. *Proceedings of the Congress of Clinical Microbiology and Infectology*; Zagreb, Croatia; 1996. p. 68-71.
3. Philpott-Howard J., Caswell M., editors. *Hospital infections control. Policies and practical procedures*. Philadelphia: W.B. Saunders company Ltd; 1994.
4. Russel A.D., Furr J.R., Maillard J.J. Microbial susceptibility and resistance to biocides. *ASM News* 1997; 63:481-7.
5. Favero N.S., Bond W.W. Sterilization, disinfection, and antisepsis in the hospital. In: Balows A., Hausier W.J., Herrmann K.L., et al. editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1991, p. 183-200.
6. Spaulding E. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Lawrence C.A., Block S.S., editors. *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia; 1968. p. 517-31.
7. Zaidi M., Wenzel R.P. Disinfection, sterilization, and control of hospital waste. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2995-3005.
8. Федорова Л.С., Арефьева Л.И., Путинцева Л.С. и др. Современные средства дезинфекции и дезинсекции. Характеристика, назначение, перспективы. *Медицина и здравоохранение. Обзорная информация*. М.; 1991; 2. с. 3-25.
9. Волков Ю.П. Перспективы развития исследований в области разработки дезинфицирующих средств. *Материалы научной конференции «Актуальные проблемы дезинфекции, стерилизации, дезинсекции и дератизации»*. М.; 1992. с. 13-4.
10. Babb J. *Methods of cleaning and disinfection*. Zentr Sterilization 1993;4:227-37.
11. Turner F.J. Hydrogen peroxide and other oxidant disinfectants. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 240-50.
12. Dychdala G.R. Chlorine and chlorine compounds. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p. 157-82.
13. Gibson K., Donald A., Hariharan H., et al. Comparison of two pre-surgical skin preparation techniques. *Can J Vet Res* 1997; 61:154-6.
14. Larson E.L. Alcohols. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 191-203.
15. Merianos J.J. Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block S.S., editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 225-55.
16. Rutala W.A. APIC guideline for selection and use of disinfectants. *Inc Am J Infect Control* 1996; 24:313-42.
17. De Riso A., Ladovski J., Dillon T., et al. Chlorhexidine gluconate 0,12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996; 109:1556-61.
18. Соколова Н.Ф., Белова В.И. Дезинфекционная техника. Профилактика внутрибольничных инфекций. *Руководство для врачей*. М.; 1993. с. 163-7.
19. Пхакадзе Т.Я. Активность антисептиков и дезинфектантов в отношении отдельных видов неферментирующих грамотрицательных бактерий. *Лаб дело* 1991; 10:58-61.
20. Афиногенова Г.Е. Чашечный метод оценки эффективности дезинфектантов и антисептиков. *Методическое пособие*. СПб; 2000.
21. Russel A., Hugo W., Ayllyffe G. Evaluation of the antibacterial and antifungal activity of disinfectants. *Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization*. Oxford: Blackwell scientific publications; 1991. p.78-81.
22. Мэй Д. Профилактика раневых инфекций посредством применения правильных методов обработки рук. *Тезисы докладов 1-го семинара по инфекционному контролю в Восточной Европе*; Москва, Россия; 1997. с. 52-6.
23. Larson E. APIC guideline committee. APIC guideline for hand washing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995; 23:251-69.
24. Babb J., Davies J., Ayllyffe G. A test procedure for evaluation of surgical hand disinfection. *J Hosp Infect* 1991; 18(Suppl 1b):41-9.
25. Ayllyffe G., Babb J., Davies J., et al. Hygienic hand disinfection tests in three laboratories. *J Hosp Infect* 1990; 16:141-9.
26. Rotter M. Hand disinfection – harmonizing evaluation procedures in Europe. *Alpe Adria Microbiol J* 1994; 2:87-101.
27. Пхакадзе Т.Я. Бактериологический мониторинг в кардиохирургии [автореф. диссертации]. М.; 1999.

УДК [616,36-002.2:578.891]-085.281.8

## Противовирусная терапия хронического гепатита В: анализ эффективности затрат

А.В. Рудакова<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>, П.Ф. Хвещук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Главное военно-медицинское управление Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Проанализированы потенциальный экономический и клинический эффекты терапии хронического гепатита В ламивудином и  $\alpha$ -интерфероном в системе здравоохранения Министерства обороны РФ с использованием компьютерного моделирования. Задачей данного анализа было получение информации, необходимой для наиболее эффективного расходования ограниченных ресурсов здравоохранения при лечении хронического гепатита В. Терапия ламивудином

представляется предпочтительной, поскольку в большей степени увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациентов с хроническим гепатитом В и снижает риск развития как компенсированного, так и декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, чем при лечении  $\alpha$ -интерфероном.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, ламивудин, интерферон, фармакоэкономика, дерево решений, марковская модель.

## Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Cost-Effectiveness Analysis

A.V. Rudakova<sup>1</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>, P.F. Chveshuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Central Agency of Military Medicine of Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia

The objective of this study was to estimate the potential economic and clinical effects of treatment of chronic hepatitis B with lamivudine and  $\alpha$ -interferon in the Russian military healthcare system based on computer-generated decision analysis model. The main outcome of this analysis was to provide the rationale for more effective use of limited healthcare resources. The analysis showed that the use of lamivudine for treatment of chronic

hepatitis B was more advantageous than  $\alpha$ -interferon in increase of the life expectancy and reduction of life-time risk of development of both compensated and non-compensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

**Key words:** chronic hepatitis B, lamivudine, interferon, cost-effectiveness, decision tree, Markov model.

Контактный адрес:

А.В. Рудакова

Центр фармацевтической информации ВМедА

Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

Тел./факс: (812) 541-86-74

Эл. почта: rudakova\_a@mail.ru

В настоящее время все большее внимание уделяется проблемам фармакоэкономического анализа в различных областях медицины. Часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда фармакоэкономические расчеты основываются на весьма ненадежных данных по клинической эффективности различных стратегий лечения, а полученные результаты навязываются в качестве аргумента при принятии решения.

В связи с этим необходимо иметь в виду, что любое фармакоэкономическое исследование невозможно без прочной базы в виде результатов рандомизированных клинических исследований, позволяющих достоверно судить о полученных результатах. В противном случае анализ чувствительности (влияние изменения параметров на конечный результат), являющийся неотъемлемым элементом фармакоэкономического анализа, покажет возможность получения практически любых результатов.

*Хронический вирусный гепатит* (ХВГ) В – серьезная проблема здравоохранения. Эта инфекция выявлена сегодня примерно у 350 млн человек, что составляет около 5% населения планеты. Ежегодно от различных клинических форм этой инфекции умирают свыше 1 млн больных [1, 2].

До последнего времени основным противовирусным препаратом, используемым в лечении ХВГ В, являлся *α-интерферон* (ИФ). Однако данный препарат весьма дорог и требует парентерального введения 3 раза в неделю в течение 3–6 мес, при этом элиминация HBeAg отмечается, по разным данным, у 20–40% пациентов [3]. Кроме того, часто от терапии приходится отказываться из-за нежелательных реакций и противопоказаний, к которым относятся декомпенсированные заболевания печени, заболевания центральной нервной системы и др.

Недавно в распоряжении клиницистов появился еще один препарат – *ламивудин* (ЛАМ). Это нуклеозидный аналог, при назначении которого в дозе 100 мг 1 раз в сутки снижается вирусная нагрузка и улучшается гистологическая картина печени. Эффективность ламивудина, оцениваемая по способности вызывать сероконверсию (потерю HBeAg и приобретение HBeAb), сравнима с таковой ИФ [5, 6], но чаще (включая пациентов без сероконверсии) отмечается менее выраженный фиброз, чем при терапии ИФ (17 vs 30%) [4]. Кроме того, при лечении ламивудином реже, чем при терапии ИФ, наблюдается развитие *цирроза печени* (ЦП): 1,8 vs 9,5% [6].

Ламивудин значительно лучше переносится, чем ИФ (профиль нежелательных явлений сравним с плацебо) [7–10] и не противопоказан пациентам с декомпенсацией функции печени и иммуносупрессией. Вследствие этого он может исполь-

зоваться у большего количества пациентов, чем ИФ.

Не до конца выясненным остается вопрос об оптимальной продолжительности терапии ламивудином. Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что у 75–90% пациентов с сероконверсией отмечается устойчивый ответ при отмене терапии после 1 года лечения [11, 12]. Увеличение продолжительности лечения ламивудином до 3 лет приводит к дальнейшему снижению вирусной нагрузки и уровня активности АлАТ, причем сероконверсия отмечается в 2-й и 3-й годы [13–15].

Одна из наиболее серьезных проблем при использовании ламивудина – селекция резистентных мутантов *вируса гепатита В* (HBV) [8, 16–20]. Мутантные штаммы HBV появляются, как правило, через 9–14 мес после начала лечения. Частота обнаружения ламивудинорезистентных мутантов HBV увеличивается с 14% в первый год до 66% на 4-й год терапии [12]. Клиническая значимость их появления до конца не выяснена. Есть основания говорить о более низкой вирулентности мутантов HBV и их сниженной способности к репликации [21].

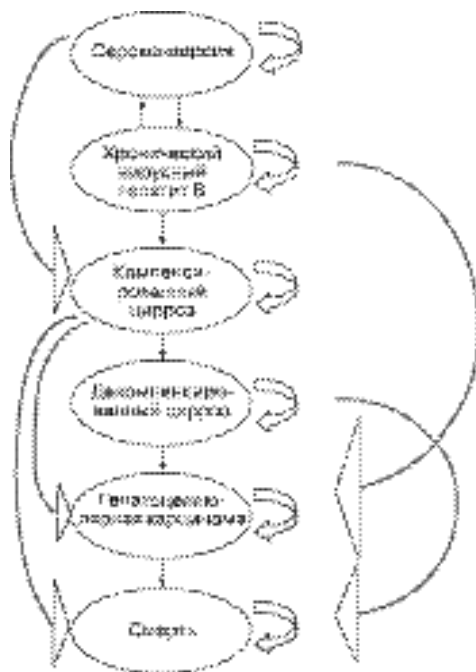
Весьма важен тот факт, что обнаружение мутантных форм HBV отнюдь не означает невозможность обеспечения сероконверсии, в связи с чем целесообразно продолжать терапию ламивудином [18, 22]. Однако решение проблемы мутантных штаммов HBV все-таки, по-видимому, является важным, поскольку возможная перекрестная резистентность с другими противовирусными агентами может снизить шанс на последующее излечение [20, 23].

Имеются данные, позволяющие судить о достаточно высокой фармакоэкономической эффективности при использовании ламивудина за рубежом [24]. Однако, поскольку особенностью фармакоэкономического анализа является абсолютная невозможность перенесения результатов, полученных в других странах, на российскую почву, нами изучена фармакоэкономическая эффективность при различных подходах к терапии ХВГ В в медицинской службе Министерства обороны РФ.

При анализе осуществляли двухступенчатое моделирование. За основу использовали модель, разработанную S.J. Crowley и соавт. [24]. Данная модель базируется на результатах рандомизированных исследований эффективности ламивудина и ИФ при терапии ХВГ В, проведенных в Азии, Австралии, Новой Зеландии, США, Канаде и странах Западной Европы [4, 6, 8–10]. К сожалению, отечественные данные по этому вопросу пока отсутствуют.

Следует отметить, что результаты, полученные в разных исследованиях, весьма близки, и это позво-





**Рис. 2.** Канонический вид марковской модели прогрессирования хронического вирусного гепатита В

о важности иммунного ответа организма хозяина [21, 25, 26].

Так, R.N. Chien и соавт. [26] показали, что при терапии ламивудином HBeAg-сероконверсия обеспечивается у 64% пациентов с уровнем активности АлАТ до лечения в 5 раз выше верхней границы нормы, у 26% – в пределах 2–5-кратного превышения верхней границы нормы и лишь у 5% – менее чем в 2 раза превышающую верхнюю границу нормы. Близкие результаты получили в метаанализе R.P. Perrillo и соавт. [27].

Кроме того, предполагалось, что в момент начала лечения у всех пациентов не было ЦП.

Как справедливо указывают разработчики модели, она может быть легко адаптирована (без изменения данных об эффективности, интенсивности перехода из одного состояния в другое и других основных параметров) для анализа терапии в других странах. В то же время мы сочли нецелесообразным использовать ее без модификации. В частности, в модели S.J. Crowley и соавт. [24] рассматривался такой вариант ведения пациента, как использование в качестве терапии первой линии и ИФ, и ламивудина. Причем выбор препарата учитывал существующую в Австралии практику лечения данного заболевания. Альтернативным вариантом являлось использование в качестве терапии первой линии только ИФ.

Поскольку целью нашего исследования являл-

ся выбор терапии первой линии ХВГ В в деятельности медицинской службы Министерства обороны РФ, нами проанализирована эффективность затрат при использовании в качестве терапии первой линии либо ламивудина (100 мг перорально 1 раз в сутки), либо ИФ (10 МЕ 3 раза в неделю в течение 4 мес).

Первым этапом фармакоэкономического анализа явилась разработка дерева решений, предусматривавшего 3 различных варианта ведения пациента в течение первого года (рис. 1).

Как указывалось, при расчете нами использована частота сероконверсии в соответствии с данными плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследований. В частности, поскольку при сравнительном исследовании ламивудина и ИФ [4] не выявилось достоверных различий в частоте сероконверсии, данная величина при расчете была одинаковой и составила 28,7%. Достаточно низкая частота сероконверсии объясняется тем, что в качестве конечной точки использовали не просто потерю HBeAg, но и приобретение anti-HBe. Частота перехода ХВГ В в компенсированный ЦП также соответствовала параметрам, использованным S.J. Crowley и соавт. [24].

Количество пациентов, которым возможно назначение ламивудина или интерферона, а также размах параметров при анализе чувствительности определялись экспертами с помощью техники Дельфи с учетом результатов исследований (табл. 1).

Расчеты осуществляли с помощью программы Data 3.5 for Healthcare (TreeAge Software).

Стоимость лечения в первый год ведения пациента с учетом лабораторных исследований составила 957 долларов США при терапии ламивудином (из них стоимость препарата – 869 долларов), 3810 долларов при терапии  $\alpha$ -интерфероном (стоимость препарата – 3700 долларов) и 88 долларов при отсутствии противовирусной терапии.

Результаты анализа эффективности затрат на протяжении первого года терапии приведены в табл. 2–4.

Таким образом, использование в качестве терапии первого ряда ламивудина значительно снижает стоимость лечения. Анализ чувствительности позволяет говорить о высокой надежности полученного результата. Даже снижение стоимости ИФ в 2 раза, что соответствует стоимости генерических препаратов на российском фармацевтическом рынке, не приводит к изменению соотношения эффективности затрат, характеризующего указанные медицинские технологии.

Вторым этапом работы являлся долгосрочный



анализ (общая продолжительность наблюдения – 40 лет). Модель включала 6 основных состояний: сероконверсию, ХВГ В, компенсированный и декомпенсированный ЦП, гепатоцеллюлярную карциному и летальный исход. На рис. 2 приведен канонический вид марковской модели прогрессирования ХВГ В, на рис. 3 – модель в виде, приемлемом для анализа с помощью программы DATA 3.5 (вариант терапии ламивудином).

Три гипотетические когорты пациентов (лечение ламивудином, ИФ или без лечения) входили в марковскую модель в том состоянии, в котором они находились в момент окончания первого года лечения (сероконверсия, ХВГ В или компенсированный ЦП). Единственное абсорбирующее состояние – летальный исход. На протяжении одного года паци-

енты могли оставаться в том же клиническом состоянии или прогрессировать/регрессировать путем перехода в другое клиническое состояние. Интенсивности перехода соответствовали использованным в работе S.J. Crowley и соавт. [24] и указаны в табл. 5.

Дизайн модели предусматривал, что у 15% пациентов с сероконверсией отмечается рецидив в течение 12 мес, после чего рецидивов не наблюдается. Пациенты с рецидивом не подлежат повторному лечению, и прогрессирование заболевания у них проходит идентично, как у пациентов без сероконверсии.

Через 2 цикла марковской модели, то есть через 3 года после начала терапии ламивудином, этот препарат не дает дополнительных клинических

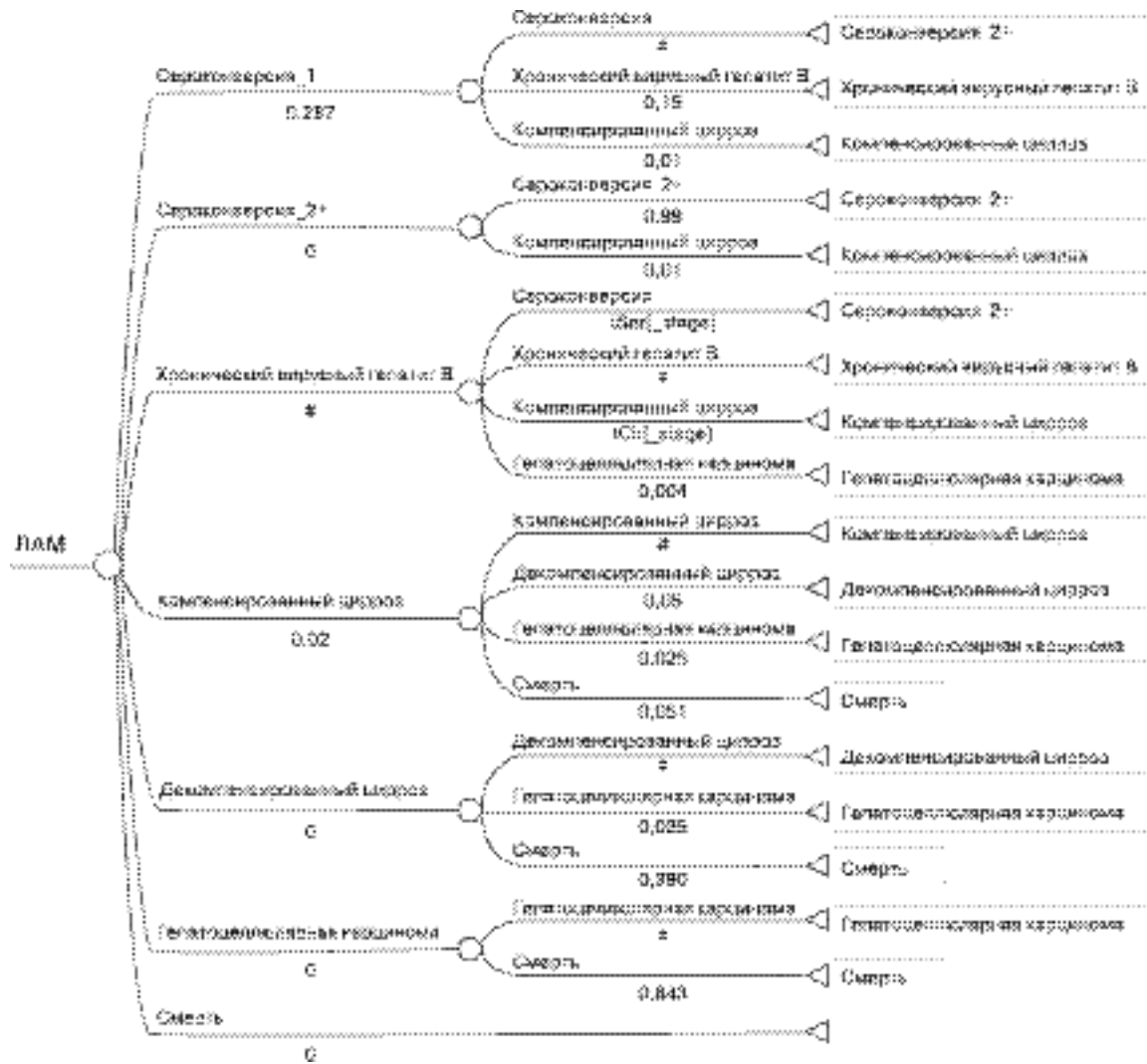


Рис. 3. Долгосрочная модель прогрессирования хронического вирусного гепатита В: вариант для терапии ламивудином

Таблица 1. Значения вероятности, использованные в модели для первого года терапии

Параметр	Базовый вариант	Нижняя граница	Верхняя граница	Ссылки
<b>В а р и а н т 1 (ЛАМ)</b>				
Возможна терапия ламивудином	0,90	0,50	0,99	–
Ламивудин противопоказан	0,10	0,01	0,50	–
Лечение ИФ	0,60	0,00	1,0	–
Без лечения	0,40	0,00	1,0	–
<b>В а р и а н т 2 (ИФ)</b>				
Возможна терапия ИФ	0,60	0,20	0,80	–
ИФ противопоказан	0,40	0,20	0,80	–
Лечение ЛАМ	0,90	0,00	1,0	–
Без лечения	0,10	0,00	1,0	–
<i>Частота сероконверсии</i>				
Лечение ламивудином	0,287	0,18	0,42	4, 6, 8, 9
Лечение ИФ	0,287	0,18	0,42	28–35
Без лечения	0,09	0,06	0,12	3, 29, 36
<i>Прогрессирование до цирроза</i>				
Пациенты с сероконверсией	0,0	–	–	–
Пациенты без сероконверсии:				
после лечения ламивудином	0,02	0,0	0,14	6
после лечения ИФ	0,140	0,0	–	6
без лечения	0,140	0,0	–	6

Таблица 2. Анализ эффективности затрат при различных вариантах противовирусной терапии (1-й год ведения пациента)

Параметр	Вариант		
	ЛАМ	ИФ	Без лечения
Средняя стоимость в расчете на 1 пациента, долларов США	1093	2634	88
НВеАg-сероконверсия, %	27,9	27,9	9
Средняя стоимость в расчете на 1 сероконверсию, долларов США	3917	9437	978
Отсутствие прогрессирования до цирроза, %	97,6	93,0	87,3
Средняя стоимость в расчете на 1 предотвращенный случай цирроза, долларов США	1120	2833	101

Таблица 3. Анализ эффективности дополнительных затрат при различных вариантах противовирусной терапии (1-й год ведения пациента)

Параметр	Вариант		
	ЛАМ vs ИФ	ИФ vs без лечения	ЛАМ vs без лечения
Дополнительная стоимость в расчете на 1 пациента, долларов США	–1541	2546	1005
НВеАg-сероконверсия, %	0	18,9	18,9
Дополнительная стоимость в расчете на 1 сероконверсию, долларов США	–5520	8459	2939
Непрогрессирование до цирроза, %	4,6	5,7	10,3
Дополнительная стоимость в расчете на 1 предотвращенный случай цирроза, долларов США	–1713	2732	1019

преимуществ, и частота сероконверсии остается такой же, как и без лечения.

Летальность, обусловленную причинами, не связанными с заболеваниями печени, не учитывали.

При расчете стоимость лечения и клинические преимущества (среднюю продолжительность жизни) дисконтировали на 5% в год. Напомним, что суть дисконтирования состоит в том, что и затраты,

Таблица 4. Анализ чувствительности результатов фармакоэкономического исследования (1-й год ведения пациента)

Параметр	Базовый вариант	Выбранная величина	Эффективность дополнительных затрат при терапии ЛАМ по сравнению с терапией ИФ (в расчете на 1 сероконверсию): экономия долларов США
Базовый вариант	–	–	5520
Курсовая стоимость ИФ, долларов США	3700	1850	3855
Частота сероконверсии	0,287 (ИФ)	0,42 (ИФ), 0,18 (ЛАМ)	2490
	0,287 (ЛАМ)	0,18 (ИФ), 0,42 (ЛАМ)	7237
	0,09 (без лечения)	0,18 (ИФ), 0,18 (ЛАМ)	8733

Таблица 5. Интенсивности перехода, использованные в долгосрочной модели

Начальное	Состояние здоровья		Базовый вариант	Нижняя граница	Верхняя граница	Ссылки
	Конечное					
Сероконверсия (HBeAg–)	Хронический вирусный гепатит В через 1 год после сероконверсии		0,150	0,100	0,240	37–40
	Компенсированный цирроз		0,010	0,005	0,020	41–42
Хронический вирусный гепатит В (HBeAg+)	Сероконверсия					
	Год 2-й (после терапии ламивудином)		0,187	0,090	0,187	7
	Год 3-й (после терапии ламивудином)		0,396	0,090	0,396	14
	Год 4-й и следующие (после терапии ламивудином)		0,090	0,060	0,120	24
	Год 2-й и следующие (все остальные пациенты)		0,090	0,060	0,120	6, 29, 36, 44
	Компенсированный цирроз в процессе терапии ламивудином (годы 2-й и 3-й)		0,02	0,00	0,14	6
	Компенсированный цирроз в остальных случаях		0,121	0,059	0,142	31, 41, 42
Компенсированный цирроз	Гепатоцеллюлярная карцинома		0,004	0,001	0,007	3, 43; 45; 46
	Декомпенсированный цирроз		0,050	0,038	0,095	42, 45, 47–50
	Гепатоцеллюлярная карцинома		0,025	0,002	0,078	3, 43, 46, 49, 51
Декомпенсированный цирроз	Смерть		0,051	0,031	0,064	36, 52
	Гепатоцеллюлярная карцинома		0,025	0,002	0,078	3, 43, 45, 46
Гепатоцеллюлярная карцинома	Смерть		0,390	0,300	0,500	3, 48
	Смерть		0,843	0,560	0,900	24

и клинические преимущества менее значимы в отдаленном будущем, чем в настоящее время.

Проведена коррекция времени перехода из одного состояния в другое на S цикла.

Стоимость лечения в различных клинических состояниях определялась с помощью экспертов в соответствии со схемами, используемыми в лечебно-профилактических учреждениях Министерства обороны РФ.

Рассчитанная нами средняя продолжительность

жизни пациентов в различных клинических состояниях с дисконтированием и без дисконтирования представлена в табл. 6.

Средняя стоимость лечения пациента при различных подходах к противовирусной терапии представлена в табл. 7, а эффективность затрат – в табл. 8–10.

Как видно из данных табл. 6, терапия ламивудином позволяет существенно увеличить продолжительность жизни, чем при лечении ИФ. Что касается

Таблица 6. Средняя продолжительность жизни пациентов в различных клинических состояниях, лет

Показатель, диагноз	Дисконтирование, %	Ламивудин	Интерферон	Без лечения
Сероконверсия	0	23,68	15,76	12,23
	5	10,84	7,21	5,32
Хронический вирусный гепатит	0	3,22	3,15	4,03
	5	2,81	2,71	3,47
Компенсированный цирроз	0	3,39	4,90	5,41
	5	1,68	2,95	3,31
Декомпенсированный цирроз	0	0,39	0,57	0,63
	5	0,18	0,31	0,35
Гепатоцеллюлярная карцинома	0	0,12	0,17	0,19
	5	0,06	0,10	0,11
Общая продолжительность жизни	0	30,81	24,55	22,50
	5	15,58	13,27	12,56
Летальность при болезнях печени, %	–	43,3	61,7	68,4

Таблица 7. Средняя стоимость лечения пациента в течение 40 лет при различных подходах к противовирусной терапии, долларов США

Показатель, диагноз	Ламивудин		Интерферон		Без противовирусной терапии	
	0	5	0	5	0	5
Дисконтирование, %	0	5	0	5	0	5
Сероконверсия	532	391	1264	1170	141	65
Хронический вирусный гепатит	1594	1544	2240	2230	139	127
Компенсированный цирроз	357	186	1009	814	539	329
Декомпенсированный цирроз	217	98	314	170	349	191
Гепатоцеллюлярная карцинома	80	41	112	65	126	74
В с е г о ...	2780	2259	4939	4448	1295	787

Таблица 8. Коэффициент эффективности затрат при различных подходах к терапии хронического вирусного гепатита В

Вариант	Эффективность затрат, долларов США/год жизни	
	Без дисконтирования	С дисконтированием на 5% в год
Ламивудин	90	145
Интерферон	201	335
Без терапии	58	63

ся лечения ИФ, увеличение продолжительности жизни составляет 2,05 года по сравнению с таковой при отсутствии противовирусной терапии. Если же проводить дисконтирование клинических преимуществ на 5% в год, преимущество становится минимальным (0,71 года). Эффективность затрат при этом более чем в 2 раза ниже, чем при использовании ламивудина (табл. 8).

Рассчитанная летальность от болезней печени через 40 лет после терапии ламивудином составляет 43,3%, после терапии ИФ – 61,7%, а при отсутствии противовирусной терапии – 68,4%.

Эффективность дополнительных затрат при

применении ламивудина по сравнению с таковой при противовирусной терапии достаточно высока: 179 долларов США/год жизни без дисконтирования и около 487 долларов США/год жизни с дисконтированием. Снижение эффективности дополнительных затрат при дисконтировании как стоимости

лечения, так и клинических преимуществ на 5% в год объясняется тем, что затраты на лечение при использовании ламивудина приходятся в основном на первые 3 года наблюдения, а при отсутствии противовирусной терапии – на достаточно отдаленный период.

Таким образом, анализ долгосрочной модели показывает, что стоимость лечения пациента в течение жизни при использовании ламивудина лишь в 2,1 раза превышает стоимость лечения при отсутствии противовирусной терапии при одновременном увеличении продолжительности жизни на 8,31 года (без дисконтирования). Это происходит за счет значи-

Таблица 9. Эффективность дополнительных затрат (без дисконтирования)

Вариант	Дополнительная стоимость лечения, долларов США	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Эффективность дополнительных затрат, долларов США/год
ЛАМ vs ИФ	-2159	6,26	Доминирует
ЛАМ vs без лечения	1485	8,31	179
ИФ vs без лечения	3644	2,05	1778

Таблица 10. Эффективность дополнительных затрат (дисконтирование – 5% в год)

Вариант	Дополнительная стоимость лечения, долларов США	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Эффективность дополнительных затрат, долларов США/год
ЛАМ vs ИФ	-2189	2,31	Доминирует
ЛАМ vs без лечения	1472	3,02	487
ИФ vs без лечения	3661	0,71	5156

Таблица 11. Коэффициент эффективности затрат (долларов США/год) и дополнительных затрат (долларов США/год) при использовании ламивудина и отсутствии противовирусной терапии в зависимости от длительности исследования (дисконтирование – 5% в год)

Вариант	Длительность исследования, лет			
	5	10	20	40
ЛАМ	409	249	176	145
Без лечения	60	66	67	63
ЛАМ – без лечения	20 063	2951	876	487

тельного уменьшения частоты развития декомпенсированного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы.

Итак, полученные с помощью модифицированной модели S.J. Crowley и соавт. [24] результаты убеждают в целесообразности использования ламивудина в качестве первой линии терапии ХВГ В и его включения в формуляры для лекарственного обеспечения военных лечебно-профилактических учреждений.

Однако темпы возвращения инвестиций и при использовании ламивудина незначительны. Об этом можно судить по увеличению коэффициента эффективности затрат и возрастающему разрыву в эффективности затрат между отсутствием противовирусной терапии и использованием ламивудина при сокращении длительности исследования (табл. 11).

Как видно из данных табл. 11, чем меньше продолжительность исследования, тем выше коэффициент эффективности дополнительных затрат, свидетельствующий о низком уровне возвращения инвестиций в первые годы течения заболевания: различие при длительности исследования 40 и 5 лет достигает 40 раз.

В связи с этим, с нашей точки зрения, в большинстве случаев при выборе препаратов для терапии болезней с длительным течением (при бюджетном финансировании) целесообразно ориентироваться на коэффициент эффективности дополнительных затрат, характерный не для данной модели вообще, а для небольшой продолжительности исследования, в течение которой мы ожидаем возвращения инвестиций.

Сравнительно невысокая эффективность и ламивудина, и ИФ при использовании в монотерапии позволяет утверждать, что, вероятно, вскоре значительное место в терапии ХВГ В займет комбинированная терапия [22, 53].

Имеющиеся данные по использованию ламивудина с ИФ [5, 11, 54–58] достаточно противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. Интересны данные по использованию ступенчатой терапии, включающей ламивудин и комбинацию ламивудина с ИФ, у пациентов, не отвечающих на монотерапию ИФ [57]. В настоящее время проходит клиническое испытание комбинированной терапии ХВГ В, включающей ламивудин и пегилированный ИФ [59].

Перспективной представляется комбинация ламивудина с фамцикловиrom [60].

Кроме того, показано, что ламивудинорезистентные штаммы HBV чувствительны к адефовира дипивоксилу [61, 62]. Не исключено, что использование в качестве терапии первой линии комбинации ламивудина с адефовира дипивоксилом может предотвратить селекцию ламивудинорезистентных штаммов HBV. Несколько настораживает лишь



нефротоксичность последнего препарата, что требует надежных доказательств его безопасности при длительном применении [63].

Разумеется, в дальнейшем необходимы накопление дополнительных, в том числе отечественных, данных по эффективности препаратов как в моно-

терапии, так и в составе комбинированной терапии и проведение анализа эффективности затрат, базирующегося на данной основе. Весьма важной является и проблема стратификации пациентов с целью выявления подгруппы с максимально высокой эффективностью затрат.

## Литература

1. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. Санкт-Петербург: Фолиант; 2000.
2. Lok A.S.F. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: is longer duration of treatment better? *Gastroenterology* 2000; 119: 263-6.
3. Wong J.B., Koff R.S., Time F., et al. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2B treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995; 122:664-75.
4. Heathcote J., Schalm S.W., Cianciara J., et al. Lamivudine and Intron A combination treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1998; 28 (Suppl. 1):43.
5. Schalm S.W., Heathcote J., Cianciara J., et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46(4):562-8.
6. Goodman Z., Dhillon A.P., Wu P.C., et al. Lamivudine treatment reduces progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis B [abstract]. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1):59.
7. Nevens F., Main J., Honkoop P., et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* 1997; 113:1258-63.
8. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W., et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339:61-8.
9. Dienstag J., Schiff E., Wright T., et al. Lamivudine treatment for one year in previously untreated US hepatitis B patients: histological improvement and hepatitis e-antigen (HBeAg) seroconversion. *Gastroenterology* 1998; 114:1235.
10. Dienstag J.F., Schiff E.R., Wright T.L., et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256-63.
11. Schiff E., Cianciara J., Kowdley K., et al. Durability of HBeAg seroconversion after lamivudine monotherapy in controlled phase II and III trials. *Hepatology* 1998; 28:163A.
12. Chang T.T., Lai C.L., Liaw Y.F., et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Ther* 2000; 5 (Suppl. 1):44.
13. Lueng N., Wu P.C., Tsang S., et al. Continued histological improvement in Chinese patients with chronic hepatitis B with 2 years lamivudine. *Hepatology* 1998; 28:489A.
14. Lueng N.W.Y., Lai C.L., Chang T.T., et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1):59.
15. Liaw Y.F., Leung N.W.Y., Chang T.T., et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Gastroenterology* 2000; 119:172-80.
16. Allen M.I., Deslauriers M., Andrews C.W., et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine: Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27:1670-7.
17. Peters M.G., Singer G., Howard T., et al. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient: durable response after orthotopic liver transplantation on adefovir dipivoxil and hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 1999; 68:1912-4.
18. Liaw Y.F., Chien R.N., Yeh C.T., et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30:567-72.
19. Seta T., Yokosuka O., Imazeki F., et al. Emergence of YMDD motif mutants of hepatitis B virus during lamivudine treatment of immunocompetent type B hepatitis patients. *J Med Virol* 2000; 60:8-16.
20. Mutimer D., Pillay D., Cook P., et al. Selection of multiresistant hepatitis B virus during sequential nucleoside-analogue therapy. *J Infect Dis* 2000; 181:713-6.
21. Doo E., Liang T.J. Molecular anatomy and pathophysiologic implications of drug resistance in hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2001; 120:1000-8.
22. Kiyosawa K., Tanaka E. Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2001; 36:139-41.
23. De Man R.A., Bartholomeusz A.J., Niester H.G., et al. The sequential occurrence of viral mutations in a liver transplant recipient re-infected with hepatitis B: hepatitis B immune globulin escape, famciclovir non-response, followed by lamivudine resistance resulting in graft loss. *J Hepatol* 1998; 29:669-75.
24. Crowley S.J., Tognarini D., Desmond P.V., Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2000; 17:409-27.
25. Lok A.S.F. Treatment of chronic hepatitis. *J Viral Hepatitis* 1994; 1:105-24.
26. Chien R.N., Liaw Y.F., Atkins M., for the Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Pretherapy alaninetransaminase level as determinant for hepatitis Be antigen sero-

- conversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30:770-4.
27. Perrillo R. P., Clin A. L. O., Schalm S. W., et al. Predictors of HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *Hepatology* 1999; 30:317A.
  28. Lok A.S., Lai C.L., Wu P.C., Leung E.K. Long-term follow-up in a randomized controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 2:298-302.
  29. Wong D.K., Cheung A.M., O'Rourke K., et al. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312-23.
  30. Lok A.S., Chung H.T., Liu V.W., et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon-alpha. *Gastroenterology* 1993; 105:1833-8.
  31. Krogsgaard K., Binsdlev N., Christensen E., et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of pretreatment variables: results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. *J Hepatol* 1994; 21:646-55.
  32. Zhang X., Zoulim F., Halberseber I., et al. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1996; 48:8-16.
  33. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis. *Digestion* 1998; 59:563-78.
  34. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2 a in chronic hepatitis B. The long-term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP) Executive Team on Antiviral Treatment. The long term effect of treatment with interferon alpha 2A in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1998; 5:389-97.
  35. Guptan R.K., Thakur V., Malhortra V., et al. Low-dose recombinant interferon therapy in anti HBe-positive chronic hepatitis B in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:675-9.
  36. Lau D.T., Everhart J., Kleiner D.L., et al. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 1997; 113:1660-7.
  37. Korenman J., Baker B., Waggoner J., et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114:629-34.
  38. Carreflo V., Bartolome J., Calstudio I. Long-term effect of interferon therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1994; 20:431-5.
  39. Hope R.L., Welman M., Dingley J., et al. Interferon alpha for chronic active hepatitis B., long term follow-up of 62 patients: outcomes and predictors of response. *Med J Aust* 1995; 162:8-11.
  40. Schiff E., Karayalcin S., Grimm I., et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28:388A.
  41. Liaw Y.F., Tai D.J., Chu C.M., et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 5:493-6.
  42. Fattovich G., Brollo L., Giustina G., et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32:294-8.
  43. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 1981; 2:1129-33.
  44. Niederau C., Heintges T., Lange S., et al. Long term follow up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334:1422-7.
  45. Lo K.-J., Toy M.J., Chien M.-C., et al. The natural course of hepatitis B surface antigen-positive chronic active hepatitis in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146:205-10.
  46. Liaw Y.-F., Lin D.-Y., Chen T.-J., Chu C.M. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver* 1989; 9:235-41.
  47. McMahon B.J., Alberts S.R., Wainwright R.B., et al. Hepatitis B related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaskan native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051-4.
  48. Dejongh F.E., Janssen H.L., De Man R.A., et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103:1630-5.
  49. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression to cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351:1535-9.
  50. Fattovich G., Giustina G., Schalm S.W., et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B: the EUROHEP Study Group in hepatitis B virus and cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21:77-82.
  51. Columbo M., De Franchis R., Del Ninno E., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675-80.
  52. Realdi G., Fattovich G., Hadziyannis S., et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994; 21:656-6.
  53. Gow P.J., Mutimer D. Treatment of chronic hepatitis. *BMJ* 2001; 323:1164-7.
  54. Marinos G., Naoumov N., Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1996; 24:991-5.
  55. Mutimer D., Naoumov N., Honkoop P., et al. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol* 1998; 28: 923-9.
  56. Alexopoulou A., Zafiropolou R., Papakonstantinou A., et al. Randomized trial in HBeAg negative patients with replicating virus with ganciclovir vs lamivudine in combination with interferon: evaluation of long-term efficacy. *Hepatology* 1998; 45:2282-94.
  57. Serfaty L., Thabut D., Zoulim F., et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to inter-

- 
- feron alone: results of a pilot study. *Hepatology* 2001; 34:573-7.
58. Barbaro G., Zechini F., Pellicelli A.M., et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35:406-11.
59. Schalm S.W. Lamivudine-interferon combination therapy for chronic hepatitis B: further support but no conclusive evidence. *J Hepatol* 2001; 35:419-20.
60. Lau G.K., Tsiang M., Hou J., et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B-infected Chinese patients: a viral dynamics study. *Hepatology* 2000; 32:394-9.
61. Ono-Nita S.K., Kato N., Shiratori Y., et al. Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Invest* 1999; 103:1635-40.
62. Perrillo R., Schiff E., Yoshida E., et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32:129-34.
63. Torresi J., Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000; 118:S83-103.

УДК [616.98:579.862]-085.37

## Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций

Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

*Streptococcus pneumoniae* является одним из основных возбудителей менингита, среднего отита, синусита, внебольничной пневмонии в различных возрастных группах населения. Особую проблему представляет рост числа антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, выделяемых при различных нозологических формах, что приводит к значительному увеличению затрат на лечение таких пациентов. Наряду с использованием эффективных антимикробных препаратов существует возможность проведения специфической профилактики пневмококковых инфекций у взрослых и детей. Зарегистрированная в Российской Федерации 23-валентная пневмококковая полисахаридная вак-

цина является эффективной и безопасной у лиц в возрасте >2 лет. Однако данная вакцина не обеспечивает достаточной защиты детей в возрасте 2 лет. В то же время зарегистрированная в 2000 г. в США и некоторых странах Западной Европы конъюгированная 7-валентная вакцина показала свою эффективность у детей в возрасте 2 лет, что открывает широкие перспективы для профилактики пневмококковых инфекций. В данном обзоре представлены современные рекомендации по применению пневмококковых вакцин с позиций доказательной медицины и рассмотрены перспективы вакцинации.

**Ключевые слова:** пневмококк, пневмококковая вакцина, иммунизация, профилактика.

## Current Possibilities of Specific Prophylaxis of Pneumococcal Infections

R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

*Streptococcus pneumoniae* is one of the leading pathogens causing meningitis, otitis media, sinusitis, and community-acquired pneumonia in different age groups. A special problem for the time being is an increase of drug-resistant pneumococci isolated in different nosological forms, which leads to the additional expenses on management of such patients. Together with of effective antimicrobial agents, currently there is a possibility of imple-

mentation of specific prophylaxis of pneumococcal infections both in adults and children. Licensed in Russian Federation 23-valent polysaccharide vaccine is effective and safe upon usage in individuals of >2 years of age, but, it provides insufficient protection in children 2 years old. However, licensed in 2000 in the USA and some countries of Western Europe conjugated 7-valent vaccine showed efficacy in children of this age group, which give wide prospective for prophylaxis of pneumococcal infections. This review presents current, evidence-based recommendations on usage of pneumococcal vaccines and also perspectives of vaccination.

**Key words:** pneumococcus, pneumococcal vaccine, immunization, prophylaxis.

Контактный адрес:

Роман Сергеевич Козлов

214019, Смоленск, а/я 5

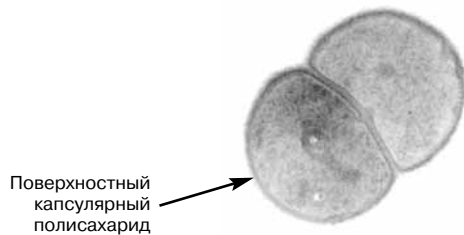
Тел.: (0812) 61-13-01

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: roman@antibiotic.ru

## История вопроса

В 1911 г. А. Райт и соавт. разработали неочищенную цельноклеточную пневмококковую вакцину, которую использовали для иммунизации золотоискателей в Южной Африке [1]. Результаты свидетельствовали о некотором снижении летальности при пневмонии у иммунизированных по сравнению с таковой у неиммунизированных лиц. В 1923 г. М. Хейдельберг и О. Эвери показали, что капсула пневмококков состоит из полисахаридов (рис. 1) [2].



**Рис. 1.** Электронная микрофотография пневмококка [www.pneumo.com].

В 1927 г. О. Шиманн и В. Каспер установили на животной модели, что введение пневмококковых полисахаридов стимулирует иммунитет [3], а к 1945 г. Ц. МакЛеод и соавт. провели первое успешное клиническое исследование в военном тренировочном лагере тетравалентной пневмококковой вакцины [4].

Несколько месяцев спустя началось исследование гексавалентной вакцины, которое, однако, вскоре было прекращено. Примерно в это же время в клиническую практику были внедрены антимикробные препараты, активные в отношении пневмококков, что способствовало значительному улучшению исходов терапии.

Высокая эффективность пенициллина в эти годы привела к распространению мнения о том, что пневмококковые инфекции более не представляют клинической проблемы. Вследствие этого имевшиеся две гексавалентные коммерческие вакцины к началу 50-х годов были сняты с производства.

Работы по созданию пневмококковых вакцин приостановились до клинического описания в 1964 г. Р. Аустрианом и Дж. Голдом 2000 случаев пневмококковой пневмонии в госпитале Kings County в Бруклине с 1952 по 1962 г. [5].

Несмотря на рост выживаемости пациентов с пневмококковыми пневмониями на фоне терапии пенициллином, летальность оставалась на уровне

25% при наличии бактериемии и была самой высокой у пожилых и лиц с различными хроническими заболеваниями. В результате этих исследований возобновилась разработка поливалентных полисахаридных пневмококковых вакцин, оцененных в двойных слепых рандомизированных исследованиях у золотоискателей в Южной Африке [6, 7]. Их результаты подтвердили эффективность полисахаридных вакцин в профилактике пневмоний.

Эти обстоятельства привели к лицензированию в 1977 г. 14-валентной вакцины, содержащей по 50 мкг капсулярного полисахарида каждого серотипа. В 1981 г. этот препарат был заменен на 23-валентную вакцину, содержащую по 25 мкг очищенных капсулярных полисахаридных антигенов серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6 В, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 В, 17 F, 18 С, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F и 33 F, которая используется и в настоящее время. Пневмококки этих серотипов, по данным эпидемиологических исследований в различных странах мира, вызывают до 90% инвазивных заболеваний у взрослых [8].

## Эффективность вакцинации

**Иммунный ответ.** Пневмококковые капсулярные полисахаридные антигены стимулируют выработку серотипспецифичных антител, которые, в свою очередь, повышают эффективность опсонизации, комплементзависимый фагоцитоз и разрушение пневмококков лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками.

Концентрация этих антител начинает возрастать в течение первой недели после вакцинации. Для большинства входящих в вакцину антигенов она превышает допрививочные титры у здоровых взрослых в течение более 5 лет [9, 10]. Концентрация антител снижается более быстро у определенных групп пациентов, например у пожилых [11]. Суммарные результаты этих исследований приведены в табл. 1.

Иммунный ответ не является одинаковым и постоянным ко всем 23 серотипам, входящим в вакцину. Вследствие этого его уровень у иммунизированных существенно варьирует [12]. Несмотря на то что значительный иммунный ответ на вакцину отмечается и у пациентов в возрасте 85 лет и старше, ее более низкая эффективность может быть связана с функциональными различиями антител у пожилых и более молодых лиц [13]. Важное значение в иммунном ответе на полисахаридные антигены имеют также генетические факторы.

Клиническая значимость титров антител после вакцинации сложно оценить вследствие того, что защитные их уровни четко не определены. Кроме



Таблица 1. Эффективность поливалентной пневмококковой вакцины у пациентов без иммунодефицита в зависимости от их возраста и времени, прошедшего после вакцинации [9, 10, 11]

Возраст, лет	Число пар случаев – контроль	Эффективность защиты в зависимости от времени, прошедшего после вакцинации (доверительный интервал – 95%), %		
		До 3 лет	3–5 лет	Свыше 5 лет
< 55	125	93 (82–97)	89 (74–96)	85 (62–94)
55–64	149	88 (70–95)	82 (57–93)	75 (38–90)
65–74	213	80 (51–92)	71 (30–88)	58 (–2–83)
75–84	188	67 (20–87)	53 (–15–81)	32 (–67–72)
> 85	133	46 (–31–78)	22 (–90–68)	–13 (–174–54)

того, при определении концентрации антител не принимается во внимание их функциональная активность.

Лабораторные методы, оценивающие функцию иммунного ответа, например опсофагоцитарную активность и авидность антител, потенциально могут являться более клинически значимыми и достоверными для оценки защищенности по сравнению с обычным определением уровня антител [14].

#### Клиническое значение

**Рандомизированные исследования.** При долицензионных рандомизированных контролируемых исследованиях иммуногенных свойств пневмококковых вакцин, которыми прививали южноафриканских золотоискателей, их эффективность в профилактике пневмоний составила 76–92% [6, 7]. В период межэпидемической (спорадической) заболеваемости в индустриально развитых странах большинство пневмококковых инфекций у взрослого населения наблюдается у пациентов в пожилом возрасте или при определенных хронических заболеваниях.

Эффективность вакцинации в профилактике пневмонии без бактериемии окончательно не установлена для указанных популяций. Результаты одного рандомизированного клинического исследования показали, что вакцина обеспечивала определенную защиту от пневмококковой пневмонии пожилых пациентов из группы высокого риска [15]. В то же время результаты двух других исследований показали отсутствие эффективности ее в отношении пневмонии или бронхита без бактериемии [16, 17].

Однако необходимо отметить, что невозможность установления эффективности вакцинации в этих исследованиях частично может быть обусловлена отсутствием специфичных и чувствительных тестов для диагностики пневмококковой пневмонии без бактериемии. Кроме того, в этих исследованиях результаты статистической оценки эффективности в отношении бактериемии или менингита

оказались также неубедительными. В то же время в двух открытых исследованиях показана эффективность вакцины в профилактике пневмоний в домах престарелых [18, 19].

**Эпидемиологические исследования** эффективности пневмококковой вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с рандомизированными клиническими испытаниями. Они обеспечивают быстрое получение данных с более высокой достоверностью статистического заключения для адекватной оценки эффективности вакцины [20]. Кроме того, существуют этические проблемы, связанные с неиспользованием вакцины у контрольной группы пациентов.

Наконец, рандомизированные исследования оценивают эффективность вакцины при оптимальных условиях, в то время как эпидемиологические исследования обеспечивают более прагматичный подход за счет оценки вакцины при условиях рутинной клинической практики [21].

Итоги постмаркетинговых эпидемиологических исследований подтвердили эффективность пневмококковых полисахаридных вакцин в профилактике инвазивных инфекций (бактериемии и менингита) у пожилых лиц и пациентов в возрасте 2 лет и старше с определенными хроническими заболеваниями [22, 23, 24, 25, 26]. Только в одном исследовании случай – контроль не выявлена эффективность иммунопрофилактики бактериемии [27], возможно, вследствие ограниченного исследования (малая выборка, неполная оценка иммунологического анамнеза пациентов).

В целом общая эффективность вакцинации в профилактике инвазивных инфекций у лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 75% [24], однако эффективность может снижаться с увеличением их возраста [23].

Полисахаридная вакцина обладает эффективностью 65–84% при профилактике бактериемии и менингита у пациентов из групп высокого риска развития тяжелых пневмококковых инфекций в связи с определенной сопутствующей патологией (сахар-

ный диабет, хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, органическая аспления) [24].

**Стоимость – эффективность.** На основании результатов эпидемиологического надзора, проведенного в конце 80-х – начале 90-х годов, оценки эффективности вакцинации в эпидемиологических исследованиях и анализа стоимости – эффективности профилактики бактериемии и менингита у лиц в возрасте 65 лет и старше было установлено, что экономия на каждом иммунизированном составила 8,27 доллара США [28].

### **Безопасность**

**Нежелательные явления и реакции.** На основании 25-летнего клинического опыта использования пневмококковых полисахаридных вакцин их можно считать безопасными [29]. Серьезные нежелательные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко, а связь неврологических осложнений с введением пневмококковой вакцины (синдрома Гийена – Барре) не доказана [30].

В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований эффективности пневмококковых вакцин нетяжелые местные реакции (болезненность в месте инъекции, эритема и отек и др.) отмечены у около одной трети пациентов при отсутствии значительной лихорадки или анафилактических реакций [31].

Местные реакции обычно отмечаются в течение 48 ч после прививки и чаще возникают после ревакцинации. Так, например, покраснение и отек диаметром 10 мм и шире вокруг места инъекции отмечены у 11% пациентов в возрасте от 50 до 74 лет, получивших первую инъекцию в течение 5 и более лет, и только у 3% – при первой вакцинации [32]. Эти реакции не влияли на повседневную активность привитых и в среднем исчезли через 3,6 сут.

Отек, боль и покраснение в месте инъекции обычно связаны с более высокой концентрацией антикапсулярных антител до вакцинации, что приводит к формированию комплексов антиген – антитело в месте инъекции по типу феномена Артюса (III тип реакции гиперчувствительности) [32, 33].

Предварительные данные указывают на возможное транзиторное повышение репликации ВИЧ после введения пневмококковой вакцины [34, 35], однако клиническое значение этих наблюдений неясно.

**Предостережения и противопоказания.** Несмотря на отсутствие сообщений о нежелательных реакциях у новорожденных, матери которых были иммунизированы во время беременности, безопас-

ность пневмококковых полисахаридных вакцин в период ранней беременности не исследовалась. Вакцинация женщин в последний триместр беременности была исследована с точки зрения возможности индукции трансплацентарного пассажа антикапсулярных антител для защиты новорожденных в странах с высокой летальностью от пневмококковых инфекций в первые месяцы жизни [36].

В любом случае женщины с высоким риском развития пневмококковых инфекций должны быть вакцинированы, по возможности, до беременности. Внутривенное введение вакцины может вызвать серьезные местные реакции, и по этой причине оно не рекомендуется [29].

Единственное противопоказание к введению пневмококковой полисахаридной вакцины – выраженная нежелательная реакция на предыдущую дозу вакцины [30].

### **Рекомендации по использованию вакцины**

Согласно рекомендациям *Комитета советников по иммунизационной практике* (ACIP), вакцинация рекомендуется в возрасте 65 лет и старше с высоким риском развития пневмококковых инфекций, а также лицам в возрасте от 2 до 64 лет с хроническими заболеваниями (табл. 2).

Описанные вспышки пневмококковых пневмоний в домах престарелых, в которых только 5% резидентов были вакцинированы, подчеркивают необходимость иммунизации лиц, проживающих в подобных учреждениях [37, 38, 39].

Лицам в возрасте 65 лет и старше рекомендуется ввести вторую дозу вакцины в случае, если первая прививка получена по крайней мере 5 лет назад. Пациентам с функциональной/органической аспленияй, иммунодефицитными состояниями в возрасте старше 10 лет рекомендуется однократная ревакцинация в течение 5 лет и более после введения первой дозы.

Кроме того, возможна ревакцинация через 3 года детям в возрасте 10 лет и младше с высоким риском развития инфекций. Рутинная ревакцинация не рекомендуется остальным категориям пациентов.

В настоящее время необходимость введения дополнительных доз пневмококковой вакцины (после второй дозы) не доказана. Недостаточно также данных о безопасности 3 и более доз пневмококковой вакцины. Вследствие этого введение более 2 доз не рекомендуется.

Принимая во внимание, что инвазивная пневмококковая инфекция может являться ранним проявлением ВИЧ-инфекции, а иммунный ответ на введение вакцины может быть более высоким на ее ранних стадиях, пациентам с содержанием CD4-

Таблица 2. Рекомендации Комитета советников по иммунизационной практике (ACIP) по использованию пневмококковой полисахаридной вакцины [29]

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Сила рекомендации <sup>1</sup>	Ревакцинация <sup>2</sup>
Пациенты в возрасте >65 лет <sup>3</sup> без иммунодефицита	A	Вторая доза рекомендована, если вакцина введена >5 лет назад и в момент ее применения пациенту было <65 лет
Лица в возрасте >2 и <65 лет с хроническими заболеваниями:		Не рекомендуется
сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии)	A	
легких (например, хронические обструктивные болезни легких, эмфизема)	A	
сахарным диабетом	A	
алкоголизмом	B	
печени (цирроз)	B	
ликвореей	B	
Лица в возрасте >2 и <65 лет с функциональной или органической аспенией (например, с серповидноклеточной анемией, после спленэктомии)	A	Если в возрасте >10 лет рекомендована ревакцинация через 5 лет после введения предыдущей дозы
Лица в возрасте >2 и <65 лет, живущие в определенных условиях окружающей среды или из особой социальной среды (например, аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте >2 лет, включая пациентов:	C	Однократная ревакцинация, если прошло как минимум 5 лет с момента получения первой дозы
с ВИЧ-инфекцией		
с лейкемией		
с болезнью Ходжкина		
с множественной миеломой		
с генерализованными злокачественными новообразованиями		
проходящих иммуносупрессивную терапию (в том числе химиотерапию)		
с хронической почечной недостаточностью		
с нефротическим синдромом		
с органной недостаточностью или трансплантатом костного мозга		

<sup>1</sup>A – достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества использования вакцины; B – умеренные доказательства эффективности использования вакцины; C – эффективность вакцинации не доказана, однако высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность вакцины создают основу для проведения иммунизации.

<sup>2</sup>Сила для всех рекомендаций по ревакцинации – C.

<sup>3</sup>Если иммунизационный статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация.

лимфоцитов 200 клеток/мкл и более рекомендуется иммунизация в возможно короткие сроки после установления диагноза [40]. Лицам, у которых число CD4-лимфоцитов равно 200 клеток/мкл и менее, может быть предложена вакцинация. Однако гуморальный ответ на введение вакцины может быть ниже [41].

Вакцинация рекомендуется также лицам, имеющим показания для ее проведения, и с неясным иммунологическим статусом.

Часто пациентам, которым рекомендована пневмококковая иммунизация, требуется и введение про-

тивогриппозной вакцины. В таких случаях препараты могут вводиться одновременно в верхние конечности без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа [42, 43].

### Новые и перспективные пневмококковые вакцины

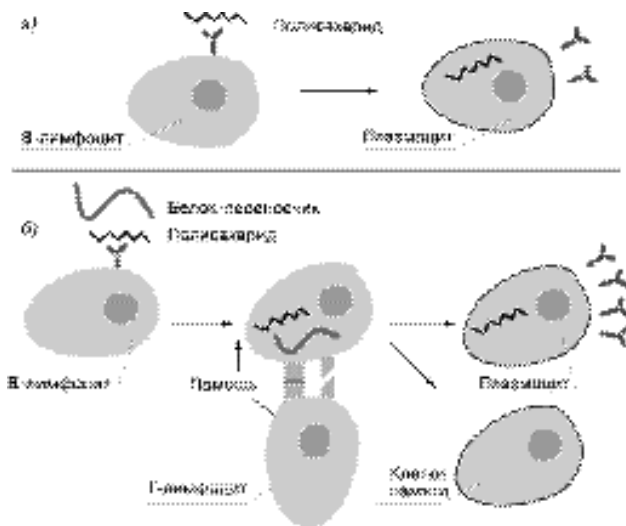
#### *Пневмококковые конъюгированные вакцины.*

Частота инвазивных пневмококковых инфекций является самой высокой у детей в возрасте до 2 лет. К сожалению, пневмококковая полисахаридная вакцина представляет собой T-независимые анти-

гены и, как следствие, недостаточно стимулирует иммунный ответ у детей в этом возрасте.

Клинические исследования пневмококковых капсулярных полисахаридных вакцин у детей раннего возраста показали или низкую эффективность, или отсутствие таковой. Кроме того, для большинства серотипов, которые чаще всего встречаются у штаммов, вызывающих заболевания у данной категории пациентов (6 А, 14, 19 F и 23 F), иммунный ответ является недостаточным и у детей в возрасте младше 5 лет [44, 45, 46].

Путем конъюгации полисахаридных антигенов с белком-носителем иммунный ответ становится Т-зависимым и, как следствие, подобная вакцина стимулирует более высокий антигенный ответ у детей раннего возраста (рис. 2). Кроме того, происходит выработка В-лимфоцитов памяти и прайминг для последующей ревакцинации, что выражается очень быстрым увеличением концентрации антител при последующей иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной [47].



**Рис. 2.** Т-независимый (а) и Т-зависимый (б) иммунные ответы после введения полисахаридной и конъюгированной вакцин [адаптировано из: Escola J., Anttila M. *Ped Inf Dis J* 1999; 18: 543-51]

Фазы I и II клинических исследований показали, что пневмококковые конъюгированные вакцины безопасны и стимулируют первичный и бустерный иммунный ответ у новорожденных и детей раннего возраста [47, 48, 49, 50, 51]. По данным двойного слепого рандомизированного исследования гептавалентной конъюгированной вакцины у 37 868 новорожденных и детей раннего возраста в Калифорнии, общая эффективность вакцины в

профилактики инвазивных заболеваний составила 97,4% (95% доверительный интервал – 82,7–99,9%). В настоящее время вакцина лицензирована в США и Европе [52].

Кроме того, в этом же исследовании показано достоверное снижение частоты острого среднего отита на 7% ( $p < 0,04$ ). Эта вакцина представляет собой стерильный раствор сахаридов капсулярных антигенов пневмококков серотипов 4, 6 В, 9 V, 14, 18 С, 19 F и 23 F, индивидуально конъюгированных с нетоксичным вариантом дифтерийного токсина CRM<sub>197</sub>.

Ограничением к использованию конъюгированных пневмококковых вакцин является невозможность включения серотипов больше определенного числа [53]. Имеющиеся вакцины или находящиеся на различных стадиях клинических исследований содержат от 7 до 11 серотипов. Принимая во внимание существенные региональные различия между серотипами, вызывающими инвазивные заболевания в различных регионах мира, а также у детей до 2-летнего возраста в старших популяциях, гептавалентная вакцина может оказаться недостаточно эффективной.

Значение конъюгированной вакцины для детей старшего возраста и взрослых еще необходимо определить. Предварительные данные, полученные у здоровых лиц в возрасте 50 лет и старше и у пациентов, иммунизированных в связи с болезнью Ходжкина, показывают, что иммунный ответ после применения конъюгированной вакцины существенно не отличался от такового после использования полисахаридной [54, 55].

В одном исследовании местные реакции (боль, отек в месте инъекции и др.) возникали несколько чаще у получивших конъюгированную вакцину [54]. В качестве возможного подхода к применению препаратов у взрослых может быть введение конъюгированной вакцины с целью прайминга иммунной системы с последующим введением 23-валентной вакцины для стимулирования бустерного иммунитета к серотипам, входящим в оба препарата, а также Т-независимый ответ к входящим только в полисахаридную вакцину [56, 57].

**Пневмококковые белковые вакцины.** Многообещающий альтернативный подход к профилактике пневмококковых инфекций – разработка вакцин к некапсульным антигенам, общим для всех пневмококковых серотипов. Белковыми антигенами, используемыми для подобной цели, были нейраминидаза, ауто- и пневмолизин, пневмококковые поверхностные протеины А и С (PspA и PspC), пневмококковый поверхностный адгезин А (PsaA или 37 кДа протеин) [58, 59, 60, 61].

Эти белки теоретически могут обеспечивать не только защиту против всех пневмококковых серотипов, но и стимулировать Т-зависимый иммунный ответ с развитием иммунологической памяти. До настоящего времени широко исследована возможность использования только пневмолизина, PspA и PsaA для создания вакцин.

Интраназальное введение PspA мышам не только приводило к выработке местного и системного иммунного ответа, предотвращая колонизацию пневмококками, но и обеспечивало защиту от системных инфекций после внутривенного, интратрахеального и интраперитонеального введений живой культуры [62]. Вакцина, состоящая из живого рекомбинантного штамма *Salmonella typhimurium*, экспрессировавшего пневмококковый PspA, колонизировала лимфоидную ткань кишечника, селезенку и печень мышей после пероральной иммунизации и стимулировала выработку сывороточных и локальных anti-PspA антител, обеспечивая защиту против вирулентных для мышей штаммов *Streptococcus pneumoniae* [63].

**ДНК-вакцины.** Потенциальные преимущества ДНК-вакцин особенно привлекательны в развивающихся странах, где существует потребность в вак-

цинах с невысокой стоимостью, не требующих хранения в холодильнике. Результаты предварительных исследований эффективности пневмококковой ДНК-вакцины показали, что иммунизация мышей плазмидами, экспрессирующими PspA, стимулировала значительный иммунный ответ и обеспечивала некоторую защиту против внутривенного введения *S. pneumoniae* серотипа 3 [64].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время имеются эффективные пути специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций у взрослых и детей.

Однако необходимо помнить о том, что перед широким использованием в России полисахаридной и конъюгированной вакцин необходимо провести многоцентровые эпидемиологические исследования с целью определения преобладающих серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные и неинвазивные инфекции в различных регионах. Их результаты позволят определить возможную эффективность вакцин с точки зрения принципов доказательной медицины.

### Литература

1. Wright A.E., Morgan W.P., Cantab M.B., Colebrook L., Lond M.B., Dodgson R.W., Lond M.D. Observation on prophylactic inoculations against pneumococcus infection, and on the results which have been achieved by it. *Lancet* 1914; 1:87-95.
2. Heidelberg M., Avery O.T. *J Exp Med* 1923; 38:73-9.
3. Schiemann O., Casper W. *Ztschr Hyg Infektionskr* 1927; 108: 220-57.
4. MacLeod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945; 82:445-65.
5. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60:759-76.
6. Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G., Coetzee A.M., Koornhof H.J., Hayden-Smith S., Reid R.D. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89:184-9.
7. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238:2613-6.
8. Plouffe J., Breiman R., Facklam R. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults: implication for therapy and prevention. *JAMA* 1996; 275:194-8.
9. Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G., Hughey D.F. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987; 293: 279-84.
10. Musher D.M., Groover J.E., Rowland J.M., Watson D.A., Struewing J., Baughn R.E., Mufson M.A. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to re-vaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17:67-73.
11. Vella P.P., McLean A.A., Woodhour A.F., Wiebel R.E., Hilleman M.R. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164:435-8.
12. Go E.S., Ballas Z.K. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:205-15.
13. Romero-Steiner S., Musher D.M., Cetron M.S., Pais L.B., Groover J.E., Fiore A.E., Plikaytis B.D., Carlone G.M. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999; 29:281-8.
14. Romero-Steiner S., Libutti D., Pais L.B., Dykes J., Anderson P., Whitin J.C., Keyserling H.L., Carlone G.M. Standardization of an opsonophagocytic assay of the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4:415-22.
15. Koivula I., Sten M., Leinonen M., Makela P.H. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a ran-



- domized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103:281-90.
16. Simberkoff M.S., Cross A.P., Al-Ibrahim M., Baltsch A.L., Geiseler P.J., Nadler J., Richmond A.S., Smith R.P., Schiffman G., Shepard D.S., van Eeckhout J.P. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1318-27.
  17. Ortqvist A., Hedlund J., Burman L.A., Eibel E., Hofer M., Leinonen M., Lindblad L., Sundelof B., Kalin M., Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-age and elderly people. *Lancet* 1998; 351:399-403.
  18. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of six year study. *Arch Intern Med* 1947; 79:518-31.
  19. Gaillat J., Zmirou D., Mallaret M.R., Rouhan D., Bru J.P., Stahl J.P., Delormas P., Micoud M. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes agees vivant en institution. *Rev Epidem Sante Publ* 1985; 33:437-44.
  20. Clemens J.D., Shapiro E.D. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomized clinical trials? *Rev Infect Dis* 1984; 6:589-600.
  21. Clemens J.D., Brenner R., Rao M., Tafari N., Lowe C. Evaluation of new vaccines for developing countries: efficacy or effectiveness? *JAMA* 1996; 275:390-7.
  22. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988; 108:653-7.
  23. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R., Schroeder D., Parcells V., Margolis A., Adair R.K., Clemens J.D. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991; 325:1453-60.
  24. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R. Polysaccharide pneumococcal vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270:1826-31.
  25. Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K., Fisch M.J., Germanson T.P., Adal K.A., Anglim A.M. Preventing pneumococcal bacteremia at patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2336-40.
  26. Fiore A.E., Elliott J.A., Franklin A.R., Facklam R.R., Butler J.C., the Pneumococcal Sentinel Surveillance Working group. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness among children of ages 2 through 5. Infectious Diseases Society of America 35th Annual Meeting, September 15, 1997, San Francisco, California. Abstract 615.
  27. Forrester H.L., Jahningen D.W., LaForce F.M. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987; 83:425-30.
  28. Sisk J.E., Moskowitz A.J., Whang W., Fedson D.S., McBean A.M., Plouffe J.F., Centron M.S., Butler J.C. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278:1333-9.
  29. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (R-8): 1-24.
  30. Fedson D.S., Musher D.M., Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, editors. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999. p. 553-607.
  31. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., Meffe F., Sankey S.S., Weisfeld L.A., Detsky A.S., Kapoor W.N. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666-77.
  32. Jackson L.A., Benson P., Sneller V.-P., Butler J.C., Thompson R.S., Chen R.T., Lewis L.S., Carlone C., DeStefano F., Holder P., Lezhava T., Williams W.W. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281:243-8.
  33. Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in patients in the elderly. *J Infect Dis* 1997; 176:1100-4.
  34. Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N., Pirruccello S., Stevenson M. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174:1191-9.
  35. Katzenstein T.L., Gerstoft J., Nielsen H. Assessments of plasma HIV RNA and CD4 cell counts after combined Pneumovax® and tetanus toxoid vaccination. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:239-41.
  36. O'Dempsey T.J.D., McArdle T., Ceesay S.J., Banya W.A.S., Demba E., Secka O., Leinonen M., Kayhty H., Francis N., Greenwood B.M. Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Vaccine* 1996; 14:963-70.
  37. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic-care facilities – Massachusetts, October 1995, Oklahoma, February 1996, and Maryland, May–June 1996. *MMWR* 1997; 46:60-2.
  38. Nuorti J.P., Butler J.C., Crutcher J.M., Guevara R., Welch D., Holder P., Elliott J.A. An outbreak of pneumonia and bacteremia due to multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 338:1861-8.
  39. Fiore A.E., Iverson C., Messmer T., et al. Outbreak of pneumonia in a long-term care facility: antecedent human parainfluenza virus 1 infection may predispose to bacterial pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1112-7.
  40. USPHS / IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1997; 127:922-46.
  41. Rodriguez-Barradas M.C., Musher D.M., Kahart C., et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal

- vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165:553-6.
42. Hilleman M.R., Carlson A.J., McLean A.A., Vella P.P., Weibel R.E., Woodhour A.F. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981; 3 (Suppl.): S31-S42.
  43. DeStefano F., Goodman R.A., Noble G.R., McClary G.D., Smith S.J., Broom C.V. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. *JAMA* 1982; 247:2551-4.
  44. Douglas R.M., Paton J.C., Duncan S.J., Hansman D.J. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983; 148:131-7.
  45. Koskela M., Leinonen M., Haiva V.M., Timonen M., Makela P.H. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:45-50.
  46. Leinonen M., Sakkinen A., Kalliokoski R., Luotonen J., Timonen M., Makela P.H. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:39-44.
  47. O'Brien K.L., Steinhoff M.C., Edwards K., Keyserling H., Thoms M.L., Madore D. Immunological priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:425-30.
  48. Steinhoff M.C., Edwards K., Keyserling H., Thoms M.L., Johnson C., Madore C., Hogerman D. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:368-72.
  49. Kayhty H., Ahman H., Ronnberg P.-R., Tillikainen R., Eskola J. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *J Infect Dis* 1995; 172:1273-8.
  50. Anderson E.L., Kennedy D.J., Geldmacher K.M., Donnelly J., Mendelman P.M. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Pediatr* 1996; 128:649-53.
  51. Rennels M.B., Edwards K.M., Keyserling H.L., et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM<sub>197</sub> in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101:604-11.
  52. Black S., Shinefeld H., Fireman B., et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (3):187-95.
  53. Siber G.R. Pneumococcal disease; prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994; 265:1385-7.
  54. Powers D.C., Anderson E.L., Lottenbach K., Mink C.M. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J Infect Dis* 1996; 173:1014-8.
  55. Molrine D.C., George S., Tarbell N., et al. Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:828-34.
  56. Chan C.Y., Molrine D.C., George S., et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccines after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996; 173:256-8.
  57. Vernacchio L., Neufeld E.J., MacDonald K., et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 133:275-8.
  58. Lock R.A., Paton J.C., Hansman D. Comparative efficacy of pneumococcal neuraminidase and pneumolysin as immunogens protective against *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Path* 1988; 5:461-7.
  59. McDaniel L.S., Sheffield J.S., Delucchi P., Briles D.E. PspA, a surface protein of *Streptococcus pneumoniae*, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular serotype. *Infect Immun* 1991; 59:222-8.
  60. Sampson J.S., Furlow Z., Whitney A.M., Williams D., Facklam R., Carlone G.M. Limited diversity of *Streptococcus pneumoniae* psaA among pneumococcal vaccine serotypes. *Infect Immun* 1997; 65:1967-71.
  61. Briles D.E., Hollingshead S.K., Swiatlo E., et al. PspA and PspC: Their potential for use as pneumococcal vaccines. *Microb Drug Resist* 1997; 3:401-8.
  62. Wu H.-Y., Nahm M.H., Guo Y., Russell M.W., Briles D.E. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997; 175:839-46.
  63. Nayak A.R., Tinge S.A., Tart R.C., McDaniels L.S., Briles D.E., Curtiss R. A live recombinant virulent oral Salmonella vaccine expressing pneumococcal surface protein A induces protective responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1998; 66:3744-51.
  64. McDaniel L.S., Loechel F., Benedict C., Greenway T., Briles D.E., Conry R.M., Curiel D.T. Immunization with a plasmid expressing pneumococcal surface protein A (PspA) can elicit protection against fatal infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Gene Ther* 1997; 4:375-7.

УДК [616.211+616.216]-002.1-085.281

## **Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях**

*(По материалам рекомендаций Американской академии отоларингологии, хирургии головы и шеи, Американского общества ринологов, Американской академии аллергических заболеваний ЛОР-органов, 2000, Клинического консультативного комитета по синуситу у детей и взрослых, 2000, Американской академии педиатрии, 2001, Центров по контролю и профилактике заболеваний, США, 2001)*

**А.А. Тарасов<sup>1</sup>, Е.И. Каманин<sup>1</sup>, А.И. Крюков<sup>2</sup>, Л.С. Страчунский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра оториноларингологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр оториноларингологии, Москва, Россия

<sup>3</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Острый риносинусит является одним из самых распространенных заболеваний ЛОР-органов и занимает 5-е место среди всех заболеваний по числу назначаемых антибиотиков. Однако до настоящего времени остается ряд проблем, связанных с антибактериальной терапией. Главные из них – избыточное назначение антибиотиков и назначение антибиотиков без учета их активности против основных возбудителей. В статье представлен обзор четырех рекомендаций по диагностике и лечению острого риносинусита, подготовленных американскими экспертами в 2000–2001 гг. Обращается внимание на дифференциальную диагностику вирус-

ного и бактериального риносинуситов, возможности различных методов дополнительной диагностики. Приводятся современные данные о резистентности бактериальных возбудителей, описываются антибактериальные препараты, применяемые для терапии острого риносинусита, и схемы их назначения. На основе доказательных данных анализируется обоснованность назначения другой медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, острая респираторная вирусная инфекция, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

---

Контактный адрес:  
Александр Анатольевич Тарасов  
214019, Смоленск, а/я 5  
Факс: (0812) 61-12-94  
Эл. почта: tarasov@antibiotic.ru

## Acute Bacterial Rhinosinusitis: Current Approaches to the Diagnostic and Antibacterial Therapy in Outpatient Settings

(According to the guidelines of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Rhinologic Society, American Academy of Otolaryngic Allergy, 2000, Clinical Advisory Committee on Pediatric and Adult sinusitis, 2000, American Academy of Pediatrics, 2001, Centers for Disease Control and Prevention, 2001)

A.A. Tarasov<sup>1</sup>, E.I. Kamanin<sup>1</sup>, A.I. Kryukov<sup>2</sup>, L.S. Stratchounski<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Otolaryngology, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Otolaryngology, Moscow, Russia

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

Acute rhinosinusitis is one of the most common disorders in otolaryngology and is on 5th place among all diseases based on the amount of all prescribed antimicrobials. But a number of problems in the antimicrobial therapy of this pathology still remain, among which the overuse of antibiotics and administration of antibiotics without taking into account the activity against the most common pathogens are the main. The review of four recent recommendations on diagnostic and therapy of acute rhinosinusitis is given in this article. The attention is focused on the differential diagnostic of viral

and bacterial rhinosinusitis, and the significance of different methods of diagnostic procedures. The current data on the antimicrobial resistance trends in common bacterial pathogens are given. Principles of choice of antimicrobials and therapeutic regimens are described. Validity of administration of non-antimicrobial therapy is analyzed on the basis of evidence-based data.

**Key words:** acute rhinosinusitis, acute respiratory viral infection, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, antimicrobial resistance, antimicrobial therapy.

### Введение

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов по обращаемости за медицинской помощью. В подавляющем большинстве случаев он является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В США взрослый человек в среднем переносит ОРВИ 2–3 раза в год, и в целом ежегодно регистрируется около 1 млрд случаев вирусных инфекций дыхательных путей. Приблизительно 0,5–2% случаев ОРВИ осложняются бактериальной инфекцией околоносовых синусов. Следовательно, около 20 млн человек в США ежегодно переносят ОБРС.

Основу лечения ОБРС составляет антибактериальная терапия, поэтому риносинусит занимает 5-е место среди всех заболеваний по числу назначаемых антибиотиков. Так, в США в 1992 г. 12% всех антибиотиков

были выписаны по поводу риносинусита.

Однако существует ряд проблем, связанных с антибактериальной терапией ОБРС. В о - п е р в ы х, это избыточное назначение антибиотиков вследствие гипердиагностики ОБРС. Часто пациентам с симптомами вирусной инфекции в течение всего нескольких дней ставится диагноз ОБРС. В этом случае антибиотики не только неэффективны против вирусов, но способствуют развитию и/или росту резистентности различных бактерий, в том числе и *Streptococcus pneumoniae*.

В о - в т о р ы х, это назначение антибиотиков без учета их активности против основных возбудителей ОБРС. Наглядный пример нерационального назначения антибиотиков: при первом обращении пациенту был назначен ко-тримоксазол, но, когда не улучшилось состояние – цефаклор и, наконец, когда снова не

было улучшения – гентамицин. Ни один из использованных антибиотиков не относится к препаратам выбора для эмпирической терапии заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, – основных возбудителей ОБРС.

В целях методической помощи врачам в правильной диагностике, разумном использовании дополнительных методов исследования, выборе адекватной антибактериальной терапии в последнее время создаются согласительные рекомендации по ведению пациентов с ОБРС. Как правило, подобные рекомендации вырабатываются широким кругом врачей различных специальностей, а также на основании результатов современных контролируемых исследований.

В данной статье представлен обзор рекомендаций по диагностике и лечению риносинусита, разработанных Американской академией отоларингологии, хи-

рургии головы и шеи, Американским обществом ринологов и Американской академией аллергических заболеваний ЛОР-органов (American Academy of Otolaryngic Allergy, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Rhinologic Society, 2000) [1], Клинического консультативного комитета по синуситу у детей и взрослых (Clinical Advisory Committee on Pediatric and Adult sinusitis, 2000) [2], Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, 2001) [3], Центра по контролю и профилактике заболеваний, США (Centers for Disease Control and Prevention, 2001) [4].

## **Диагностика острого риносинусита**

### **Клинические данные**

#### **Острые респираторные вирусные инфекции и вирусный риносинусит**

Рассматривая вопросы дифференциальной диагностики ОБРС, американские эксперты выделяют *два* принципиальных положения.

**1. Большинство случаев острого риносинусита, диагностированного в амбулаторных условиях, имеют вирусную этиологию.**

К предрасполагающим факторам развития риносинусита относят: ОРВИ, аллергический и медикаментозный риниты, травму, инородные тела полости носа, анатомические ее особенности и др. (табл. 1). При этом происходят воспаление и отек слизистой оболочки полости носа, ведущие к обструкции выводных протоков околоносовых синусов. Под действием вирусов, кроме того, угнетается мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия. Затрудненное дренирование синусов и сниженный мукоцилиар-

Таблица 1. **Предрасполагающие факторы развития риносинусита [2]**

Острые респираторные вирусные инфекции
Аллергический ринит
Медикаментозный ринит
Инфекции зубочелюстной системы
Анатомические особенности полости носа (искривление носовой перегородки, гипертрофия носовых раковин и т. п.)
Медицинские манипуляции (назотрахеальная интубация, носопищеводный зонд, тампонада носа)
Гормональные изменения (ринит беременной)
Купание, ныряние
Неблагоприятные факторы внешней среды (табачный дым, загрязненная атмосфера и т. п.)
Иммунодефицитные состояния
Хронические заболевания (муковисцидоз, диабет, синдромы Картагенера, Янга, бронхиальная астма)

ный транспорт приводят к застою секрета, понижению рН и оксигенации синусов и создают благоприятную среду для роста бактерий.

Несмотря на большое количество предрасполагающих факторов, наиболее частыми состояниями, предшествующими развитию ОБРС и соответственно имеющими наибольшее значение в практике, являются ОРВИ.

В среднем взрослый человек болеет ОРВИ 2–3 раза в год. Около 50% ОРВИ вызываются риновирусами. Другими возбудителями могут быть коронавирусы, вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, адено- и энтеровирусы. Рино- и коронавирусы не вызывают больших повреждений эпителиальных клеток в отличие от вирусов гриппа и аденовирусов. Большинство этих инфекций имеет сезонный характер и чаще встречаются ранней весной и ранней осенью.

По эпидемиологическим данным, в США за медицинской помощью обращается только около 15% пациентов с ОРВИ. Бактериальная инфекция околоносовых синусов присоединяется в 0,5–2% случаев ОРВИ [5, 6]. Даже если предположить, что часто-

та бактериальных осложнений составляет 2% и что все пациенты с бактериальным риносинуситом обращаются за медицинской помощью, то все равно доля пациентов с ОБРС среди всех обратившихся за помощью по поводу острых респираторных симптомов не превысит 13%. Однако, по врачебным записям, соотношение числа больных с диагнозами ОРВИ и ОБРС составляет приблизительно 1:1. На этом основании эксперты делают вывод, что врачи часто ошибочно диагностируют ОРВИ как ОБРС.

**2. Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного риносинуситов на основании клинических данных затруднительна.**

Во всех четырех рекомендациях указывается на сходность клинической картины острого вирусного и бактериального риносинуситов. Основным дифференциальным признаком признается длительность болезни.

*О присоединении бактериальной инфекции необходимо думать, если у пациентов с ОРВИ существенно не снизилась выраженность симптомов после 7–10 дней симптоматического лечения или если симптомы прогрессивно ухудшаются.*



Типичными проявлениями ОРВИ являются различные комбинации следующих симптомов: чиханье, ринорея, заложенность носа, гипосмия/аносмия, чувство тяжести в лице, заложенности ушей, боль в горле, кашель, миалгия, повышение температуры тела (табл. 2).

Одновременно часто воспаляется слизистая оболочка околоносовых синусов. Так, Т. Puhakka и соавт. [7] зарегистрировали у 39% молодых людей с типичной ОРВИ изменения слизистой оболочки на рентгенограмме околоносовых синусов на 7-й день болезни, а J.M.Jr. Gwaltney и соавт. [8] у 87% пациентов выявили изменения при компьютерной томографии (КТ) синусов.

Клиническая картина ОБРС во многом сходна с вирусным риносинуситом. Пациенты могут предъявлять жалобы на гнойные выделения из носа или затекание их в глотку, заложенность носа, боль/чувство давления в лице, иногда с иррадиацией в зубы/уши, болезненность при пальпации околоносовых синусов, ухудшение обоняния, кашель, повышение температуры тела, недомогание (табл. 2). При передней риноскопии в обоих случаях выявляются гиперемия, отек слизистой оболочки, различные выделения.

*Цвет и характер выделений из носа не являются достоверными критериями бактериальной инфекции, так как и при ОРВИ через несколько дней от начала заболевания выделения из носа могут становиться слизисто-гнойными за счет присоединения нейтрофилов.*

Учитывая схожесть клинической картины и отсутствие четких диагностических критериев, нет ничего удивительного в гипердиагностике ОБРС. По мнению специалистов, диагноз ОБРС соответствует действи-

тельности только в 40–50% случаев. Часто при ОРВИ и врачи, и пациенты считают, что исчезновение симптомов происходит слишком медленно, поэтому необходимо назначить антибиотик.

Однако J.M. Gwaltney и соавт. [9] показали, что симптомы ОРВИ могут продолжаться от 1 до 33 дней и исчезать в разные сроки. Так, повышенная температура тела, миалгия, боль в горле, чиханье имеют тенденцию к значительному уменьшению после 5 дней. В то же время ринорея и кашель могут сохраняться в течение 2–3 нед. Только у 25% пациентов длительность симптомов превышает 14 дней, большинство же чувствуют себя здоровыми или почти здоровыми через 7–10 дней от начала проявлений ОРВИ.

Признаки бактериальной инфекции околоносовых синусов при КТ (уровень жидкости или полное затемнение синуса) выявлены у 80% амбулаторных пациентов с симптомами риносинусита длительностью более 7 дней и

только у 20% – с длительностью болезни менее 7 дней [10]. В то же время у 70% пациентов без характерных изменений при КТ длительность болезни также превышала 7 дней. Исходя из этого делается вывод, что длительность симптомов риносинусита 7 дней и более является признаком присоединения бактериальной инфекции средней чувствительности и низкой специфичности.

Исключая длительность болезни, могут ли другие симптомы помочь в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального риносинуситов? Отвечая на этот вопрос, в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний США анализируются результаты 7 исследований ОБРС [10–16]. Отмечается, что, к сожалению, во всех работах использовались разные и не всегда совершенные критерии отбора пациентов, ни в одном не использовался «золотой» стандарт диагностики ОБРС – высокая плотность бактерий в ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл) в содер-

Таблица 2. Сравнительная оценка симптомов ОРВИ и ОБРС

Симптом	ОРВИ	ОБРС
Заложенность носа	+++	+++
Чиханье	+++	–
Боль в горле	+++	–
Миалгия	+++	–
Серозные или слизистые выделения из носа	+++	+
Гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку	+	+++
Чувство тяжести/давления в лице	+	+++
Боль в лице с иррадиацией в зубы/уши	–	+++
Болезненность при пальпации околоносовых синусов	–	++
Гипосмия/аносмия	++	++
Повышение температуры тела	++	++
Головная боль	++	+++
Кашель	++	+
Недомогание	+++	+++

**Примечание:** (–) – не характерно, (+) – встречается редко, (++) – встречается часто, (+++) – характерно.

Таблица 3. Активность различных антибиотиков против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [1]

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>	
	Пенициллиночувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный	$\beta$ -Лактамазо (-)	$\beta$ -Лактамазо (+)
<b><math>\beta</math>-Лактамы:</b>					
амоксциллин	√	√	√	√	
амоксциллин/ клавуланат	√	√	√	√	√
цефаклор	√				
цефуросим	√	√		√	√
цефподоксим	√	√		√	√
цефиксим	√			√	√
<b>Макролиды:</b>					
азитромицин	√	±		±	±
klarитромицин	√	±		±	±
эритромицин	√	±			
<b>Линкосамиды:</b>					
клиндамицин	√				
<b>Тетрациклины:</b>					
доксциклин	√				
<b>Фторхинолоны:</b>					
левофлоксацин	√	√	√	√	√
моксифлоксацин	√	√	√	√	√

Примечание: √ – хорошая активность, (±) – слабая активность.

жимом околоносовых синусов, полученном при их пункции. Не было выявлено ни одного признака или симптома, который бы один достоверно предсказывал наличие бактериальной инфекции, хотя сочетание нескольких признаков имеют достаточно высокую диагностическую ценность.

Так, гнойные выделения из носа, боль в лице или верхних зубах, особенно односторонняя, односторонняя болезненность при пальпации максиллярных синусов и ухудшение симптомов после первоначального улучшения с высокой вероятностью говорят о бактериальной инфекции.

В то время как чувство тяжести во всем лице, затекание отделяемого в глотку, головная боль и кашель мало помогают в дифференциальной диагностике острого бактериального и затя-

нувшегося вирусного риносинусита.

#### Дополнительные методы исследования

«Золотой» стандарт диагностики ОБРС – пункция околоносовых синусов. Но вследствие своей инвазивности и потенциальной болезненности американские эксперты считают данный метод неприемлемым в качестве рутинной манипуляции в амбулаторной практике.

Из дополнительных методов исследования при остром риносинусите используются диафаноскопия, ультразвуковое исследование, рентгенография, КТ, ядерно-магнитный резонанс. Диагностическая ценность данных методов различна.

**Диафаноскопия.** Для ее выполнения требуются полностью затемненное помещение и источ-

ник света высокой мощности. Дает возможность выявить изменения в максиллярных и лобных синусах в 60 и 90% случаев соответственно, но не позволяет дифференцировать вирусную и бактериальную инфекции.

Область применения *ультразвукового исследования* ограничена максиллярными синусами, дает минимум информации о лобных и решетчатых синусах. Чувствительность метода (около 73%) не позволяет дифференцировать вирусный и бактериальный риносинуситы.

**Рентгенография околоносовых синусов** – наиболее частый метод дополнительной диагностики. При наличии изменений на рентгенограммах он обладает средней чувствительностью (76%) и специфичностью (79%) по сравнению с пункцией синуса [17]. Диагностическая ценность различ-

Таблица 4. Сравнительная характеристика антибиотиков, применяемых при лечении риносинусита [2]

Антибиотик	Преимущества	Недостатки
Амоксициллин	Наиболее активен, среди $\beta$ -лактамов, против АРП Хорошая переносимость Недорогой Большой опыт клинического применения	Неэффективен против $\beta$ -лактамазопродуцирующих возбудителей
Амоксициллин / клавуланат	Не разрушается $\beta$ -лактамазами Активен против аэробов и анаэробов Принимается 2–3 раза в день	Чаще вызывает диарею и псевдомембранозный колит Не имеет преимуществ перед амоксициллином при лечении заболеваний, вызванных АРП Высокая стоимость
Цефуроксим аксетил	Достаточно широкий спектр активности, включающий $\beta$ -лактамаз (+) <i>H. influenzae</i> Хорошая переносимость Принимается 2 раза в день	Менее активен, чем амоксициллин, против АРП Суспензия обладает горьким вкусом Высокая стоимость
Цефиксим	Высокая активность против <i>H. influenzae</i> Хорошая переносимость	Недостаточная активность против <i>S. pneumoniae</i>
Цефаклор	Хорошая переносимость	Недостаточная активность против <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i>
Эритромицин	Активен против чувствительных пневмококков Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином	Неактивен против <i>H. influenzae</i> Высокая частота нежелательных реакций Принимается 4 раза в день
Азитромицин	Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином Длительный период полувыведения позволяет использовать короткие курсы лечения Принимается 1 раз в день	Слабее, чем $\beta$ -лактамы, действует на <i>S. pneumoniae</i> Активность против <i>H. influenzae</i> дискутабельна
Кларитромицин	Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином Вызывает меньшее число нежелательных реакций, чем эритромицин Принимается 2 раз в день	Слабее, чем $\beta$ -лактамы, действует на <i>S. pneumoniae</i> Активность против <i>H. influenzae</i> дискутабельна Металлический привкус после приема
Киндамицин	Хорошая активность против <i>S. pneumoniae</i> и анаэробов	Часто вызывает нежелательные реакции желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит) Неактивен против <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>
Доксициклин	Активен против пенициллиночувствительных пневмококков и моракселлы Недорогой	Слабо действует на пенициллинорезистентных пневмококков и гемофильную палочку. Не применяется у детей младше 8 лет
Левофлоксацин, моксифлоксацин	Широкий спектр активности, включающий основных возбудителей риносинусита Низкая резистентность возбудителей Принимается 1 раз в день	Не применяются у пациентов моложе 18 лет
Ко-тримоксазол	Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином Хорошая активность против основных возбудителей риносинусита Принимается 2 раза в день Недорогой	Высокий уровень резистентности <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> Может вызывать тяжелые нежелательные реакции (синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла)

ных изменений в предсказании присутствия гнойного секрета в синусах изучена в нескольких исследованиях [18–23].

Наибольшей специфичностью обладают полное затемнение си-

нуса – около 85% (76–91%) и наличие уровня жидкости в синусе – около 80% (71–87%). Утолщение слизистой оболочки имеет низкую специфичность (40–50%), сравнимую с тща-

тельной клинической оценкой пациента.

Отсутствие изменений на рентгенограмме обладает чувствительностью порядка 90% и с большой долей вероятности поз-

Таблица 5. Дозы и режимы приема пероральных антибиотиков при лечении острого бактериального риносинусита

Препараты	Режим дозирования внутрь		Связь с приемом пищи
	у взрослых, г	у детей, мг/кг/сут	
<b>Выбора:</b>			
амоксциллин	0,5, 3 раза в сутки	40 в 3 приема	Независимо от еды
амоксциллина/клавуланат	0,675, 3 раза в сутки	50 в 3 приема	Во время еды
цефуроксим аксетил	0,25, 2 раза в сутки	30 в 2 приема	Во время еды
<b>Альтернативные:</b>			
левофлоксацин	0,5, 1 раза в сутки	–	Независимо от еды
моксифлоксацин	0,4, 1 раза в сутки	–	Независимо от еды
<b>При аллергии к <math>\beta</math>-лактамам:</b>			
азитромицин	0,5, 1 раза в сутки, 3 дня	10 в 1 прием, 3 дня	За 1 ч до еды
кларитромицин	0,5, 2 раза в сутки	15 в 2 приема	Независимо от еды
клиндамицин	0,15, 4 раза в сутки	20 в 3 приема	За 1–2 ч до еды, запивать большим количеством воды

**Примечание:** левофлоксацин, моксифлоксацин не рекомендуется принимать одновременно с препаратами железа, комплексными витаминными препаратами, содержащими железо и/или цинк, антацидами, содержащими магний, алюминий или кальций.

воляет исключить бактериальный риносинусит.

КТ и ядерно-магнитный резонанс – наиболее точные методы дополнительной диагностики, позволяющие детально увидеть изменения в околоносовых синусах. Но они требуют специального оборудования, дорогостоящие и создают высокую лучевую нагрузку на пациента.

Анализируя преимущества и недостатки дополнительных методов, американские эксперты приходят к выводу, что *при простых неосложненных случаях риносинусита нет необходимости применять диафаноскопию, ультразвуковое исследование или рентгенографию, и диагноз должен ставиться на основании клинической картины.*

КТ и ядерно-магнитный резонанс должны применяться только в случаях тяжелого течения болезни и подозрений на осложнения.

### Микробная этиология острого бактериального риносинусита

#### Основные возбудители

Наиболее частыми возбудителями ОБРС являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Обзор различных исследований показывает, что частота встречаемости этих возбудителей остается относительно постоянной в последние десятилетия и составляет приблизительно 20–43% для *S. pneumoniae*, 22–35% – для *H. influenzae*, 2–10% – для *M. catarrhalis*. Стрептококки, анаэробы, *Staphylococcus aureus* встречаются в небольшом числе случаев.

#### *S. pneumoniae*

*S. pneumoniae* – грамположительный факультативный анаэроб, относится к  $\alpha$ -гемолитическим стрептококкам. Для его выделения из биологического материала необходимы сложные питательные среды, содержащие кровь или сыворотку, и инкубация в атмосфере с повышенным содержанием CO<sub>2</sub>.

Отличительные признаки пневмококка – задержка роста оптохином и аутолиз в присутствии солей желчи. Пневмококки обычно покрыты капсулой из полисахаридов, на основании которых проводится серологическая классификация.

Выделяют более 90 серотипов пневмококков, объединенных в более чем 42 серогруппы. Колонизация носоглотки различными серотипами пневмококка наступает сразу после рождения ребенка, причем носительство отдельного штамма может продолжаться от 1 до 12 мес.

Из-за частых генетических комбинаций происходит быстрая смена колонизирующих штаммов. Установлено, что около 2/3 детей и 1/3 взрослых являются носителями пневмококков. Эта частота увеличивается в периоды сезонов ОРВИ.

#### *H. influenzae*

Род *Haemophilus* – факультативные анаэробы в виде мелких полиморфных грамотрицательных палочек. Для роста большинства из них необходимы атмосфера, обогащенная CO<sub>2</sub>, и

X- и V-ростовые факторы, содержащиеся в гемолизированной крови (шоколадный агар).

Штаммы *H. influenzae* подразделяются на некапсулированные и капсулированные, последние в свою очередь делятся на 6 серотипов (серотипы *a-f*). Инфекции верхних дыхательных путей (отиты, синуситы, обострение хронического бронхита) обычно вызывают некапсулированные штаммы.

### ***M. catarrhalis***

Это аэробные грамотрицательные кокки, растущие на простых средах без добавления крови или сыворотки. *M. catarrhalis*, как и *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, колонизирует носоглотку в раннем детском возрасте, и к 2 годам около 78% детей становятся бактерионосителями.

### **Резистентность основных возбудителей ОБРС к антибиотикам**

Основной метод изучения чувствительности микроорганизмов – определение *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) антибиотиков для соответствующих бактерий.

По величине МПК пенициллина пневмококки можно разделить на *три* группы:

- 1) чувствительные – МПК  $\leq 0,06$  мг/л;
- 2) умеренно резистентные – МПК 0,12–1 мг/л;
- 3) резистентные – МПК  $\geq 2$  мг/л.

Часто две последние группы объединяют одним термином – «пенициллинорезистентные» пневмококки. Если *S. pneumoniae* не чувствителен к 3 или более классам антибиотиков, то такие штаммы считаются полирезистентными или антибиотикорезистентными пневмококками (АРП).

В последние десятилетия вызывает тревогу нарастание резистентности *S. pneumoniae* к анти-

биотикам. В США (1998) 16,1 и 28,6% штаммов, выделенных у амбулаторных пациентов с заболеваниями дыхательных путей, были соответственно умеренно резистентными или резистентными к пенициллину. Пневмококки, резистентные к макролидам, клиндамицину, ко-тримоксазолу и доксициклину, составляли 32,5, 10,8, 43,2% и 21,7% соответственно [24].

Характерно, как и для пневмококка, нарастание резистентности *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Основной механизм развития резистентности у этих микроорганизмов – выработка  $\beta$ -лактамаз. В США около 40% штаммов *H. influenzae* являются  $\beta$ -лактамазпродуцирующими. Доступные в настоящее время макролиды (за исключением азитромицина и кларитромицина) обладают природной низкой активностью против *H. influenzae*. К ко-тримоксазолу резистентны 24% штаммов. В то же время сохраняют высокую активность амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефподоксим и фторхинолоны [24].

В настоящее время около 98% штаммов *M. catarrhalis* продуцируют  $\beta$ -лактамазы, более 90% резистентны к ко-тримоксазолу. В то же время сохраняется высокая чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму, фторхинолонам и макролидам [24].

### **Антибиотикотерапия и резистентность бактерий**

Широкое применение антибиотиков способствует появлению и распространению резистентных микроорганизмов. Так, носительство резистентных штаммов *S. pneumoniae* связано как с недавним приемом пациентом антибиотиков, так и с проживанием в районе с высоким уровнем их потребления.

A. Nissinen и соавт. [25] установили, что одновременно с ростом использования цефалоспоринов увеличивается количество  $\beta$ -лактамазпродуцирующих штаммов *M. catarrhalis*. В Финляндии статистически значимо резистентность снизилась после уменьшения использования макролидов в течение 2 лет [26]. Эти данные подтверждают необходимость продуманного назначения antimicrobных препаратов.

### **Антибактериальная терапия**

Во всех четырех рекомендациях указывается, что антибиотики следует назначать для лечения только ОБРС, поскольку они не влияют на исход заболевания в случае вирусного риносинусита. Учитывая принципиальные различия в подходах к терапии легких, среднетяжелых и тяжелых форм болезни (в частности, терапия тяжелых форм с первого дня лечения требует хирургических манипуляций), данные рекомендации касаются только легкого и среднетяжелого течения.

Целями антибактериальной терапии ОБРС являются:

- восстановление стерильности синуса и нормализация состояния слизистой оболочки;
- предотвращение развития осложнений;
- предотвращение перехода болезни в хроническую форму.

### **Группы антибиотиков**

С учетом спектра основных возбудителей заболевания группы антибиотиков, применяемых для лечения ОБРС, включают:  $\beta$ -лактамы, макролиды, линкосамиды, тетрациклины, фторхинолоны и ко-тримоксазол (табл. 3, 4).

**$\beta$ -Лактамы** включают широкий круг антибиотиков с различным спектром активности. Связываясь с белками клеточной



стенки, они нарушают ее синтез и подавляют рост бактерий.

$\beta$ -Лактамы для перорального применения делятся на пенициллины и цефалоспорины. По сравнению с пенициллинами цефалоспорины обладают расширенным спектром антимикробной активности, улучшенной фармакокинетикой и способностью противостоять действию  $\beta$ -лактамаз.

**Амоксициллин** – производное ампициллина со сходным спектром активности, но улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. Амоксициллин хорошо переносится и редко вызывает нежелательные реакции. Его активность ограничена способностью разрушаться  $\beta$ -лактамазами, которые могут вырабатывать некоторые штаммы *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококки и грамотрицательные анаэробы полости рта.

Благодаря высокой активности и хорошей биодоступности амоксициллин является наиболее предпочтительным из всех пероральных  $\beta$ -лактамов препаратом для терапии пневмококкового синусита. Обычная доза амоксициллина – 1,5–1,75 г/сут для взрослых и 40–45 мг/кг/сут для детей, хотя для преодоления резистентности *S. pneumoniae* может потребоваться доза, превышающая в 2–3 раза обычную.

Амоксициллин обладает хорошей активностью против штаммов *H. influenzae*, не продуцирующих  $\beta$ -лактамазы. В то же время он менее активен в отношении этого микроорганизма, чем цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефподоксим проксетил). Назначение высоких доз амоксициллина помогает решить эту проблему. В то же время амоксициллин неэффективен против  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*.

**Амоксициллин/клавуланат.** Учитывая, что резистентность

пневмококков не связана с выработкой  $\beta$ -лактамаз, добавление клавулановой кислоты к амоксициллину не повышает его активность против пенициллинорезистентных штаммов. Однако клавуланат восстанавливает активность амоксициллина против  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки, моракселлы, стафилококков (за исключением метициллинорезистентных) и анаэробов полости рта. Вследствие этого амоксициллин/клавуланат является одним из ведущих препаратов в терапии ОБРС.

**Цефуроксим аксетил** обладает широким спектром активности, высокой эффективностью и низкой частотой развития нежелательных реакций. В то же время он слабо действует на пенициллинорезистентные пневмококки, но сохраняет активность против умеренно резистентных к пенициллину штаммов. Активен против большинства штаммов *H. influenzae*.

**Цефаклор** слабо действует на *H. influenzae*, умеренно активен против пенициллиночувствительных пневмококков и не действует на пенициллинорезистентные штаммы *S. pneumoniae*.

**Цефиксим** обладает высокой активностью против гемофильной палочки, слабо действует на грамположительные бактерии, включая *S. pneumoniae*.

**Макролиды** (*эритромицин, кларитромицин, азитромицин*). Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка микробной клетки. Все макролиды обладают достаточно высокой активностью против макролидочувствительных пневмококков. Однако в связи с возрастающей резистентностью *S. pneumoniae* к макролидам в некоторых случаях терапия оказывается неэффективной.

Хотя кларитромицин и азит-

ромицин более активны по отношению к *H. influenzae*, чем эритромицин, последние исследования показывают, что в целом их активность против гемофильной палочки недостаточна.

Все макролиды активны против *M. catarrhalis*.

**Линкосамиды** (*линкомицин, клиндамицин*), как и макролиды, нарушают синтез белка рибосомами бактерий. Используются для лечения инфекций вызванных анаэробами и чувствительными грам(+) аэробами. Однако эти препараты неактивны против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

**Тетрациклины** (*доксциклин*) обладают достаточно хорошей активностью против пенициллиночувствительных пневмококков и моракселл, но слабо действуют на гемофильную палочку.

**Фторхинолоны** (*левофлоксацин, моксифлоксацин*) вызывают бактерицидный эффект, нарушая биосинтез ДНК. Новые (респираторные) фторхинолоны обладают высокой активностью не только в отношении к *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, но и (в отличие от ципрофлоксацина) против *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы. Назначаются 1 раз в сутки.

Несмотря на высокую активность против основных возбудителей ОБРС, новые фторхинолоны во всех рекомендациях рассматриваются как препараты второго ряда. Они должны назначаться пациентам с аллергией на другие группы антибиотиков или при рецидивирующем тяжелом осложненном течении ОБРС. Противопоказаны в детском возрасте.

**Ко-тримоксазол.** Большое количество штаммов пневмококка и гемофильной палочки резистентны к ко-тримоксазолу, а моракселла обладает природной резистентностью. Поэтому данный

препарат не рекомендуют при ОБРС.

### **Выбор антибиотика для терапии ОБРС**

*Выбирать антибиотик для лечения ОБРС следует с учетом нескольких факторов:*

– степени тяжести болезни и скорости развития основных симптомов;

– антибактериальной терапии в предшествующие 4–6 нед;

– эффективности назначенной терапии в первые 3 сут.

Термины «риносинусит легкого и среднетяжелого течения» отражают, с одной стороны, степень дискомфорта пациента во время заболевания, а с другой, большую или меньшую вероятность неэффективности лечения. В то же время тяжесть течения болезни не зависит от присутствия или отсутствия антибиотикорезистентности у возбудителя инфекции.

Главным фактором, связанным с возможным наличием резистентных штаммов бактерий, является предшествующая антибактериальная терапия. Исходя из этого при назначении лечения врач должен учитывать, принимал ли пациент какие-либо антибиотики в предшествующие 4–6 нед.

*При отсутствии улучшения в первые 72 ч от начала лечения можно с большой долей уверенности говорить, что назначенный антибиотик неэффективен. Поэтому желательно проводить осмотр пациента, а при необходимости – коррекцию терапии на 3–4-е сутки от начала лечения.*

Анализ результатов различных клинических исследований, при котором учитывались такие факторы, как частота выделения возбудителей ОБРС, частота самовыздоровления и микробиологическая эффективность антибиотиков *in vitro*, позволил состав-

ить шкалу предположительной эффективности антибиотиков при лечении острого риносинусита [1]. Согласно этой шкале эффективность лечения новыми фторхинолонами (левофлоксацином, моксифлоксацином) и амоксициллином/клавуланатом будет более 90%; амоксициллином (высокие дозы), цеффиксимом (если заболевание вызвано *H. influenzae* или *M. catarrhalis*), цефуроксимом аксетилом – 80–90%, линкосамидами, если заболевание вызвано грам(+) микрофлорой, доксициклином, макролидами (азитромицином, кларитромицином, эритромицином) – 70–80% и цефаклором – 50–60%. Частота самовыздоровления при остром риносинусите достигает 46,6% [1].

Исходя из сказанного для начальной терапии острого риносинусита легкой степени тяжести у пациентов, не получавших антибиотиков в предшествующие 4–6 нед, рекомендуются амоксициллин (в дозе от 1,5 до 3,5 г/сут в регионах с относительно высокой частотой резистентности пневмококков к пенициллину), амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. Хотя доксициклин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин и котримоксазол могут быть альтернативой у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллинам, терапия может оказаться неэффективной в 20–25% случаев.

При легком течении у пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4–6 нед, и при среднетяжелом течении начинать терапию следует с амоксициллина/клавуланата, амоксициллина (3–3,5 г/сут) или цефуросима аксетила. Левофлоксацин и моксифлоксацин рекомендуются больным с гиперчувствительностью к пенициллинам.

У пациентов со среднетяжелым течением, получавшим ра-

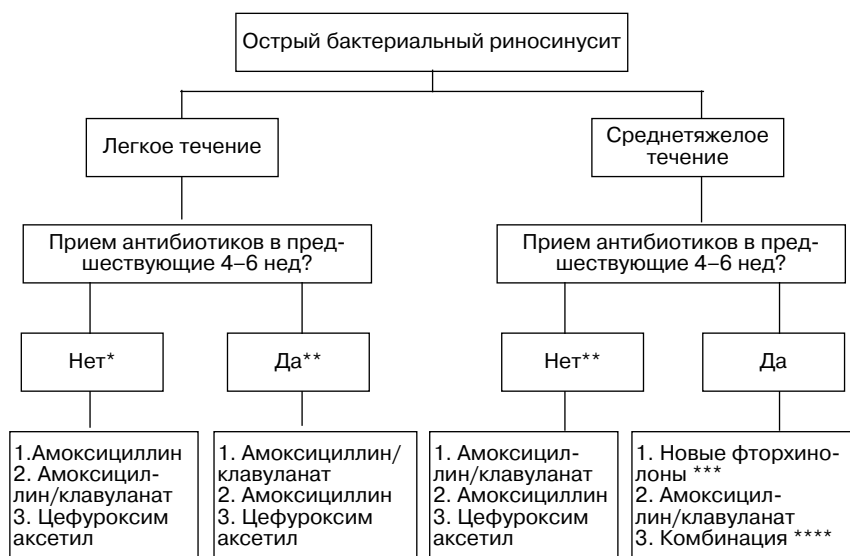
нее антибиотики, рекомендуется начинать лечение с амоксициллина/клавуланата, левофлоксацина, моксифлоксацина. Возможно применение комбинации амоксициллина или клиндамицина, действующих на грам(+) микрофлору, и цефиксима, активного против грам(–) микрофлоры (см. рисунок). Однако, по нашему мнению, применение такой комбинации недостаточно обоснованно и ее эффективность не подтверждена результатами рандомизированных клинических исследований.

В случае назначения эффективного антибиотика и сохранения симптоматики часто необходимо провести дополнительное исследование больного (КТ, фиброскопия полости носа, пункция околоносовых синусов с микробиологическим исследованием).

Антибактериальная терапия у детей строится по тем же принципам, что и у взрослых. Необходимо также учитывать тяжесть заболевания, предшествующий (в течение 6 нед) прием антибиотиков и эффективность терапии в первые 3 сут. Кроме того, всегда надо обращать внимание на возраст пациента и посещение организованных детских коллективов (у детей младше 2 лет и детей, посещающих детские сады или ясли, больше вероятность наличия резистентных возбудителей).

Препаратами выбора являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. При аллергии на  $\beta$ -лактамы рекомендуются макролиды (азитромицин, кларитромицин) или (при доказанной пневмококковой этиологии) клиндамицин. Фторхинолоны противопоказаны в детском возрасте. Доксициклин может назначаться детям старше 8 лет.

Дозы и режим дозирования



\* У пациентов с гиперчувствительностью к пенициллинам рекомендуются доксициклин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин или ко-тримоксазол.

\*\* Препаратами выбора являются  $\beta$ -лактамы. У пациентов с гиперчувствительностью к  $\beta$ -лактамам рекомендуются левофлоксацин, моксифлоксацин.

\*\*\* Левофлоксацин, моксифлоксацин.

\*\*\*\* Амоксициллин или клиндамицин на грам(+) микрофлору и цефиксим на грам(-) микрофлору.

Выбор антибиотика для лечения острого бактериального риносинусита [1].

препаратов, рекомендованных для терапии ОБРС, представлены в табл. 5.

### Дополнительная медикаментозная терапия

Основная цель дополнительной терапии риносинусита – облегчить симптомы болезни. Она включает назначение *деконгестантов* – местных или системных противоотечных средств, антигистаминных препаратов, муколитиков, местных кортикостероидов, анальгетиков, промывание полости носа солевыми растворами (физиологический или гипертонический). Целесообразность назначения некоторых из этих препаратов дискуссионна.

Местные деконгестанты (ксилометазолин, оксиметазолин и т. д.), воздействуя на  $\alpha$ -адренергические рецепторы слизистой оболочки полости носа, уменьшают ее отек и улучшают таким

образом носовое дыхание. Одновременно улучшается дренирование околоносовых синусов. Из-за возможности развития медикаментозного ринита данные препараты не рекомендуются применять более 3–5 дней.

Системные деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин гидрохлорид) также могут уменьшать отек слизистой оболочки носа. Но из-за нежелательных эффектов, в частности из-за частого развития бессонницы и повышения артериального давления, они не находят широкого применения при ОБРС.

В настоящее время нет данных, подтверждающих пользу от приема антигистаминных препаратов при лечении ОБРС у пациентов без аллергии. Только в одном проспективном рандомизированном исследовании у детей с ОБРС сравнивали эффективность антигистаминного препа-

рата и плацебо в дополнение к амоксициллину [27].

В этом исследовании дополнительная терапия включала оксиметазолин интраназально и деконгестант–антигистаминный сироп (бромфенирамин и фенилпропаноламин) перорально. Различий в клинических и рентгенологических исходах между группами не зафиксировано.

Кроме того, антигистаминные препараты могут вызывать сухость слизистой оболочки полости носа и околоносовых синусов и ухудшать таким образом мукоциллиарный клиренс. Американские эксперты не рекомендуют антигистаминные препараты в качестве дополнительной терапии при остром риносинусите.

Мало данных о действии интраназальных кортикостероидов при остром риносинусите. По данным I.V. Barlan и соавт. [28], интраназальный спрей будесонида в дополнение к антибиотику давал средний эффект на симптомы только на второй неделе лечения. В двойном слепом рандомизированном исследовании E.O. Meltzer и соавт. [29] преимущество флунизолида в дополнение к антибактериальной терапии было незначительным и имело минимальное клиническое значение. В то же время в двойном слепом рандомизированном исследовании R.J. Dolog и соавт. [30] установили статистически достоверную эффективность интраназального спрея флутиказона в дополнение к антибактериальной терапии при остром рецидивирующем или обострении хронического риносинусита.

В целом мало причин ожидать существенного эффекта от интраназальных стероидов при ОБРС, когда имеется улучшение от антибактериальной терапии на 3–4-й день лечения.

Так как многие пациенты с ОБРС жалуются на головные и

лицевые боли, то при необходимости оправданно применение анальгетиков.

Пока нет публикаций об исследовании эффективности муколитиков, солевых капель или спреев. Теоретически они могут быть полезны для предотвращения образования корок и разжижения густого секрета. Кроме того, физиологический раствор может действовать как мягкий вазоконстриктор.

### Заключение

Практические клинические рекомендации основаны на дока-

занных фактах диагностики и лечения риносинусита. Они акцентируют внимание на клинической диагностике, рациональном использовании дополнительных методов исследования, стратегии выбора терапии. Главная их цель – довести до широкого круга врачей в относительно сжатом виде результаты большого количества современных контролируемых исследований.

Необходимо отметить, что, хотя представленные рекомендации подготовлены разными коллективами авторов, основные положения в них совпадают, и нет

вопросов, в которых бы были принципиальные противоречия. В то же время рекомендации не являются абсолютным указанием к действию, они всегда должны соотноситься с местными условиями и опытом врача.

С течением времени, по мере изменения эпидемиологии резистентности микроорганизмов, появления новых антибиотиков и методик диагностики и лечения они, несомненно, будут пересматриваться и дополняться.

### Литература

1. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2000; 123:S1-S32.
2. Brook I, Gooch III W.M., Jenkins S.G., et al. Medical management of acute bacterial sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:S1-S20.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
4. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:498-505.
5. McIsaac W.J., Levin N., Goel V. Visits by adults to family physicians for the common cold. *J Fam Pract* 1998;47:366-9.
6. Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-23.
7. Puhakka T., Makela M.J., Alanen A., et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:403-8.
8. Gwaltney J.M. Jr., Phillips C.D., Miller R.D., et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
9. Gwaltney J.M. Jr., Hendley J.O., Simon G., et al. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
10. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183-8.
11. Hansen J.G., Schmidt H., Rosborg J., et al. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.
12. Berg O., Carefelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
13. Williams J.W. Jr., Simel D.L., Roberts L., et al. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705-10.
14. Van Duijn N.P., Brouwer H.J., Lamberts H. Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography. *BMJ* 1992; 305:684-7.
15. Van Buchem L., Peeters M., Beaumont J., et al. Acute maxillary sinusitis in general practice: the relation between clinical picture and objective findings. *Eur J General Pract* 1995;1:155-60.
16. Axelsson A., Runze U. Symptoms and signs of acute maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1976;38:298-308.
17. AHCPR. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research; 1999.
18. Engels E.A., Terrin N., Barza M., et al. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:852-62.
19. McNeill R.A. Comparison of findings on transillumination, x-ray and lavage of the maxillary sinus. *J Laryngol Otol* 1963;77:1009-13.
20. Revonta M. Ultrasound in the diagnosis of maxillary and frontal sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1980;370:1-55.
21. Laine K., Maatta T., Varonen H., et al. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 1998;36:2-6.
22. Savolainen S., Pietola M., Kiukaanniemi H., et al. An ultrasound device in the diagnosis of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:148-52.
23. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 1996;313:325-9.

- 
24. Jacobs M., Bajaksouzian S., Lin G., et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to oral agents: results of a 1998 US outpatient surveillance study. ICAAC 1999; Abstract C-61.
25. Nissinen A., Gronroos P., Huovinen P. Development of  $\beta$ -lactamase-mediated resistance to penicillin in middle-ear isolates of *Moraxella catarrhalis* in Finnish children, 1978–1993. Clin Infect Dis 1995;21:1193-6.
26. Seppala H., Klaukka T., Lehtonen R., et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A Streptococci in Finland. N Engl J Med 1997;337:441-6.
27. McCormick D.P., John S.D., Swischuk L.E., et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. Clin Pediatr (Phila) 1996;35:457-60.
28. Barlan I.B., Ercan E., Bakir M., et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:598-601.
29. Meltzer E.O., Orgel H.A., Backhaus J.W., et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1993;92:812-23.
30. Dolor R.J., Witsell D.L., Hellkamp A.S., et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. JAMA 2001;286:3097-105.



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 отдельном опубликованном документе (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 публикуемую статью.

#### **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 промежутки), для помещения вверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

#### Авторство

Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание.

Право называться автором должно основываться на:

- 1) значительном вкладе в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) написании текста статьи или внесении принципиальных изменений;
- 3) одобрении окончательной версии, которая сдается в печать.

Все три условия должны быть соблюдены. Участие, заключающееся только в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается 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 отбирались большие 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», «корреляции» и «выборка», для обозначения нестатистических понятий. Дайте определение статистическим терминам, сокращениям и большинству символов.

### Результаты

Представляйте свои результаты в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения.

### Обсуждение

Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение» или «Результаты». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области.

Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся 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 опечаток*

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162: 278]. *West J Med* 1995; 162: 28-31.

## Книги и другие монографии

[Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля вместо точки с запятой между фамилией издателя (названием издательства) и годом издания ошибочно использовалась запятая].

16. *Физические лица в качестве авторов*

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. *Редакторы, составители в качестве авторов*

Norman I.J., 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-GOE169200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: 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 electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

## Другие опубликованные материалы

25. *Газетная статья*

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col.5).

26. *Аудио- и видеоматериалы*



HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

#### 27. Юридические материалы

Публичное право:  
Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

#### Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

#### Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

#### Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:  
Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

#### 28. Карта

North Carolina. Tuberculosis rates per 100 000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

#### 29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3: 1-18.

#### 30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. 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 127×73 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 проделанной работы;

4) имя, адрес и номер телефона автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска. В письме должна быть представлена любая другая информация, которая может быть полезна редактору. Например, к какому типу публикуемых в данном журнале статей относится представляемая рукопись, согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций.

К рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или сообщение информации, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий

лиц, внесших вклад в данную работу.

## ОТДЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

### Определение рецензируемого журнала

Рецензируемый журнал – это журнал, в котором большинство публикуемых статей представляется на рецензирование специалистам, не входящим в состав редакции. Число и тип рукописей, посылаемых на рецензию, количество рецензентов, процедура рецензирования и учет мнений рецензентов могут варьировать; поэтому каждый журнал должен сообщать о своих правилах для авторов. Это полезно как для читателей, так и для потенциальных авторов.

### Редакционная свобода

Как владельцы (учредители), так и редакторы медицинских журналов прилагают все усилия к тому, чтобы издаваемый ими журнал был доступным и читаемым, отвечал поставленным задачам и имел разумную стоимость. Тем не менее функции владельцев (учредителей) и редакторов различны. Владельцы (учредители) имеют право назначать и увольнять редакторов, принимать важные деловые решения, к осуществлению которых могут быть в полной мере привлечены редакторы.

Редакторы должны иметь все полномочия в решении вопросов, связанных с содержанием журнала. Они всемерно должны отстаивать концепцию редакционной свободы, во 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 политической ограничением доступа общественности к неопубликованным работам.

3. Освещение средствами массовой информации докладов на научных конференциях и публикация в них кратких сообщений не противоречит политике ограничения доступа общественности к неопубликованным работам (см. «Множественные и дублирующие публикации»).

Исследователи, представляющие свои работы на научных конференциях, должны быть готовы обсудить их с репортерами, однако при этом им следует воздержаться от сообщения большего количества деталей, чем содержалось в их речи.

4. Если статья должна быть опубликована в ближайшее время, то редакторы могут помочь средствам массовой информации в подготовке точных сообщений. 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.