

ISSN 1684-4386

Клиническая
Микробиология и
Антимикробная
Химиотерапия

№ 1, Том 5, 2003

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»
<http://www.m-vesti.ru>

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№ 019273)
Тираж 3000 экз.

Подписные индексы:

По объединенному каталогу
«Подписка-2003», том I:
38290 – для индивид. подписчиков;
38041 – для организаций.

По каталогу «Газеты. Журналы»
на 2-е полугодие 2003 г. агентства
«Роспечать»:

82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74.
Тел./факс: (095)263-5372,
946-0716

Журнал включен в перечень периоди-
ческих научных изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в кото-
рых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Адрес электронной почты:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:

<http://www.antibiotic.ru/cmac>
<http://www.microbiology.ru/cmac>
<http://www.m-vesti.ru>

Присланные в редакцию статьи
рецензируются

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Болезни и возбудители

В.А. Аковбян, С.А. Масюкова, Е.В. Владимирова,
А.Б. Зудин, С.Б. Покровская – Генитальный герпес:
современные проблемы и пути их решения4

Антимикробные препараты

Л.С. Страчунский, А.В. Веселов, В.А. Кречиков – Моксифлоксацин:
настоящее и будущее в ступенчатой терапии19

Коротко о новом

Каспофунгин – первый противогрибковый препарат
из группы эхинокандинов32

Антибиотикорезистентность

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, О.У. Стецюк, А.С. Андреева,
А.Г. Щебников, исследовательская группа РОСНЕТ –
Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков
в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*,
выделенных в отделениях реанимации и интенсивной
терапии России35

Методические рекомендации

Г.А. Клясова – Практические рекомендации
по антибактериальной терапии инфекций у пациентов
с нейтропенией (По материалам рекомендаций Американского
общества инфекционных болезней)47

А.Дж. Манграм, Т.К. Хоран, М.Л. Пирсон,
Л.К. Сильвер, В.Р. Джарвис – Профилактика инфекций в области
хирургического вмешательства (Руководство НПСРАС)74

Информация

Краткие правила для авторов102

Главный редактор:
Синопальников А.И. Москва

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

Исполнительный директор:
Пискунов Г.Г. Москва

Production Manager:
Piskunov G.G. Moscow

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

Senior 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

Ответственный секретарь: Дехнич А.В.

Editorial Manager: Dekhnich A.V.

Ответственный редактор: Якушин С.Б.

Assistant Editor: Yakushin S.B.

Редакционная коллегия:
Богомильский М.Р. Москва
Евструпов 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

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

Международный редакционный совет:
Акар Ж. Париж, Франция
Бартлет Дж. Балтимор, США
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

International Advisory Board:
Acar J. Paris, France
Bartlett J. Baltimore, USA
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. Hudinge, Sweden
Rubinstein E. Tel-Aviv, Israel
Semenov V. Vitebsk, Byelorussia

Редактор номера:
Ляшенко Н.И. Москва

Editor of Issue:
Ljashenko N.I. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

Volume 5, No 1, 2003

Journal of Interregional Association
for Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy

Publisher:
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
<http://www.m-vesti.ru>

Journal is registered by
Russian Committee
on Press and Mass Media
30 September 1999 (No 019273)
Print run 3,000

Corresponding Address:
Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
125284, Moscow, Russia, PO Box 74
Tel./Fax: +7 095 263-5372
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:
<http://www.antibiotic.ru/cmacc>
<http://www.microbiology.ru/cmacc>

Peer reviewed

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

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Diseases and Pathogens

- V.A. Akovbyan, S.A. Masyukova, E.V. Vladimirova,
A.B. Zudin, S.B. Pokrovskaya – Genital Herpes: Recent Problems
and Their Solutions4

Antimicrobials

- L.S. Stratchounski, A.V. Veselov, V.A. Kretchikov – Moxifloxacin:
the Present and the Future in the Sequential Therapy19

ABC of New Antimicrobials

- Caspofungin – The First Antifungal Drug
of the Echinocandins Group32

Antimicrobial Resistance

- L.S. Stratchounski, G.K. Reshedko, O.U. Stetsiouk, A.S. Andreeva,
A.G. Tschebnikov, and ROSNET Study Group – Comparative Activity
of Antipseudomonal Antibiotics Against Nosocomial Strains
of *P. aeruginosa* in Russian ICUs35

Guidelines

- G.A. Klyasova – Practice Guidelines for the Antimicrobial
Therapy in Neutropenic Patients with Cancer (According
to the Guidelines of Infections Diseases Society of America)47
- A.J. Mangram, T.C. Horan, M.L. Pearson,
L.C. Silver, W.R. Jarvis – Guideline for Prevention of Surgical
Site Infection74

Information

- Instructions for Authors102

УДК 618.1-022:578.825.11

Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения

В.А. Аковбян¹, С.А. Масюкова², Е.В. Владимирова², А.Б. Зудин³, С.Б. Покровская⁴

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия

² Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва, Россия

³ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Генитальный герпес (ГГ) – широко распространенная болезнь, вызываемая вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии и патогенеза ГГ, клиническая картина различных форм болезни, основные методы и критерии диагностики, особенности специфической терапии ГГ, такие, как лечение первичного эпизода ГГ, эпизодическая

противовирусная терапия, профилактическое применение противовирусных препаратов. Обсуждаются перспективы лечения и профилактики ГГ, включая не только специфические противовирусные средства, но и применение вакцин и иммуномодулирующих препаратов.

Ключевые слова: генитальный герпес, эпидемиология, лечение, профилактика.

Genital Herpes: Recent Problems and Their Solution

V.A. Akovbyan¹, S.A. Masyukova², E.V. Vladimirova², A.B. Zudin³, S.B. Pokrovskaya⁴

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named under N.F. Gamaleya of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

² State Institute of Postgraduate Medical Education of the Ministry of Defense, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

⁴ Central Research Dermato-Venerological Institute of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Genital herpes (GH) is widely distributed sexually transmitted disease that is caused by herpes simplex virus type 1 and 2. This article presents the questions of epidemiology and pathogenesis of this infection. Clinical features and major criteria for diagnosis of GH are described in detail. Special attention is paid to the questions of specific antiviral therapy of GH, such

as treatment of primary GH, episodic antiviral therapy, prophylactic use of antiviral agents. Perspectives of therapy and prophylaxis of GH, including specific antivirals as well as vaccines and immunomodulatory agents are also discussed.

Key words: genital herpes, epidemiology, treatment, prophylaxis.

Введение

Многие годы *генитальный герпес* (ГГ) оставался вне зоны внимания врачей практического здраво-

охранения, что было связано прежде всего с недостаточными возможностями лабораторной диагностики герпесвирусной инфекции, недооценкой роли *вируса простого герпеса* (ВПГ) в инфекционной патологии человека, а также отсутствием эффективных методов лечения.

В настоящее время ситуация качественно изме-

Контактный адрес:
Ваган Армаисович Аковбян
vagan@dol.ru

нилась: появились новые методы диагностики герпесвирусной инфекции на основе молекулярно-биологических принципов, разработаны эффективные методы лечения, во врачебной среде формируется понимание важности проблемы ГГ и его осложнений, касающихся в первую очередь репродуктивного здоровья человека и неонатальной патологии.

Эпидемиология

В начале 70-х годов прошлого века в США и странах Европы был отмечен резкий рост заболеваемости ГГ, которая к 80-м годам увеличилась 10-кратно и составила в Англии и Франции 80, а в США – 178 случаев на 100 тыс. населения [1, 2–4]. Так, в 1999 г. в мире было зарегистрировано 86 млн больных ГГ (IFMH, 1999). По сравнению с 80-ми годами к концу столетия число зарегистрированных случаев ГГ возросло в США на 13–40%, в странах Европы – на 7–16%. Наиболее высокий рост достиг в Африке – 30–40% [5].

В России официальная статистика ГГ проводится только с 1993 г., и за 5 лет (1994–1999 гг.) заболеваемость увеличилась с 7,4 до 16,3 случая на 100 тыс. населения [6, 7]. Учитывая, что у 20–30% больных ГГ в течение первых 2–3 лет развивается рецидив, общее число таких больных постоянно возрастает, поэтому установить истинное число заболевших не представляется возможным [8–13].

В настоящее время достаточно определенно обозначились причины роста заболеваемости ГГ и основные факторы распространения возбудителя инфекции [14–17]:

- большое число половых партнеров, пренебрежение принципами безопасного секса, раннее начало половой жизни, рост числа гомосексуальных связей;
- бессимптомное течение ГГ, отсутствие контроля за передачей вируса;
- отсутствие учета заболеваемости ГГ и анализа эпидемиологической ситуации, что создает иллюзию отсутствия проблемы герпеса;
- отсутствие интегрированного подхода к тактике ведения больных, рассредоточенных среди специалистов различного профиля;
- отсутствие стандартов диагностики, систем психосоциальной реабилитации, консультирования, профилактики и т. д.

ГГ может вызываться вирусами простого герпеса 2-го (ВПГ-2) и 1-го (ВПГ-1) типов и встречается во всех популяционных группах, причем наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в возрастных группах 20–29 и 35–40 лет [18, 19, 4]. Штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному

типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к воздействию различных физических и химических факторов, что в конечном итоге определяет особенности клинических проявлений болезни.

Раньше считалось, что штаммы ВПГ-1 чаще удается выделить при поражении кожи лица, верхних конечностей, а штаммы ВПГ-2 – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией очага не обнаруживалось. В настоящее время установлено, что ГГ, вызываемый ВПГ-1, стал обнаруживаться чаще [3, 17]. В Великобритании, например, подсчитано, что в 50% случаев первичный ГГ вызывается ВПГ-1. Генитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, рецидивирует гораздо реже, чем при генитальной локализации очага инфекции, вызванной ВПГ-2, составляющей 95% от общего числа больных *рецидивирующим генитальным герпесом* (РГГ).

Соотношение особенностей вирусов обоих типов при ГГ обнаруживает не только географическую, возрастную, но и социально-экономическую вариативность: ВПГ-1 чаще выявляется у женщин, страдающих РГГ в возрасте 16–20 лет (55%), у пациентов с низким социально-экономическим статусом ВПГ-1 при РГГ регистрируется в 10% случаев, у пациентов средних социальных слоев – в 50% [2, 5].

Результаты сероэпидемиологических исследований показали также значительную разницу между распространением серопозитивности ВПГ и клиническими проявлениями болезни. Для США и развитых стран Европы наиболее характерна типичная форма РГГ, в то время как для развивающихся стран – атипичное или бессимптомное течение инфекции. Объясняется это тем, что антитела к ВПГ-2 у белого населения обнаруживаются гораздо реже, чем у лиц негроидной расы, поэтому у последних заболевание протекает чаще атипично [20]. В связи с этим они не обращаются в специализированные учреждения и таким образом являются источниками распространения инфекции.

Согласно данным исследователей, только 20% инфицированных ВПГ имеют диагностированный симптоматический ГГ, 60% – нераспознанный симптоматический герпес (атипичную форму) и 20% – бессимптомный герпес [21, 22]. Установлена также возможность бессимптомного выделения вируса у мужчин и женщин. Кроме риска передачи инфекции половому партнеру, бессимптомное выделение вируса у женщин, очевидно, является важным источником неонатальной инфекции.

С эпидемиологической точки зрения очень важными являются данные об устойчивости ВПГ во внешней среде [18, 19]. При комнатной температу-

ре и нормальной влажности ВПГ сохраняется в течение суток, при температуре 50–52°C инактивируется через 30 мин, а при низких температурах (–70°C) вирус способен сохранять жизнеспособность в течение 5 сут. На металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) вирус выживает в течение 2 ч, на влажной стерильной медицинской вате и марле – в течение всего времени их высыхания (до 6 ч).

Патогенез

Основными звеньями патогенеза герпетической инфекции являются:

- инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы и пожизненная персистенция ВПГ;

- тропизм ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам, обуславливающий полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции.

Вирус начинает размножаться в месте инокуляции (входные ворота инфекции): красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктивы, где проявляются типичные пузырьковые высыпания, и проникает в кровяное русло и лимфатическую систему.

На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи и слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках.

Инфицирование сенсорных ганглиев – один из важных этапов патогенеза герпетической инфекции. При герпесе лица – это чувствительные ганглии тройничного нерва, при герпесе гениталий – ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса для его половой передачи. Распространение ВПГ в центростремительном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса [9, 19, 23, 24].

В определенных условиях ВПГ размножается в Т- и В-лимфоцитах больного [8, 25, 26].

В последнее время установлено, что ВПГ персистирует также и в эпидермоцитах кожи, эпителии слизистых оболочек и секретах. Вирусемия – обязательный этап как первичной, так и рецидивирующей инфекции. Разнообразие клинических проявлений герпеса объясняется тем, что внедрение вируса не всегда вызывает местную очаговую реакцию [27, 28].

По мнению большинства исследователей, основу различных клинических проявлений инфекции со-

ставляют особенности местного и общего иммунитета. Тяжесть течения первичного эпизода и характер иммунного ответа влияют на последующую частоту рецидивов, которые, как правило, возникают у больных с высоким титром антител к ВПГ-2 [21].

В большинстве случаев типичная клиническая картина ГГ позволяет поставить диагноз без применения дополнительных лабораторных методов исследования. В клинике нередко приходится проводить дифференциальную диагностику между проявлениями ГГ и другими заболеваниями вирусной и невирусной этиологии – мягким шанкром, первичным и вторичным сифилисом, чесоткой, травматическими поражениями гениталий, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, пузырьчаткой, пемфигоидом, доброкачественной семейной хронической пузырьчаткой Хейли–Хейли, болезнями Дарье, Бехчета, Крона [16]. В таких ситуациях необходима лабораторная диагностика ВПГ.

Диагностика

В практической деятельности наиболее доступными методами диагностики являются [29]:

- молекулярно-биологические – детекция вирусного генома методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР);

- иммуноморфологические – выявление антигена ВПГ с помощью *прямой и непрямой иммунофлюоресценции* (ПИФ и НИФ);

- серологические – выявление специфических антител к ВПГ (IgA, IgM, IgG) и антигена методом *иммуноферментного анализа* (ИФА);

- вирусологические – выделение вируса в культуре ткани из клинического материала и его идентификация;

- цитологические.

Для постановки диагноза ГГ необходимо использовать материал, полученный непосредственно из полового тракта (соскобы эпителия уретры, цервикального канала, слизь, мазки-отпечатки). Непосредственное выявление антигена в клиническом образце указывает на активную репликацию вируса и является методом, конкурирующим по надежности с методом выделения вируса в культуре тканей.

Обнаружение в крови антител к ВПГ-2 не позволяет достоверно судить о наличии у больного ГГ, так как многие используемые коммерческие серологические наборы не способны точно различать антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 из-за высокого (70%) антигенного сродства обоих типов [30, 31, 32]. Окончательные тесты на определение антител к ВПГ-2 должны основываться на детекции ВПГ-2 типоспецифического поверхностного антигена – гликопротеина gG1–gG2. Чувствительность и специфич-

ность серологических тестов на его основе при исследовании крови составляют 95–99 и 100% соответственно [19]. В настоящее время типоспецифическая серология используется преимущественно в научно-исследовательских целях и не применяется в широкой клинико-лабораторной практике.

Чувствительность большинства известных ИФА тест-систем для выявления ВПГ-инфекции варьирует в пределах 48–98,7% и зависит от исследуемого материала. Наличие перекрестных антигенных связей между штаммами, принадлежащими к ВПГ-1 и ВПГ-2 и другими типами герпесвирусов, требует определенной осторожности при интерпретации результатов лабораторных исследований.

В этой группе существует еще один метод – так называемый *Western blot analysis*: тестирование с помощью твердофазного иммунологического анализа электрофоретически разделенных белков или полипептидов. Метод высокоточен и позволяет дифференцировать антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2.

К молекулярно-биологическим методам относится один из самых перспективных современных методов лабораторной диагностики – ПЦР, позволяющий обнаружить единичные копии вирусной ДНК в клетках, биологических жидкостях (кровь, слюна, материал, взятый из уретры или цервикального канала) и биопсированных тканях.

Лечение

Ни один из известных противовирусных химиопрепаратов не способен элиминировать ВПГ из организма. Наиболее реальные перспективы контроля герпесвирусных инфекций связывают с использованием *ациклических нуклеозидов* для лечения больных. Эти препараты способны не только купировать острые симптомы болезни, но и предупреждать рецидивы инфекции, уменьшая их частоту и тяжесть клинического течения, предупреждать передачу вируса половым партнерам, что в целом улучшает качество жизни пациентов с РГГ [1, 5, 33].

Несмотря на то что с начала использования первого представителя препаратов этой группы – *ацикловира* – прошло около 20 лет, он остается одним из наиболее часто назначаемых противовирусных препаратов и является «золотым» стандартом лечения.

В клинической практике ацикловир заслужил репутацию безопасного препарата, однако его низкие биодоступность (20%) и комплаентность стали причиной разработки препаратов II поколения – *валацикловира* и *фамцикловира* [34]. Все они являются ациклическими аналогами гуанозина и проникают преимущественно в инфицированные вирусом клетки.

Валацикловир (1-валиловый эфир ацикловира) под действием гидролазы в печени и кишечнике быстро и почти полностью превращается в ацикловир. При пероральном его применении биодоступность в 3–4 раза больше, чем у ацикловира [11, 35].

Фамцикловир (пероральная форма пенцикловира) имеет тот же спектр противовирусного действия, однако биодоступность его выше, чем у ацикловира, и составляет около 77% [12, 36].

Профили безопасности валацикловира и фамцикловира аналогичны ацикловиру. Более редкое дозирование обеспечивает их высокую комплаентность.

Противовирусная терапия должна применяться при всех случаях установления диагноза ГГ. Ее целями являются облегчение выраженности симптомов болезни, предупреждение осложнений и рецидивов [37, 38].

Существуют следующие подходы к противовирусной терапии:

- лечение первичного эпизода ГГ;
- эпизодическая противовирусная терапия (для купирования рецидивов);
- профилактическая (превентивная или супрессивная) терапия (непрерывное лечение на протяжении определенного времени для предупреждения рецидивов).

Половые партнеры пациентов с герпетической инфекцией урогенитального тракта подлежат активному выявлению. Лечение необходимо проводить у них при клинических проявлениях герпеса. Следует рекомендовать воздерживаться от половой жизни или использовать презервативы во время обострений.

Лечение первичного эпизода ГГ проводится с помощью ацикловира, валацикловира или фамцикловира.

При первичном эпизоде ГГ используется ацикловир по 400 мг 3 раза в сутки или по 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 дней (в США) или 5 дней (в Европе). При этом сокращается продолжительность выделения вируса и клинических проявлений [5, 39]. Кроме того, ацикловир, возможно, влияет на течение неврологических осложнений, таких, как асептический менингит и задержка мочи.

В тяжелых случаях, сопровождающихся неврологическими осложнениями, ацикловир вводится внутривенно по 5–10 мг/кг 3 раза в сутки [40]. Сравнительное исследование применения высокой пероральной дозы ацикловира (4 г/сут) и стандартной дозы (1 г/сут) для лечения первого эпизода генитальной герпетической инфекции не выявило

Международные рекомендации по терапии генитального герпеса

| | Европа | США |
|--|---|--|
| Первичный эпизод генитального герпеса | Ацикловир 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5 дней | Ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней |
| | Фамцикловир 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней | Ацикловир 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 дней |
| | Валацикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней | Фамцикловир 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней Валацикловир 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней <i>Лечение можно продолжать более 10 дней, если не зажили элементы</i> |
| Эпизодическая терапия рецидивирующего генитального герпеса | Ацикловир 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5 дней | Ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней |
| | Валацикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней | Ацикловир 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5 дней |
| | Фамцикловир 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней | Ацикловир 800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней |
| | | Фамцикловир 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней |
| | | Валацикловир 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–5 дней |
| | | Валацикловир 1 г внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней |
| Супрессивная терапия | Ацикловир 200 мг внутрь 4 раза в сутки ежедневно | Ацикловир 400 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно |
| | Ацикловир 400 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно | Фамцикловир 250 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно |
| | Фамцикловир 250 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно | Валацикловир 500 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно (при частоте рецидивов < 10 в год) |
| | Валацикловир 500 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно (при частоте рецидивов < 10 в год) | Валацикловир 1 г внутрь 1 раз в сутки ежедневно (при частоте рецидивов ≥ 10 в год) |
| | Валацикловир 1 г внутрь 1 раз в сутки ежедневно (при частоте рецидивов ≥ 10 год) | |

каких-либо клинических преимуществ более высокой дозы [41].

Две исследованные группы пациентов не имели значительных различий в продолжительности симптоматики и выделения вируса, а также во времени до появления первого рецидива. У 8% пациентов, получавших более высокую дозу, возникли нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, тогда как в группе, получавшей стандартную дозу, они отсутствовали.

В США валацикловир одобрен для лечения первичного эпизода ГГ в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. В многоцентровом исследовании

643 взрослых пациентов с первичным эпизодом ГГ, не имевших каких-либо иных заболеваний, лечились валацикловиром в дозе 1000 мг 2 раза в сутки или ацикловиром в дозе 200 мг 5 раз в сутки. Показано, что оба препарата одинаково эффективно ускоряют разрешение эпизода герпеса и хорошо переносятся.

Ацикловир и валацикловир не имели значительных различий таких показателей, как продолжительность выделения вируса, срок заживления элементов сыпи, продолжительность болей и срок исчезновения всех симптомов. Нежелательные явления были одинаковыми в обеих группах [13]. В Европе, основываясь на фармакокинетических

свойствах, для лечения первого эпизода ГГ валациклови́р рекомендуется в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Применение 250 мг фамциклови́ра 3 раза в сутки в течение 5–10 дней также эффективно при первичном эпизоде ГГ, как и применение ациклови́ра. В сравнительном исследовании не выявлено значительных различий в сокращении продолжительности выделения вируса при лечении фамциклови́ром в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней и пероральным приемом 200 мг ациклови́ра 5 раз в сутки в течение 5 дней [42].

В двух других сравнительных исследованиях при первичном эпизоде ГГ не выявлено значительных различий между применением 125, 250 или 500 мг фамциклови́ра 3 раза в сутки в течение 10 дней и 200 мг ациклови́ра 5 раз в сутки в течение 10 дней [43].

Кроме того, применение фамциклови́ра в дозах 250, 500 или 750 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней также эффективно, как и 200 мг ациклови́ра 5 раз в сутки в течение 5 дней.

Во всех трех исследованиях не выявлено значительных различий в длительности периода, предшествовавшего прекращению выделения вируса, а также сроков полного заживления и исчезновения всех симптомов. Несомненное преимущество фамциклови́ра перед ациклови́ром – меньшая частота его введения, что увеличивает комплаентность.

Эпизодическое лечение рецидивирующего ГГ заключается в применении ациклови́ра, валациклови́ра или фамциклови́ра во время обострений.

Во время рецидивов болезни ациклови́р применяется внутрь по 400 мг 3 раза в сутки или 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Хотя данное лечение приводит к уменьшению продолжительности выделения вируса и проявлений симптомов отдельных эпизодов, удлинения интервала между рецидивами не происходит.

В рандомизированном исследовании с плацебо-контролем, в котором сравнивалась эффективность ациклови́ра и валациклови́ра, было показано, что оба препарата уменьшают выраженность и продолжительность болевого синдрома [43].

Валациклови́р рекомендован для эпизодического лечения РГГ по 500 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. В плацебоконтролируемом исследовании более 900 пациентов было показано, что валациклови́р при начале приема не позднее чем через 24 ч после появления симптомов уменьшал продолжительность рецидивов и ускорял заживление поражений, а также сокращал продолжительность выделения вируса. Нежелательные явления оказались такими же, как и при приеме плацебо [11]. В сравнительном ис-

следовании использования 500 мг валациклови́ра 2 раза в сутки и 200 мг ациклови́ра 5 раз в сутки при эпизодическом лечении РГГ была показана их одинаковая эффективность [44].

Относительно недавно в рандомизированном двойном слепом исследовании 800 пациентов было доказано, что введение 500 мг валациклови́ра 2 раза в сутки в течение 5 дней не имело значительных отличий от 3-дневной схемы введения с точки зрения срока заживления элементов и продолжительности болевого синдрома. Для ациклови́ра и фамциклови́ра подобных исследований не проводилось.

Фамциклови́р используется как средство эпизодического лечения РГГ в дозе 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней. В двух многоцентровых исследованиях показано, что фамциклови́р значительно эффективнее плацебо при обострениях РГГ [45]. Установлено, что введение фамциклови́ра в дозах 125, 250 или 500 мг 2 раза в день, начатое не позднее чем через 6 ч после появления симптомов, значительно сокращало срок заживления, продолжительность выделения вируса и отека участков поражения.

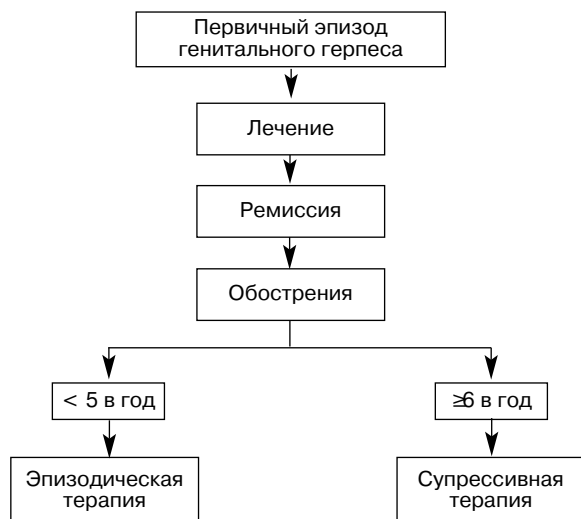
Кроме того, лечение фамциклови́ром значительно уменьшало боль, жжение, болезненность при надавливании. Нежелательные явления фамциклови́ра не отличались от плацебо.

Профилактическая (превентивная, супрессивная) терапия заключается в применении ациклови́ра, валациклови́ра или фамциклови́ра в длительном непрерывном режиме. Такое лечение показано пациентам с частотой обострений от 6 эпизодов в год.

Ежедневный прием 400 мг ациклови́ра внутрь 2 раза в сутки предупреждает развитие рецидивов ГГ [46]. При таком использовании частота обострений уменьшается на 80%, а у 25–30% пациентов в течение всего периода приема ациклови́ра они вообще не возникают [47].

Подавление репликации вируса можно длительно поддерживать без каких-либо существенных нежелательных явлений у больных. При необходимости прием препарата продолжают до 1 года и более. В прошлом предлагалось прерывание лечения каждые 12 мес с целью оценки необходимости продолжения супрессивной терапии. В настоящее время по данному вопросу высказываются противоречивые мнения.

Прерывание лечения требуется не всем пациентам. Лечение должно проводиться с учетом образа жизни и потребности в подавлении, связанной с влиянием физических и психосоциальных факторов. Важным благоприятным эффектом профилактической терапии является снижение психологического давления на пациентов [48].



Принципы лечения рецидивирующего генитального герпеса

Валацикловир рекомендуется для супрессивной терапии в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки (для пациентов, имеющих не более 10 рецидивов в год) или 1 г один раз в сутки (для пациентов, имеющих более 10 рецидивов в год). В сравнительном исследовании приема 500 мг валацикловира один раз в день и приема плацебо было показано, что 69% пациентов, получавших 500 мг валацикловира один раз в сутки, не имели рецидивов в течение 16 нед, тогда как у пациентов, получавших плацебо, они составили только 9,5% [35].

По данным сравнительных исследований, валацикловир также эффективно подавляет ГГ, как и ацикловир [15]. При лечении пациентов, имевших в анамнезе менее 10 рецидивов в год, эффективность валацикловира в дозе 500 мг один раз в сутки достоверно отличалась от таковой при приеме препарата 2 раза в сутки. Однако при лечении пациентов, имевших в анамнезе не менее 10 рецидивов в год, введение 250 мг валацикловира 2 раза в день, 1000 мг валацикловира один раз в день или 400 мг ацикловира 2 раза в день было более эффективным, чем введение 500 мг валацикловира один раз в день [49].

Фамцикловир также эффективен в подавлении РГГ в дозе 250 мг внутрь 2 раза в день. В двух исследованиях супрессивной терапии РГГ фамцикловиром было показано, что длительное его применение значительно эффективнее, чем плацебо, предотвращало рецидивы, удлиняя интервал времени до следующего эпизода.

В многоцентровом исследовании, включавшем 375 женщин, имевших в анамнезе не менее 6 рецидивов ГГ в год, были подобраны дозы препарата:

в течение 4 мес пациентки получали различные дозы фамцикловира (125 мг – один раз в сутки, 125 мг – два раза, 250 мг – один раз, 250 мг – два раза, 500 мг – один раз). Прием 250 мг фамцикловира 2 раза в сутки являлся оптимальным и предотвращал рецидивы у 90% пациенток данной группы, тогда как в группе плацебо обострения отсутствовали лишь у 48% больных [50].

В другом исследовании супрессивной терапии фамцикловиром по 125 мг препарата 3 раза в сутки, 250 мг 2 раза в сутки, 250 мг 3 раза в сутки или плацебо в течение года все 3 режима дозирования фамцикловира значительно отдаляли появление клинически подтверждаемого рецидива. При этом прием препарата 2 раза в сутки было таким же эффективным, как и прием 3 раза в сутки [51].

Все три препарата – *ацикловир*, *валацикловир* и *фамцикловир* – эффективно обеспечивают длительное подавление РГГ. Сравнительные исследования валацикловира и ацикловира показали равноценность этих препаратов.

Бессимптомный герпес

Считается, что бессимптомное выделение ВПГ играет важнейшую роль в передаче инфекции [21]. В многочисленных исследованиях показано, что продолжительная профилактическая терапия противовирусными препаратами значительно уменьшает бессимптомное и субклиническое (в продромальный период) выделение вируса. Так, у 34 женщин с двухлетним анамнезом ГГ прием 400 мг ацикловира 2 раза в сутки в течение 70 дней подавлял субклиническое выделение вируса (0,3% дней от продолжительности исследования по сравнению с 6,9% дней в группе плацебо) [20].

Фамцикловир также уменьшает бессимптомное выделение вируса. Так, при приеме 125 мг фамцикловира 3 раза в сутки, 250 мг фамцикловира 3 раза в сутки и плацебо продолжительность бессимптомного выделения вируса составила 0,52, 0,41 и 3,1% дней соответственно [52]. В другом исследовании было показано, что введение 250 мг фамцикловира 2 раза в сутки значительно эффективнее, чем плацебо, подавляло бессимптомное выделение вируса у мужчин [53].

В исследовании больных СПИДом было показано, что введение 500 мг фамцикловира 2 раза в сутки значительно эффективнее, чем плацебо, уменьшает как выделение вируса, сопровождающееся симптоматикой (0,1 и 4,6% дней соответственно), так и бессимптомное (1,2 и 5,1% дней соответственно) [54].

В исследовании сравнительной эффективности подавления субклинического выделения вируса у мужчин и женщин валацикловиром (500 мг 2 раза в

сутки), ацикловиром (400 мг 2 раза в сутки) и плацебо с использованием культивирования вируса оно отмечалось в 0,7, 0,9 и 15,3% дней соответственно. Продолжительность субклинического выделения при использовании ПЦР для определения выделения вируса составила 7,5, 8,4 и 40,0% дней соответственно [22].

Несмотря на явную пользу применения профилактической терапии противовирусными препаратами в отношении бессимптомного выделения вируса, долго оставалась недоказанной ее способность снижать риск передачи ГГ.

В настоящее время завершено одно из исследований дискордантных по ВПГ-2 партнеров с целью определения эффективности профилактической (супрессивной) терапии в предотвращении передачи вируса. В данном плацебоконтролируемом исследовании было показано, что прием валацикловира в дозе 500 мг один раз в сутки статистически достоверно снижает риск трансмиссии ВПГ-2 у гетеросексуальных дискордантных партнеров [55].

Герпес беременных

Основной причиной герпетической инфекции новорожденных является заражение при прохождении через родовые пути. Возможен и трансплацентарный путь заражения, хотя он наблюдается очень редко [9].

У новорожденных выделяют диссеминированную форму болезни, герпетическое поражение центральной нервной системы и поражение кожи и слизистых оболочек. При своевременном лечении летальность при данных формах инфекции составляет 50, 15 и 0% соответственно. До половины выживших новорожденных могут иметь серьезные неврологические осложнения в отдаленный период [24].

Учитывая большое количество женщин с латентным герпесом, без эпизодов обострения в анамнезе, существует высокий риск бессимптомного выделения вируса в период родов. Идентификация пациенток, относящихся к группе риска, затруднена. Клинические данные, например подробный анамнез генитальных симптомов, также могут оказаться малоинформативными.

Передача вируса новорожденным от матерей, первый эпизод ГГ у которых был отмечен накануне родов, происходит в 20–50% случаев [24]. Частота его передачи от матерей с повторяющимися эпизодами значительно ниже (около 4%) [56]. Однако, учитывая то, что подавляющее большинство активных эпизодов являются рецидивами, существенная доля общего риска связана именно с ними.

Для предупреждения передачи вируса новорож-

денным было рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения у матерей при развитии эпизода ГГ незадолго до или во время родов. Однако абдоминальное родоразрешение не может полностью исключить возможность заражения новорожденного. У женщин с РГГ для предупреждения обострения во время родов допустимо применение за 4 нед до предполагаемого срока родов супрессивной терапии ацикловиром по 400 мг 2 раза в сутки, но эффективность данного подхода окончательно не доказана.

Так как не существует абсолютных методов профилактики передачи ВПГ во время родов, необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, а при признаках заболевания – незамедлительное лечение ацикловиром в дозе 1,5–3 г/м² внутривенно в 3 введения.

Резистентность и альтернативные методы лечения

Штаммы ВПГ, резистентные к ацикловиру, впервые описаны в 1982 г. [57]. Первоначально они были выявлены у больных с вторичным иммунодефицитом, и с ними связывали клиническое прогрессирование болезни. Результаты исследований показывают, что частота выделения ацикловиросезистентных штаммов ВПГ у иммунокомпрометированных пациентов составляет примерно 5% [58].

Кроме того, описана резистентность к ацикловиру у штаммов ВПГ, выделенных от пациентов с пересаженным костным мозгом. Хотя сообщения о появлении резистентности у больных с нормальным иммунитетом встречаются редко (0,1–0,6%), какой-либо корреляции между резистентностью *in vitro* и клиническим прогрессированием не выявлено [59].

В большинстве случаев механизм развития резистентности вируса к ацикловиру заключается в появлении мутантных штаммов ВПГ, неспособных к выработке *тимидинкиназы* (ТК). В большинстве случаев лечение не влияет на латентную инфекцию.

Таким образом, после окончания химиотерапии происходит реактивация вируса с возвратом чаще всего к исходному типу. Однако возможна и реактивация резистентного вируса. Также могут происходить мутации латентных вирусов, приводящие к резистентности.

Итак, можно предположить, что вирус, чувствительный к препарату, сохраняется в латентном состоянии, а экспрессия ТК является мощным фактором вирулентности вируса.

Помимо штаммов, неспособных к выработке ТК, обнаруживаются (хотя и гораздо реже) мутантные штаммы с измененной функцией ТК или ДНК-по-

лимеразы без изменения вирулентности. Все штаммы, устойчивые к ацикловиру, также резистентны к валацикловиру и большинство – к фамцикловиру. Представленные данные указывают на необходимость разработки новых подходов к антивирусной терапии герпеса, основанных на альтернативных механизмах действия.

Несмотря на всю серьезность проблемы резистентности, существует мало причин для беспокойства по поводу возможного изменения характера резистентности в целом. С такой же частотой, какая наблюдается в настоящее время, недостаточность ТК обнаруживалась и до введения в практику ацикловира. Кроме того, с момента введения данного препарата частота выделения резистентных штаммов остается стабильной.

В последние 15 лет резко возросло использование противовирусных препаратов, однако каких-либо изменений характера резистентности не произошло. С помощью математических моделей показано, что на развитие значительных изменений частоты резистентности ВПГ потребуется несколько десятилетий [60].

Препараты, используемые для лечения инфекций, вызванных штаммами резистентными к ацикловиру

Фоскарнет

Фоскарнет – это аналог пирофосфата, обладающий широким спектром действия против ДНК- и РНК-вирусов [61].

Фоскарнет не требует фосфорилирования, поэтому он активен в отношении большинства резистентных к ацикловиру штаммов ВПГ, имеющих недостаточность ТК. Однако в некоторых случаях фоскарнет может проявлять токсические свойства. Описаны такие нежелательные явления, как нарушение функции почек, симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта, нарушения обмена веществ (например, магниевого и кальциевого обмена), язвы гениталий и эпилептические припадки. Серьезных нарушений обычно удается избежать путем гидратации и тщательного контроля состояния больного, а также воздержания от одновременного использования пентамидина.

Фоскарнет при ГГ применялся местно, но его эффективность при данном заболевании доказать не удалось. В одном исследовании у 86 пациентов лечение начиналось в первые 24 ч от начала рецидива самими больными путем нанесения крема, содержавшего 0,3% фоскарнета, после чего лечение продолжали путем нанесения крема каждые 2 ч в течение первого дня и далее 6 раз в сутки в течение следующих

4 дней. Обнаружено, что местное применение фоскарнета сокращало период заживления поражений [62]. Однако в другом исследовании (230 больных) эффективность не подтверждена [63].

Фоскарнет эффективен при внутривенном применении при ацикловиорезистентном ГГ в дозе 40 мг/кг 3 раза в сутки [64]. Из-за низкой биодоступности внутрь фоскарнет не применяется. Описаны штаммы ВПГ, резистентные к фоскарнету и ацикловиру [5].

Цидофовир

Цидофовир (НРМРС, GS-504) – это ациклический нуклеозидфосфатный аналог дезоксицитозинмонофосфата, проявляющий активность в отношении широкого спектра вирусов.

Цидофовир фосфорилируется под действием клеточных ферментов с образованием активного дифосфатного метаболита. Поскольку цидофовир является нуклеотидом, он минует первый ВПГ-зависимый этап фосфорилирования, необходимый нуклеотидам, например ацикловиру.

Таким образом, превращение цидофовира в его активный метаболит не зависит от ферментов, кодируемых вирусом, например ТК [65].

Поскольку инфицирование ВПГ не влияет на обмен цидофовира, данный препарат активен как в отношении чувствительных, так и нечувствительных к ацикловиру ВПГ. Это продемонстрировано *in vitro* на животных моделях и добровольцах [66]. Кроме того, цидофовир с успехом применен для лечения пациентов с пересаженным костным мозгом, пораженных штаммом ВПГ-1, резистентным к ацикловиру и фоскарнету.

Противовирусный эффект цидофовира связан с его взаимодействием с ДНК-полимеразой вируса. Константы ингибирования ДНК вирусов ВПГ-1 и ВПГ-2 в 50–600 раз ниже констант ингибирования ДНК-полимеразы человека. Обнаружено, что цидофовир полностью ингибирует синтез ДНК *цитомегаловируса* (ЦМВ) при концентрациях не менее чем в 100 раз более низких по сравнению с концентрациями, необходимыми для ингибирования синтеза клеточных ДНК [67]. Это противовирусный препарат широкого спектра действия, проявляющий активность в отношении ВПГ-1, ТК-негативного ВПГ-1, ВПГ-2, вирусов *varicella – zoster*, Эпштейна – Барра, ЦМВ, вирусов герпеса человека 6-го и 8-го типов, аденовирусов человека, вируса оспы, гепадна- и паповавирусов [67].

В экспериментальных исследованиях однократное местное применение геля, содержавшего 0, 3, 1 и 3% цидофовира, в ближайшие 24 ч после заражения ВПГ-2 в значительной степени предот-

вращало репликацию вируса и развитие поражений [68].

После удаления цидофовира из среды клеточной культуры внутриклеточные концентрации моно- и дифосфата цидофовира сохраняются в течение 24 и 65 ч соответственно. Такой длительный период полувыведения из клетки позволяет вводить цидофовир внутривенно с интервалом в 1–2 нед при лечении ретинита, вызванного ЦМВ, у больных СПИДом.

Однако цидофовир имеет низкую биологическую доступность при пероральном введении (< 5%), а его период полувыведения из плазмы составляет 2,6 ч [68]. Также при системном применении данный препарат характеризуется высокой токсичностью.

При использовании цидофовира в виде геля для местного лечения ГГ и плацебо 1 раз в сутки в течение 5 дней для лечения 30 больных СПИДом с поражениями, вызванными ВПГ, резистентным к ацикловиру, было обнаружено, что цидофовир обладает значительной противовирусной и клинической эффективностью. Полное заживление отмечено у 27% пациентов, лечившихся 0,3% цидофовиром, у 33% больных при назначении 1% цидофовира и 0% пациентов группы плацебо. Площадь поражений у больных, получавших лечение цидофовиром, уменьшилась на 58%, а в группе плацебо не изменилась [69].

Трифлуридин

Трифлуридин – это аналог пиримидиннуклеозида, который подобно цидофовиру действует независимо от ТК вируса, однако в связи с токсичностью не может быть использован для системного введения. Он эффективен при герпетическом кератите. Имеются сообщения об эффективности трифлуридина при лечении больных СПИДом, пораженных ВПГ-2, резистентным к ацикловиру [70].

Интерферон

Интерферон подавляет пролиферацию ВПГ 1-го и 2-го типов *in vitro*. Местное применение геля интерферона α -2а 6 раз в сутки является относительно эффективным средством лечения ГГ.

В исследовании, включавшем 188 пациентов с рецидивирующим ГГ, после появления поражений местно применяли высокую дозу интерферона α в метилцеллюлозном геле, содержавшем ноноксинол-9, низкую дозу интерферона α в таком же геле с ноноксинолом-9 и плацебо. У пациентов, получавших высокую дозу препарата, сократилась продолжительность выделения вируса, уменьшились выраженность симптоматики и сроки заживления поражений [71].

В другом плацебоконтролируемом исследовании 387 больных была показана эффективность интерферона α -2а при РГГ. Интерферон сокращал продолжительность выделения вируса у всех пациентов, значительно уменьшал боли, зуд и время заживления элементов поражения у мужчин [72].

Новые противовирусные препараты и вакцины

Лобукавир

Лобукавир – это дезоксирибонуклеозидный аналог. Подобно ацикловиру он фосфорилируется вирусной ТК до монофосфата и дополнительно – клеточными киназами до активной трифосфатной формы [73].

Прерывание цепи ДНК возникает вследствие встраивания лобукавиртрифосфата в молекулу ДНК под действием ДНК-полимеразы. Период полувыведения лобукавиртрифосфата из клетки составляет 10 ч. Константы ингибирования ДНК-полимеразы ВПГ-1 и ВПГ-2 сопоставимы с аналогичными константами ацикловира.

Концентрации лобукавира, эффективные в отношении 50% ВПГ-1 и ВПГ-2 *in vitro* ($ЭК_{50}$), ниже аналогичных величин для ацикловира. $ЭК_{50}$ лобукавира в отношении ВПГ-1 с недостаточностью ТК повышается примерно в 30 раз, а $ЭК_{50}$ ацикловира – более чем в 700 раз. Это позволяет предположить, что фосфорилирование вирусной ТК играет важную, но не единственную роль в противовирусной активности лобукавира.

В исследовании на мышах показано, что пероральное введение лобукавира эффективно в отношении различных поражений, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2. Биодоступность при пероральном приеме составляет 80% [74]. При сравнительном изучении эффективности местного применения крема, содержащего 5% лобукавира или 5% ацикловира, для лечения герпетических поражений у морских свинок установлено, что при начале лечения через 3 ч после заражения 2 раза в сутки в течение 5 дней лобукавир достоверно уменьшал продолжительность и выраженность поражений, чем ацикловир.

В ряде исследований оценено влияние лобукавира на пациентов, серопозитивных в отношении ВИЧ и ЦМВ. В плацебоконтролируемом исследовании ($n=40$) с использованием одной дозы показано, что абсолютная биодоступность лобукавира при пероральном введении составляет около 40% [75].

Эдоксудин

Эдоксудин – это аналог дезокситимидина, проявляющий значительную активность против виру-

са герпеса *in vitro* и *in vivo*. Он одобрен в качестве средства лечения РГГ в Германии и Канаде. Подобно другим аналогам нуклеозидов эдоксудин нуждается в фосфорилировании вирусной ТК с образованием активной формы, которая ингибирует ДНК-полимеразу.

Эдоксудин лучше абсорбируется из водной кремовой основы, чем ацикловир из полиэтиленгликолевой основы; однако он практически мгновенно разлагается фосфорилазами пиримидиннуклеозида. В многоцентровых исследованиях показано, что местное применение 3% эдоксудинового крема в течение 5 дней при РГГ уменьшало время выделения вируса у мужчин и женщин по сравнению с таковым при назначении плацебо. У мужчин выделение вируса снизилось с 3,4 (группа плацебо) до 2,7 сут (группа эдоксудина), у женщин – с 3,5 до 2 сут соответственно [76].

Формы ацикловира с контролируемым высвобождением

Разработаны формы ацикловира с контролируемым высвобождением, имеющие меньшую кратность применения, что упрощает схему лечения и повышает комплаентность [77]. Результаты исследований свидетельствуют о равноценности данного препарата с пероральной формой ацикловира.

Резиквимод (VML-600)

Резиквимод (VML-600, R-848, S-28463) – это синтетический модификатор иммунного ответа, представитель семейства имидазохинолинов, находящийся в настоящее время в III фазе клинических исследований. Применяется местно в форме геля.

Показано, что резиквимод, аналог имиквимода, вызывает выделение ряда цитокинов *in vivo*, включая интерферон α , фактор некроза опухоли α и некоторые интерлейкины, за счет модулирования моноцитарно-макрофагальной активности. Обнаружено, что резиквимод уменьшает количество РГГ у экспериментальных морских свинок, причем даже после прекращения введения препарата [78].

Результаты клинического исследования показали, что местное применение резиквимода в течение 24 ч после начала обострения способствует эпителизации поражений при ГГ. У 52 взрослых пациентов с нормальным иммунитетом, имевших не менее 6 рецидивов в год, медиана интервала времени до первого рецидива составила 169 дней в группе резиквимода и 57 дней – в группе плацебо [79].

Вакцины

До настоящего времени не получено ни одной эффективной профилактической вакцины против

ВПГ. Природа ВПГ-инфекции, заключающаяся в локальном поражении с последующим латентным периодом без системной вирусемии, приводит к тому, что даже успешная выработка специфических антител не предохраняет от последующего рецидива [80].

В последнее время исследования базируются на использовании 2 из 8 рекомбинантных гликопротеидов D (gD) и B (gB) оболочки ВПГ-2. Между ВПГ-1 и ВПГ-2 существует высокая степень гомологии по этим двум субъединицам (86% ДНК и аминокислотных последовательностей идентичны), причем эти субъединицы характеризуются большим постоянством (99%) у различных штаммов одного и того же типа вируса. Оба протеида обладают высокой иммуногенностью в организме человека, вызывая сильную реакцию выработки антител.

В исследовании ВПГ-2-серонегативных половых партнеров, страдавших ГГ, после введения вакцины на основе гликопротеида, инактивированного ВПГ-2, была обнаружена стимуляция гуморального и клеточного иммунных ответов. Однако вакцина не имела значительного превосходства над плацебо [81].

В другом исследовании пациентов, имевших в анамнезе РГГ, также было обнаружено, что рекомбинантная gD-вакцина повышала уровни ВПГ-2- и gD2-специфичных антител, но значительного воздействия на частоту рецидивов не выявлено [82].

В последующих исследованиях 137 ВПГ-2-серонегативных пациентов было обнаружено, что введение вакцины на основе рекомбинантной субъединицы, содержащей gB2 и gD2 в сочетании с адьювантом MF59, приводило к повышению гуморальной и клеточной реакций на ВПГ-2. Однако в двух крупных рандомизированных исследованиях данной вакцины было показано, что высокие титры специфических нейтрализующих антител не повышают степень защиты от ВПГ-2-инфекции [83]. При анализе данных о 2 тыс. ВПГ-2-серонегативных пациентов выявлено отсутствие значительных различий между вакцинированной группой и группой плацебо в отношении частоты заражения ВПГ-2.

Выработка IgA- и IgG-антител у женщин, серонегативных в отношении ВПГ, и женщин, серопозитивных в отношении ВПГ-1, при внутримышечном введении вакцины на основе рекомбинантных субъединиц gB2 и gD2 вируса 2-го типа оказалась сопоставимой с реакцией на gB2 и gD2 ВПГ-2 при рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной этим типом вируса.

Кроме того, применение сочетания рекомбинантных gD2 и gB2 с MF59 (новый адьювант) под

контролем плацебо (вводили либо оба гликопротеида + MF59, либо один MF59 на этапах 0, 2, 12 и 14 мес) показало, что в исследуемой группе как у мужчин, так и у женщин значительно сокращался интервал времени до заживления при первом эпизоде ГГ после вакцинации [84]. Помимо этого вакцинация активировала выработку гликопротеидспецифичных и нейтрализующих антител. Однако значительное снижение тяжести эпизода отмечено только у женщин, а ежемесячная частота рецидивов значительно не изменилась ни в одной группе.

Таким образом, данная вакцина не рассматривается в качестве перспективной для лечения ГГ.

В многоцентровом исследовании эффективность убитой вакцины сравнивали с таковой при эпизодическом лечении ацикловиром. В вакцинированной группе по сравнению с группой, получавшей ацикловир, отмечено снижение частоты рецидивов и увеличение количества дней, свободных от заболевания, а также уменьшение продолжительности рецидивов и количества дней активного заболевания в год [85].

Недавно проведенное клиническое исследование рекомбинантной gD2-вакцины с адьювантом SBAS4 выявило ее значительную эффективность в предотвращении ГГ у женщин, серонегативных в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 [86]. Данная вакцина была неэффективной у мужчин, а также у ВПГ-1-позитивных женщин.

Проводятся исследования возможностей иммунизации ДНК-вакцинами. Данный вид иммунизации впервые продемонстрирован на мышинной модели экспериментального инфицирования вирусом гриппа [83]. В последующих исследованиях такая методика иммунизации была применена в отношении других животных и других вирусных инфекций, включая вирус герпеса.

Так, в исследовании, связанном с вирусом герпеса, для иммунизации морских свинок перед инфицированием ВПГ-2 использовали плазмиду с экспрессией гена gD2 ВПГ-2 [87]. ДНК-вакцина вызвала гуморальный иммунный ответ, аналогичный тому, который наблюдается после заражения ВПГ-2, и защищала животных от первичной генитальной ВПГ-2-инфекции. Репликация ВПГ-2 в месте ин-

фицирования значительно уменьшалась, отмечалось меньшее количество рецидивов со значительно меньшей частотой латентной инфекции в крестцовых спинномозговых узлах.

Ослабленная (на основе вируса с нарушенной репликацией) живая вакцина, содержащая измененный gH, продемонстрировала иммуногенные свойства в ходе клинических исследований I фазы [88]. Разработку данной вакцины затрудняют несколько факторов:

– в о - п е р в ы х, отсутствует общепризнанный серологический тест, позволяющий различить gH-негативный иммунный ответ и иммунный ответ дикого типа;

– в о - т о р ы х, несмотря на нарушение реактивации, у данного вируса нельзя исключить возможность того, что суперинфицирование диким типом может оказаться внешним источником gH, достаточным для реактивации.

Если на данные вопросы будет получен ответ, то откроются очень хорошие перспективы создания живой вакцины против ГГ.

Заключение

Эпидемия ГГ продолжается и имеет всеобщий характер. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГГ, существующие препараты не обеспечивают полной элиминации вирусов из организма. До настоящего времени отсутствуют лекарственные средства системного действия, обладающие длительным периодом полувыведения, способные уменьшить вероятность «прорывов» инфекции в период профилактической (супрессивной) терапии.

Вакцинопрофилактика ГГ находится в стадии научных и экспериментальных разработок.

Остается неизученной степень риска передачи вируса у пациентов после отмены супрессивной терапии, не проводятся регулярные социально-эпидемиологические исследования особенностей распространения ГГ.

Решение этих вопросов позволит выполнить одну из главных задач – установить контроль над распространением этой инфекции и уменьшить ее неблагоприятные медико-социальные последствия.

Литература

1. Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Полеско К.В. Герпетическая инфекция: патогенетическое обоснование терапии. Материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры кожных болезней МГСМУ. Москва; 1999. с. 87-8.

2. Benedetti J., Corey L., Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994;121:847-54.
3. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E., et al. *Herpes simplex virus* type 2 in the United States. 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105-11.

4. Johnson R.E., Nahmias A.J., Magder L.S., et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of *herpes simplex virus* type 2 infection in the United States. *N Engl J Med* 1989;321:7-12.
5. Leung D.T., Sacks S.L. Current recommendation for the treatment of Genital Herpes. *Drugs*, 2000;60:1329-52.
6. Павлюк А.С. Методы лабораторной диагностики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. ЗППП 1994;3:3-7.
7. Халдин А.А., Самгин М.А., Малиновская В.В., Сускова В.С. Патогенетическое обоснование современного подхода к терапии простого герпеса (ПГ). Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ. Москва; 2000. с. 21.
8. Губанова Е.И., Масюкова С.А., Яцуха М.В. Результаты анонимного анкетирования больных рецидивирующим генитальным герпесом. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии 2000;2:126.
9. Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций. *Казан мед журн* 1999;2:127-9.
10. Климова Р.Р., Масалова О.В., Атанадзе С.Н., Куц А.А. Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса. *Журн микробиол* 1999;5:99-103.
11. Spruance S.L., Tyring S.K., DeGregorio B., et al. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996;156:1729-35.
12. Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J., et al. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with *herpes simplex virus* type-1 (HSV-1) HSV-2 and *varicella-Zoster virus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2747-57.
13. Fife K.H., Barabarash R.A., Rudolph T., et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection: results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 1997;24:481-6.
14. Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Ворошилова Г.П. О роли вируса герпеса в патогенезе церебральных повреждений и висцеральных нарушений и новорожденных. *Акуш и гин* 1990;1:24.
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. *Иммунология* 2000;1:61-4.
16. Климова Р.Р., Масалова О.В., Семенова Т.Б., Гребенча С.В., Абрамова Н.Б., Куц А.А. Детекция антигена вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов при помощи моноклональных антител в клинических образцах. *Журн микробиол* 1999;6:76-80.
17. Men G.J., Benedetti J., Ashley R., et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197-202.
18. Яцуха М.В., Бобкова И.Н., Рыбакова Е.Ю., Новикова А.Г. Динамика заболеваемости вирусными аногенитальными инфекциями в 1993–1998 годах. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии 2000;2:124.
19. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В. Сравнительная характеристика фамцикловира, валацикловира и ацикловира в терапии рецидивирующего генитального герпеса. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ. Москва; 2000. с. 35.
20. Wald A., Zeh J., Barnum G., et al. Suppression of subclinical shedding of *herpes simplex virus* type 2 with acyclovir. *Ann Intern Med* 1996;124:8-15.
21. Mertz G.J., Schmidt D., Jourden J.L., et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with *herpes simplex virus* from symptomatic and asymptomatic source contacts. *Sex Transm Dis* 1985;12:33-9.
22. Wald A., Warren T., Hu H., et al. Suppression of subclinical shedding of *herpes simplex virus* type 2 in the genital tract with valaciclovir [abstract no. H-82]. *The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: 1998 Sep 24–27; San Diego (CA).
23. Кубанова А.А., Масюкова С.А., Федоров С.М., Резайкина А.В., Владимирова Е.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности фамцикловира при рецидивирующем генитальном герпесе. Материалы научно-практической конференции, посвященной 75-летию ЦКВИ. Москва; 1996. с. 55-6.
24. Масюкова С.А., Владимирова Е.В., Покровская С.Б. Противовирусная терапия при генитальном герпесе. *РМЖ* 2000;15:654-5.
25. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека. *Клин фарм тер* 1998;1:72-6.
26. Гусейнова З.К., Алиева П.М., Егорова Н.Б. Вакцина ВП-4 в лечении больных герпесом. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. науч. работ. Москва; 1998. с. 155-7.
27. Тихонова Л.И. О состоянии заболеваемости болезнями, передаваемыми половым путем, и мерах по их предупреждению в России. ЗППП 1997;4:22-6.
28. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. *Новый мед журн* 1997;2:2-6.
29. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В., Исаков Д.В., Ермоленко Д.К., Коваленко А. Л. и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза. *Руководство для врачей*. СПб; 1997.
30. Аковбян В.А., Борисенко К.К. Современная терапия болезней, передаваемых половым путем. Материалы VII Российского съезда дерматологов и венерологов. Казань; 1995. с. 126.
31. Кицак В.Я. Успехи молекулярной биологии герпесвирусов и перспективы решения прикладных задач диагностики, терапии, эпидемиологии и профилактики герпесвирусных инфекций. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней 1997;2:294-8.
32. Дубенский В.В. Гематологические и иммунологические показатели при остром и хроническом генитальном герпесе. Актуальные проблемы дерматологии и венерологии 2000;2:44.
33. Владимирова Е.В. Эффективность фамцикловира в лечении рецидивирующего генитального герпеса [диссертация канд]. 1998.
34. Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A., et al. Selectivity of

- action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. Proc Nat Acad Sci USA 1977;74:5716-20.
35. Patel R., Bodsvvorth N.J., Woolley I., et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo-controlled study of once-daily therapy. Genitourin Med 1997;73:105-9.
 36. Vere Hodge R.A. Famciclovir and penciclovir: the mode of action of Famciclovir including its conversion to penciclovir. Antiviral Chemother 1993;4:64-7.
 37. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002;51 (No. RR-6).
 38. Patel R., Barton S.E., Brown D., Cowan F.M., Kinghorn G.R., Munday P.E., et al. European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD/AIDS 2001;12(Suppl. 3):34-9.
 39. Bryson Y.J., Dillon M., Lovett M., et al. Treatment of first episodes of genital *herpes simplex virus* infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects. N Engl J Med 1983;308:916-21.
 40. Corey L., Fife K., Benedetti J.K., et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. Ann Intern Med 1983;98:914-21
 41. Wald A., Benedetti J., Davis G., et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high- and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:174-6.
 42. Murphy S.M., Ruck F., Kitchin V.S., et al. Oral famciclovir (FCV) a new antiherpes agent: comparative study with acyclovir in clinic initiated treatment of first episode genital herpes (FGH) [abstract]. The 2nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 1991; Athens.
 43. Tyring S.K., Douglas J.M., Corey L., et al. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valaciclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. Arch Dermatol 1998;134: 185-91.
 44. Bodsvorh N.J., Crooks R.J., Berell S., et al. Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind trial. Genitourin Med 1997;73:110-60.
 45. Sacks S.L., Aoki F.Y., Diaz-Mitoma F., et al. Patient-initiated, twice daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized double-blind multicenter investigation. JAMA 1996;276:44-9.
 46. Mertz G.J., Eron L., Goldberg L., et al. Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital *herpes simplex virus* infection. Am J Med 1988;85:14-9.
 47. Perrin L., Hirschel B. Combination therapy in primary HIV infection. Antiviral Res 1996;29:87-9.
 48. Carney O., Ross E., Ikkos G., et al. The effect of suppressive acyclovir on the psychological morbidity associated with recurrent genital herpes. Genitourin Med 1993;69:457-9.
 49. Reitano M., Tyring S., Lang W., et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital *herpes simplex virus* infection: a large-scale dose range-finding study. J Infect Dis 1998;178:603-10.
 50. Mertz G.J., Loveless M.O., Levin M.J., et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital *herpes simplex virus* infection in women: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 1997;157:343-9.
 51. Diaz-Mitoma F., Sibbald R.G., Sharon S.D., et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:887-92.
 52. Sacks S.L., Hughes A., Rennie B., et al. Famciclovir for suppression of asymptomatic and symptomatic recurrent genital herpes shedding: a randomized, double-blind, double dummy, parallel group, placebo-controlled trial (abstract no. H-73]. The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1997; Sep 28–Oct 1; Toronto.
 53. Sacks S.L., Shafran S.D. BID Famciclovir suppression of asymptomatic genital *herpes simplex virus* shedding in men [abstract no. H-12]. Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sep 24–27; San Diego (CA).
 54. Schacker T., Hu H., Koelle DM., et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic *herpes simplex virus* reactivation in HIV-infected persons. Ann Intern Med 1998;128:21-8.
 55. Corey L., Tyring S., Beutner K., et al. Once daily valaciclovir reduces transmission of genital herpes. Proceedings of the 42nd ICAAC. Sep 27–30, 2002. San Diego, USA. Abstract LB-3.
 56. Brown Z.A., Selke S., Zeh J., et al. The acquisition of *herpes simplex virus* during pregnancy. N Engl J Med 1997;337:509-15.
 57. Parris D., Harrington J.E. *Herpes simplex virus* variants resistant to high concentrations of acyclovir exist in clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 1982;22: 71-7.
 58. Nugier F., Colin J.N., Aymard M., et al. Occurrence and characterization of acyclovir-resistant *herpes simplex virus* isolates: report on a two-year sensitivity screening survey. J Med Virol 1992;36:1-12.
 59. Kost R.O., Hill E.L., Tigges M., et al. Brief report: recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. N Engl J Med 1993;329:1777-82.
 60. Blower S.M., Porco T.C., Darby G. Predicting and preventing the emergence of antiviral drug resistance in HSV-2. Nat Med 1998;4:673-8.
 61. Wagstaff A.J., Bryson H.M. Foscarnet: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. Drugs 1994;48:199-226.
 62. Barton S., Munday R., Kinghorn G., et al. Topical treatment of recurrent genital *herpes simplex virus* infections with trisodium phosphonoformate (foscarnet): double blind, placebo controlled, multicentre study. Genitourin Med 1986;62:247-50.
 63. Swetter S.M., Hill E.L., Kern E.R., et al. Chronic vul-

- varulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir-resistant, thymidine kinase-deficient *herpes simplex virus*. *J Infect Dis* 1998;177:543-50.
64. Sacks S.L., Reece D.E., Galloway P., et al. Acyclovir (ACV) resistance in *herpes simplex virus* (HSV) isolates from a patient with esophagitis: a thymidine kinase (TK) positive, foscarnet (PFA) resistant strain with response to intravenous PFA. 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1987 Oct 4-7; New York (NY).
 65. Jones R.J., Bischofberger N.J. Minireview: nucleotide prodrugs. *Antiviral Res* 1995;27:1-17.
 66. Mendel D.B., Barkhimer D.B., Chen M.S. Biochemical basis for increased susceptibility to cidofovir of *herpes simplex viruses* with altered or deficient thymidinekinase activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2120-2.
 67. Naesens L., Snoeck R., Andrei G., et al. HPMPC (cidofovir). PMEAs (adefovir) and related acyclic nucleoside phosphonate analogues: a review of their pharmacology and clinical potential in the treatment of viral infections. *Antiviral Chem Chemother* 1997;8:1-23.
 68. Palmer J., Vogt P.E., Kern E.R. Prevention and treatment of experimental genital *herpes simplex virus* type 2 (HSV-2) infections with topical HPMPC [abstract no. 205]. *Antiviral Res* 1995;26:A334.
 69. Lalezari J., Schacker T., Feinberg J., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous *herpes simplex virus* infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1997;176:892-8.
 70. Murphy M., Morley A., Eglin R.P., et al. Topical trifluridine for mucocutaneous acyclovir-resistant herpes simplex II in AIDS patient [letter]. *Lancet* 1992;340:1040.
 71. Sacks S.L., Varner T.L., Davics K.S., et al. Randomized double-blind, placebo-controlled, patient-initiated study of topical high- and low-dose interferon with nonoxynol-9 in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1990;12:692-8.
 72. Lebowitz M., Sacks S., Conan M., et al. Recombinant alpha-2 interferon gel in treatment of recurrent herpes genitalis. *Antiviral Res* 1992;17:235-43.
 73. Koyano S., Suzulani T., Yoshida I., et al. Analysis of phosphorylation pathways of antiherpesvirus nucleosides by varicella-zoster virus-specific enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:920-3.
 74. Tenney D.J., Yamanaka G., Voss S.M., et al. Lobucavir is phosphorylated in human cytomegalovirus-infected and uninfected cells and inhibits the viral DNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2680-5.
 75. Petty B.G., Saito H., Summerill R.S., et al. Pharmacokinetics and bioavailability of cygalovir (BMS-180194) in asymptomatic HIV- and CMV-seropositive volunteers [abstract]. *Antiviral Res* 1994; 23 (Suppl 1):18.
 76. Sacks S.L., Tyrrell L.D., Lawee D., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic-initiated, Canadian multicenter trial of topical edoxudine 3,0% cream in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1991;164:665-72.
 77. Flamel Technologies. Viropump investigator's brochure. Venissieux: Flamel Technologies, 1998.
 78. Sauder D., Tomai M., McDermott D., et al. Systemic and cutaneous pharmacodynamics of topical R-848 gel in humans [abstract]. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sep 24-27; San Diego (CA): A-90.
 79. Spruance S.L., Tyring S., Bleazard C., et al. Immunomodulation to decrease recurrences of herpes genitalis: a double-blind, dose ranging study of topical R-848 [abstract]. The 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 2000 Sep 17-20; Toronto: A466.
 80. Kuklin N.A., Daheshia M., Cluin S., et al. Role of mucosal immunity in *herpes simplex virus* infection. *J Immunol* 1998;160:5998-6003.
 81. Mert G.J., Hasley R., Burke R.L., et al. Double-blind, placebo-controlled trial of a *herpes simplex virus* type 2 glycoprotein vaccine in persons at high risk for genital herpes infection. *J Infect Dis* 1990;161:653-60.
 82. Corey L., Langenberg A.C., Ashley R., et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA* 1999;282:331-40.
 83. Straus S.E., Corcy L., Burke R.L., et al. Placebo-controlled trial of vaccination with recombinant glycoprotein D of *herpes simplex virus* type 2 for immunotherapy of genital herpes. *Lancet* 1994;343:1460-5.
 84. Straus S.E., Wald A., Kost R.G., et al. Immunotherapy of recurrent genital herpes with recombinant *herpes simplex virus* type 2 glycoproteins D and B: results of a placebo-controlled vaccine trial. *J Infect Dis* 1997;176:1129-34.
 85. Mastrolorenzo A., Tuadrith L., Salunbeni L., et al. Multicentre clinical trial with *herpes simplex virus* vaccine in recurrent herpes infection. *Int J STD/AIDS* 1995;6:431-5.
 86. Spruance S. Gender-specific efficacy of a prophylactic SBAS4-adjuvanted gD2 subunit vaccine against genital herpes disease (GHD): results of two clinical efficacy trials [abstract]. The 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 2000 Sep 17-20; Toronto: L-6.
 87. Bourne N., Stanberry L.R., Bernstein D.I., et al. DNA immunization against experimental genital *herpes simplex virus* infection. *J Infect Dis* 1996;173:800-7.
 88. Hickling J.K., Chisholm S.E., Duncan I.A., et al. Immunogenicity of a disabled infectious single cycle HSV-2 vaccine in phase I clinical trials in HSV-2 seropositive and seronegative volunteers [abstract no. 22.008]. Abstracts of the X International Congress on Infectious Diseases: 1998, Boston.

УДК 615.33.035:617

Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии

Л.С. Страчунский, А.В. Веселов, В.А. Кречиков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Моксифлоксацин – новый 8-метоксихинолон широкого спектра действия с высокой активностью в отношении как грам(+) и грам(-) аэробов, так и внутриклеточных возбудителей и анаэробов. Обладает активностью в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая пенициллино- и макролидорезистентные пневмококки и β -лактамазопroduцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*.

Высокая активность против перечисленных возбудителей и хороший фармакокинетический профиль позволяют применять моксифлоксацин для терапии респираторных инфекций. Од-

ним из подходов является ступенчатая терапия, при которой моксифлоксацин, по данным многочисленных контролируемых клинических исследований, продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность у пациентов с внебольничной пневмонией.

В статье представлен обзор результатов клинических исследований ступенчатой терапии моксифлоксацином при лечении внебольничной пневмонии и сделана попытка оценить возможные перспективы его дальнейшего применения.

Ключевые слова: моксифлоксацин, фторхинолоны, пневмония, ступенчатая терапия.

Moxifloxacin: the Present and the Future in the Sequential Therapy

L.S. Stratchounski, A.V. Veselov, V.A. Kretchikov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Moxifloxacin is a new broad spectrum 8-methoxyquinolone with high activity against both Gram(+) and Gram(-) microorganisms as well as against anaerobes and intracellular pathogens. It is also active against microorganisms that are resistant to other classes of antimicrobials, including penicillin- and macrolide-resistant pneumococci and β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*.

An excellent activity against the above mentioned pathogens and good pharmacokinetic profile allows to use moxifloxacin for monotherapy of

respiratory tract infections. High clinical efficacy and safety of moxifloxacin has been demonstrated in treatment with sequential therapy of community-acquired pneumonia in the controlled clinical trials.

The literature review of clinical trials on sequential (IV/PO) moxifloxacin therapy in patients with community-acquired pneumonia is presented in the article. An attempt to analyse the perspectives of further moxifloxacin usage is made.

Key words: moxifloxacin, fluoroquinolones, pneumonia, sequential therapy.

Контактный адрес:

Леонид Соломонович Страчунский

Эл. почта: smac@antibiotic.ru

Из небольшой группы препаратов, ранее использовавшихся исключительно для лечения инфекций мочевыводящих путей, хинолоны превратились в один из доминирующих классов *анти-микробных препаратов* (АМП).

Вторая волна в развитии хинолонов связана с появлением фторированных производных, обладающих гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая грамположительные возбудители инфекций (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательную микрофлору, улучшенной фармакокинетикой, появлением форм для парентерального введения и вследствие этого – расширением показаний к применению.

«Золотым» стандартом хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется для лечения многих инфекций. Существенный недостаток препаратов этого поколения – низкая активность в отношении пневмококков, внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм) и анаэробов. Эта проблема разрешена с разработкой фторхинолонов III–IV поколений. Первым препаратом этой группы был левофлоксацин, который превосходил по активности против пневмококка и атипичных возбудителей предыдущие фторхинолоны, в связи с чем данное поколение получило название «*респираторные*», или «*антипневмококковые*», *фторхинолоны*.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к появлению соединений, активных и в отношении анаэробов. Ряд новых препаратов (темафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин и клинафлоксацин) были потеряны вследствие развития тяжелых *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР). Единственным представителем фторхинолонов IV поколения, применяющимся в настоящее время, является моксифлоксацин.

Хороший фармакокинетический профиль моксифлоксацина и его формы выпуска как для парентерального применения, так и для приема внутрь позволяют использовать данный препарат для *ступенчатой антимикробной терапии* (САТ) различных инфекций, включая инфекционные болезни дыхательных путей.

Характеристика моксифлоксацина

Механизм действия

Моксифлоксацин, как и все фторхинолоны, вызывает бактерицидное действие за счет ингибирования ферментов класса топоизомераз – ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV. Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно является топоизомераза IV, а в грамотрицательных бактериях – ДНК-гираза [1].

Моксифлоксацин обладает высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая микроорганизмы, устойчивые к другим классам АМП), атипичных возбудителей и анаэробов. Кроме того, в настоящее время отсутствуют данные о резистентности к моксифлоксацину основных возбудителей внебольничной пневмонии.

Спектр активности

Streptococcus pneumoniae. Моксифлоксацин высокоактивен в отношении *S. pneumoniae*. По данным одного из самых больших исследований, 99,8% из 5640 штаммов были чувствительны к препарату, 0,1% – умеренно резистентны, 0,1% – устойчивы; МПК₉₀ составила 0,25 мг/л (табл. 1) [2]. Моксифлоксацин обладает также высокой активностью в отношении полирезистентных пневмококков: МПК₉₀ моксифлоксацина для 138 штаммов, устойчивых к пенициллину, эритромицину и тетрациклину, составила 0,5 мг/л [3].

По активности в отношении пневмококка моксифлоксацин превосходит другие фторхинолоны

Таблица 1. Активность моксифлоксацина в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов

| Микроорганизм [ссылка] | Диапазон МПК, мг/л | МПК ₉₀ , мг/л |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Грамположительные бактерии | | |
| <i>S. pneumoniae</i> [2] | < 0,002–4 | 0,25 |
| <i>S. pyogenes</i> [7, 11] | 0,06–0,25 | 0,25 |
| <i>S. aureus</i> (MSSA) [8, 11] | 0,03–0,12 | 0,12 |
| <i>S. aureus</i> (MRSA) [8, 9, 11] | < 0,06–4 | 0,06–8 |
| Грамотрицательные бактерии | | |
| <i>H. influenzae</i> [2] | < 0,002–0,25 | 0,06 |
| <i>M. catarrhalis</i> [2] | < 0,002–0,5 | 0,06 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> [11] | 0,004–0,125 | 0,015 |
| <i>E. coli</i> [10] | 0,03–0,5 | 0,06 |
| <i>Klebsiella</i> spp. [11] | 0,06–4 | 0,5 |
| <i>P. aeruginosa</i> [4, 10, 11] | 0,12–64 | 8 – > 32 |

(за исключением ситафлоксацина и гемифлоксацина): он в 2 раза активнее спарфлоксацина [2] и гатифлоксацина [4], в 4–8 раз активнее левофлоксацина [2, 5], в 8 раз активнее цiproфлоксацина и офлоксацина [5]. По сравнению с β -лактамами и макролидами активность моксифлоксацина в отношении полирезистентных *S. pneumoniae* значительно выше [2].

Streptococcus pyogenes. Значение МПК₉₀ моксифлоксацина для *S. pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А) составляет 0,06–0,25 мг/л. Моксифлоксацин в 2–4 раза активнее офлоксацина, цiproфлоксацина и левофлоксацина, обладает одинаковой активностью с гатифлоксацином [6, 7]. Резистентность к макролидам не влияет на активность моксифлоксацина [7].

Staphylococcus aureus. Для метициллиночувствительных *S. aureus* МПК₉₀ моксифлоксацина находится в диапазоне 0,06–0,125 мг/л, в то время как для метициллинорезистентных штаммов (MRSA¹) МПК₉₀, по данным разных авторов, значительно различается: от 0,06 до 8 мг/л [8].

По данным российских исследователей, МПК₉₀ моксифлоксацина для MRSA составила 0,06 мг/л, а диапазон МПК – 0,03–2 мг/л [9]. Моксифлоксацин в 8 раз активнее цiproфлоксацина и в 2–4 раза активнее левофлоксацина против MSSA² [6, 8].

По данным М. Jones и соавт., моксифлоксацин является одним из самых активных в отношении стафилококков фторхинолоном: МПК₉₀ моксифлоксацина для MRSA, резистентных к цiproфлоксацину, составила 2 мг/л, что равно МПК₉₀ ванкомицина [8].

Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis. Моксифлоксацин имеет очень высокую активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, включая штаммы, резистентные к аминопенициллинам вследствие продукции β -лактамаз.

Следует отметить, что у определенной категории пациентов, особенно пожилого возраста, высок риск развития внебольничной пневмонии, вызванной грамотрицательными возбудителями, в частности *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, которые наряду с *Pseudomonas aeruginosa* являются этиологической причиной развития нозокомиальной пневмонии.

Escherichia coli. Как и все другие фторхинолоны, моксифлоксацин обладает высокой активностью в отношении *E. coli*, однако *in vitro* несколько уступает цiproфлоксацину, что, однако, не имеет клинического значения [10, 11].

Klebsiella spp. Моксифлоксацин более активен, чем большинство β -лактамных АМП, близок по активности к офлоксацину и незначительно уступает цiproфлоксацину [10, 11]. На штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, резистентные к цiproфлоксацину, моксифлоксацин не действует [12].

Pseudomonas aeruginosa. Моксифлоксацин уступает цiproфлоксацину по активности против синегнойной палочки. МПК₉₀ моксифлоксацина, по данным разных авторов, находится в диапазоне 8–32 мг/л и более, а МПК₉₀ цiproфлоксацина – 0,5–16 мг/л [4, 10, 11].

Neisseria gonorrhoeae. Для моксифлоксацина характерна очень высокая активность против *N. gonorrhoeae*, которая *in vitro* лишь несколько ниже, чем у цiproфлоксацина [11].

Chlamydia spp. В отношении *C. trachomatis* моксифлоксацин превосходит эритромицин, азитромицин, доксициклин, цiproфлоксацин и офлоксацин, что открывает перспективы для его применения в лечении урогенитальных инфекций (табл. 2).

По активности против *C. pneumoniae* моксифлоксацин находится на одном уровне с левофлоксацином и более активен, чем цiproфлоксацин.

Mycoplasma pneumoniae. Моксифлоксацин обладает большей активностью, чем тетрациклин (МПК₉₀ = 0,25 мг/л), доксициклин, цiproфлоксацин и левофлоксацин, однако уступает кларитромицину и азитромицину [13, 14].

Mycoplasma hominis. По активности против *M. hominis* моксифлоксацин значительно превосходит доксициклин, кларитромицин, левофлоксацин и цiproфлоксацин [14].

Ureaplasma urealyticum. Моксифлоксацин незначительно уступает кларитромицину и проявляет высокую активность как в отношении чувствительных (МПК₉₀ – 0,25 мг/л), так и резистентных к доксициклину штаммов (МПК₉₀ – 0,5 мг/л). Моксифлоксацин активнее доксициклина, эритромицина, цiproфлоксацина и левофлоксацина [14, 15].

Legionella spp. Моксифлоксацин превосходит по активности цiproфлоксацин и такой классический АМП для лечения легионеллезной инфекции, как эритромицин, но несколько уступает кларитромицину и рифампицину [16, 17].

Mycobacterium spp. Моксифлоксацин превосходит по активности цiproфлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин в отношении *M. tuberculosis*, включая полирезистентные штаммы. МПК₉₀ для моксифлоксацина составила 2 мг/мл, в то время как для цiproфлоксацина, так и для офлоксацина данный показатель был равен 8 мг/мл [18, 19].

¹MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*.

²MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*.

Таблица 2. Активность моксифлоксацина в отношении внутриклеточных возбудителей

| Микроорганизм | МПК ₉₀ , мг/л | | | | | | | Ссылка |
|------------------------|--------------------------|---------------|----------------|-------------|---------------|-------------|-------------|------------|
| | Моксифлоксацин | Левифлоксацин | Ципрофлоксацин | Азитромицин | Кларитромицин | Эритромицин | Доксициклин | |
| <i>C. trachomatis</i> | 0,06 | – | 1–2 | 0,06–0,125 | 0,015 | 0,25–0,5 | 0,25 | 21, 24, 26 |
| <i>C. pneumoniae</i> | 0,06–1 | 1 | 1–2 | 0,125–0,25 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 23–25 |
| <i>M. pneumoniae</i> | 0,063–0,125 | 0,5 | 1 | ≤ 0,008 | ≤ 0,008–0,06 | – | 0,12 | 27–29 |
| <i>M. hominis</i> | 0,06 | 1 | 4 | – | > 32 | ≥ 16 | 4–16 | 28, 30 |
| <i>U. urealyticum</i> | 0,25 | 1 | 4 | – | 0,12 | 8 | 0,5–1 | 28, 30 |
| <i>Legionella spp.</i> | 0,016–0,06 | 0,016–0,03 | 0,06 | 0,5 | ≤ 0,004 | 0,12–0,5 | 8 | 31, 32 |

По отношению к атипичным микобактериям (*M. kansasii* и *M. avium-intracellulare*) моксифлоксацин превосходит ципрофлоксацин и левифлоксацин [18].

Анаэробы. В отличие от фторхинолонов II–III поколений (ципрофлоксацина, офлоксацина, левифлоксацина) моксифлоксацин обладает высокой активностью против анаэробов, причем как неспорообразующих, так и спорообразующих. По своей антианаэробной активности моксифлоксацин сравним с имипенемом, метронидазолом и клиндамицином [20, 21].

Фармакокинетика

Моксифлоксацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме внутрь. Его биодоступность варьирует от 86 [22] до 91,8% [23]. При внутривенном введении 400 мг в течение 1 ч максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) незначительно больше, чем при приеме 400 мг внутрь [22, 24].

C_{max} в исследовании H. Stass и соавт. [22] составила 2,5 мг/л через 2 ч после приема внутрь 400 мг препарата. В то же время в исследованиях R. Wise и соавт. [24], A. Lubasch и соавт. [25] максимальная концентрация 4,34–4,98 мг/л достигала через 1 ч. Прием пищи, включая молочные продукты, не влияет на всасывание моксифлоксацина [26, 27].

При приеме внутрь моксифлоксацин имеет большой объем распределения (V_d): 3,08–3,55 л/кг [22] и достигает высоких концентраций в тканях и жидкостях организма: в бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, тканях верхнечелюстной пазухи и жидкости, покрывающей эпителий бронхов (табл. 3).

Концентрация моксифлоксацина в жидкостях дыхательных путей значительно превышает МПК₉₀ для основных возбудителей респираторных инфекций.

Моксифлоксацин связывается с белками плазмы на 39,4–48%, что несколько выше, чем у ципрофлоксацина (35%). Метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием двух метаболитов: М1 – ацетилглюкуронида и М2 – сульфопроизводное моксифлоксацина [22].

При однократном приеме 400 мг моксифлоксацина внутрь более 96% дозы выводится через почки и ЖКТ, при этом с мочой экскретируется 15,1–35,4% препарата [22, 24]. В неизменном виде через почки выводится 19,4% дозы, в виде метаболита М1 – 2,5%, метаболита М2 – 13,6%. С фекалиями в неизменном виде выводится 25,4% дозы и 35,5% – в виде метаболита М1.

По данным большинства авторов, период полувыведения составляет 12–13 ч, что больше, чем у ципрофлоксацина, офлоксацина и левифлоксацина. Длительный период полувыведения позволяет принимать препарат 1 раз в сутки [22, 24, 25].

Влияние возраста, болезней печени и почек

У взрослых возраст практически не влияет на фармакокинетические свойства моксифлоксацина, но значения C_{max} и ПФК несколько выше у пожилых женщин, чем у молодых и пожилых мужчин [28].

Таблица 3. Концентрации моксифлоксацина в жидкостях и тканях организма*

| Локус [ссылка] | Максимальная концентрация (соотношение ткань / плазма) | Концентрация через 24 ч (соотношение ткань / плазма) |
|--|--|--|
| Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи [44] | 7,47 мг/кг (1,9) | 1,47 мг/кг (2,5) |
| Бронхиальный секрет [45] | 5,4 мг/кг (1,7) | 1,1 мг/кг (2,1) |
| Альвеолярные макрофаги [45] | 56,7 мг/л (18,6) | 35,9 мг/л (70,0) |
| Жидкость, покрывающая эпителий бронхов [45] | 20,7 мг/л (6,8) | 3,6 мг/л (1,4) |

* После приема 400 мг препарата внутрь.

Таблица 4. Фармакодинамические свойства моксифлоксацина* [31]

| Антибиотик | Доза | МПК, мг/л | ПФК/МПК | ПФК/МПК _{несвяз.} |
|----------------|-----------------------|-----------|---------|----------------------------|
| Ципрофлоксацин | 500 мг 2 раза в сутки | 2 | 10 | 7 |
| Ципрофлоксацин | 750 мг 2 раза в сутки | 2 | 14 | 10 |
| Левифлоксацин | 500 мг 1 раз в сутки | 1 | 50 | 35 |
| Моксифлоксацин | 400 мг 1 раз в сутки | 0,25 | 120 | 60 |

* Данные получены в *in vitro* модели с использованием полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*. ПФК – площадь под фармакокинетической кривой.

В отличие от офлоксацина и левифлоксацина при легкой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) период полувыведения моксифлоксацина остается неизменным и составляет 14,5 ч [29].

У пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью ($n = 8$) значения C_{\max} , ПФК и $T_{1/2}$ оказались меньше, чем у здоровых добровольцев ($n = 10$): C_{\max} – 2,55 и 3,02 мг/л, ПФК – 25,1 и 32,8 мг/л/ч, $T_{1/2}$ – 11,7 и 13,4 ч соответственно [30]. В целом имеется мало данных о применении моксифлоксацина у пациентов с печеночной недостаточностью.

Существенных различий между фармакокинетическими параметрами при приеме моксифлоксацина внутрь и при внутривенном введении нет. Это позволяет использовать моксифлоксацин в САТ с ранним переходом на прием препарата внутрь.

Фармакодинамика

В настоящее время большее внимание уделяется фармакодинамическим свойствам АМП, которые значительно влияют на их эффективность. Считается, что для фторхинолонов условиями эффективности являются [31, 32]:

- отношение C_{\max} к минимальной подавляющей концентрации (МПК), то есть ($C_{\max}/\text{МПК}$), более 10;
- отношение ПФК к МПК (ПФК/МПК) более 100–125 (более 40–50 для *S. pneumoniae*);

– отношение ПФК к МПК фракции препарата, несвязанной с белками плазмы (ПФК/МПК_{несвяз.}) более 25–30.

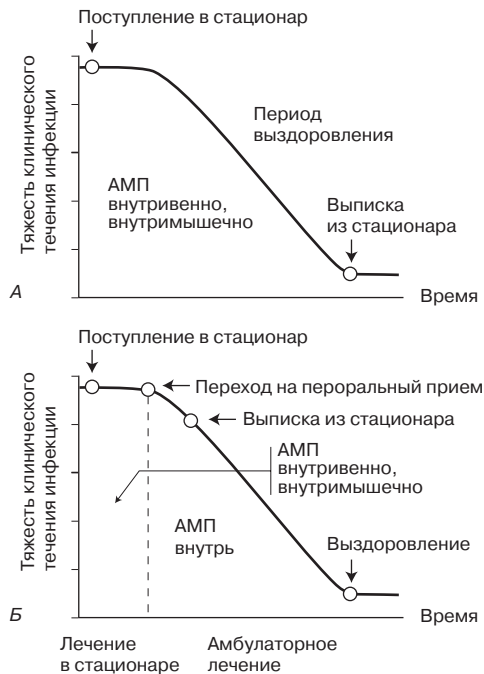
По результатам исследований *in vitro* моделирования с использованием респираторных патогенов, значения ПФК/МПК и ПФК/МПК_{несвяз.} для моксифлоксацина выше, чем для других фторхинолонов (табл. 4).

Понятие о САТ

Расходы стационаров на приобретение лекарственных средств в среднем составляют 15–20% от бюджета. Из них на долю АМП приходится 50–60%, что заставляет искать новые подходы к их более рациональному применению [33, 34].

Одним из таких подходов является САТ. Применение подобной методики позволило снизить в США количество койко-дней на 440 000 в год, что привело к экономии около 440 млн долларов за год [35].

В англоязычной литературе имеются несколько терминов с одинаковым содержанием: *sequential therapy*, *streamline therapy*, *step-down therapy*, *switch therapy*, *follow-on therapy* – двухэтапное применение АМП с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинических и лабораторных данных. Основная идея САТ заключается в сокращении длитель-



Традиционный (А) и ступенчатый (Б) подходы к лечению тяжелой внебольничной пневмонии (Ramirez J.A. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22:219-23)

ности парентерального введения АМП, что может значительно уменьшить стоимость лечения и сократить срок пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии (см. рисунок).

Несмотря на очевидные преимущества САТ, в силу разных причин (отсутствие пероральных АМП, сомнения в их эффективности, сложившиеся стереотипы и т. д.) она не всегда применяется на практике. По данным R. Quintiliani и соавт. [36], 75% госпитализированных пациентов с различными инфекциями могли быть переведены с парентерального на пероральный путь введения АМП.

Перечень болезней, при которых проведены контролируемые клинические испытания САТ, включает пневмонию, инфекции урогенитального тракта, кожи и мягких тканей, остеомиелит, интраабдоминальные инфекции [37, 38]. Однако наибольшее число работ проведено по САТ внебольничной пневмонии.

Преимущества САТ

Для пациента

Уменьшение количества инъекций, благодаря чему лечение становится более комфортным и сни-

жается риск возникновения постинъекционных осложнений – флебитов, абсцессов, катетерассоциированных инфекций.

В случае положительной динамики болезни и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания в стационаре, пациент может выписаться раньше и продолжать лечение на дому, что благоприятно сказывается на его психоэмоциональном состоянии.

Сокращение срока госпитального лечения позволяет снизить частоту нозокомиальных инфекций [39].

Для стационара

Уменьшение затрат в связи с меньшей стоимостью пероральных АМП.

Уменьшение расходов при применении пероральных АМП, что связано с устранением дополнительных затрат на введение парентеральных препаратов: специальные медицинские принадлежности (шприцы, иглы, системы для введения инфузионных растворов, перчатки, дезинфектанты и др.), стерилизация, рабочее время медицинского персонала, терапевтический лекарственный мониторинг (при применении аминогликозидов, ванкомицина), утилизация шприцев, игл и других расходных материалов.

Ранняя выписка больного из стационара, так как пероральные АМП можно принимать в домашних условиях.

Снижение риска возникновения нозокомиальной инфекции, в том числе и постинъекционных осложнений, и расходов, связанных с их лечением.

Ограничения САТ

Наряду с преимуществами можно выделить определенные клинические и экономические ограничения САТ. Первые из них связаны с тем, что существует риск клинической неэффективности вследствие снижения комплаентности пациента при приеме пероральных АМП (то есть желания пациента выполнять назначения врача).

Основными факторами, влияющими на этот показатель, являются свойства АМП, характер течения болезни (острое, хроническое), поведение медицинского персонала, индивидуальные особенности пациента, его приверженность проводимой терапии, что зависит от кратности приема препарата, длительности курса терапии, лекарственной формы, связи с приемом пищи, переносимости.

Показана прямая зависимость между частотой приема АМП и приверженностью пациента: при однократном приеме она составила 84%, при двукратном – 75% и при трехкратном – 59%. Поэтому пред-

почтение следует отдавать пероральным АМП, которые можно назначать 1–2 раза в сутки [40].

Лекарственные взаимодействия, существенно влияя на биодоступность отдельных пероральных АМП, могут быть причиной снижения их эффективности. Так, антациды, препараты железа и кальция (молочные продукты) снижают всасывание пероральных фторхинолонов, тетрациклина, поэтому пациенту, получающему эти препараты, следует соблюдать двухчасовой интервал между приемом указанных АМП.

Относительные экономические недостатки САТ связаны с ранней выпиской и продолжением лечения в амбулаторных условиях, что вынуждает самого пациента покупать препарат для завершения курса лечения. Однако это меньше касается больных, имеющих медицинскую страховку (полис) или льготы на приобретение лекарственных препаратов.

Сроки и условия перевода пациента на пероральный прием АМП

Важный фактор при САТ – срок перевода пациента на пероральный путь введения АМП. Ориентиром могут служить стадии инфекции.

R. Quintiliani и соавт. [42] выделяют *три* стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении:

– I стадия продолжается 2–3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной, возбудитель и его чувствительность к АМП, как правило, неизвестны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препарат широкого спектра действия;

– на II стадии клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель и его чувстви-

тельность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии;

– на III стадии (примерно через 7 дней от начала болезни) наступает выздоровление, и антибактериальная терапия может быть завершена.

Оптимальное время для перевода пациента на пероральную терапию – II стадия инфекционного процесса. Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии (табл. 5).

Требования к пероральным АМП

Выбирая пероральный АМП, необходимо учитывать спектр его активности, фармакокинетические характеристики, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его клинической эффективности при лечении конкретной болезни. Предпочтение следует отдавать препарату с наибольшей биодоступностью, ее необходимо учитывать и при определении дозы.

При назначении лечения врач должен быть уверен, что концентрация АМП в очаге инфекции будет превосходить МПК для возбудителя. Наряду с этим следует учитывать такие фармакодинамические параметры, как время сохранения концентрации выше МПК, ПФК, ПФК выше МПК и др.

После выбора перорального АМП и перевода пациента на второй этап САТ необходимо продолжать динамический контроль за его клиническим состоянием, переносимостью препарата и приверженностью к проводимой терапии. Назначая пероральный АМП, следует всегда иметь в виду спектр его нежелательных реакций. Например, при

Таблица 5. Критерии перевода больного на пероральный АМП [41 с изменениями]

| Основные (клинические) критерии | Дополнительные критерии | |
|--|---|--------------------------------|
| | микробиологические | фармакологические |
| Температура тела < 38°C в течение 24–48 ч | Выделение возбудителя | Наличие соответствующего АМП |
| Тенденция к нормализации показателей клинического анализа крови, снижению содержания С-реактивного белка | Известна чувствительность возбудителя к АМП | Достаточная биодоступность АМП |
| Улучшение/стабилизация клинической картины | Моно- или комбинированная терапия | Спектр активности АМП |
| Возможность перорального приема пищи и жидкости | | |
| Отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ | | |
| Низкая вероятность лекарственных взаимодействий | | |

Таблица 6. Характеристики «идеального» АМП [43]

| Характеристика | Моксифлоксацин |
|---|---------------------------------------|
| Пероральный АМП тот же, что и парентеральный | Да |
| Доказанная клиническая эффективность при лечении данной болезни | Да |
| Наличие различных оральных форм (таблетки, растворы и т. д.) | Да |
| Высокая биодоступность | Да |
| Отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне всасывания | С Mg ²⁺ , Fe ²⁺ |
| Хорошая переносимость при пероральном приеме | Да |
| Длительный интервал дозирования | Да |

использовании β-лактамов выше риск возникновения аллергических реакций, фторхинолоны не рекомендуют применять у детей, беременных и кормящих женщин вследствие негативного влияния на развитие хрящевой ткани.

В случае развития у пациента НЛР в первую очередь следует определить их связь с АМП, тяжесть течения и только потом принимать решение об отмене препарата.

Выбор оптимального АМП для САТ – непростая задача. P. Jewesson [43] приводит характеристики «идеального» перорального АМП для второго этапа ступенчатой терапии (табл. 6).

В зависимости от перорального АМП выделяют *четыре* варианта САТ [43]:

1) парентерально и внутрь назначают один и тот же АМП, пероральный АМП обладает хорошей биодоступностью;

2) парентерально и внутрь назначают один и тот же АМП, пероральный препарат имеет низкую биодоступность;

3) парентерально и внутрь назначают разные АМП, оральные АМП обладают хорошей биодоступностью;

4) парентерально и внутрь назначают разные АМП, пероральный препарат имеет низкую биодоступность.

Идеальным является первый вариант. Например, фторхинолон (ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно, а далее – внутрь.

Таким образом, САТ является фармакоэкономически обоснованным режимом терапии, обеспечивающим преимущества как для пациента, так и для стационара. САТ может применяться в любых лечебных учреждениях. Она не влечет за собой дополнительных вложений и затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к антибактериальной терапии.

Клинические исследования моксифлоксацина при САТ

Внебольничная пневмония

В нескольких клинических исследованиях изучена клиническая и бактериологическая эффективность САТ моксифлоксацином при внебольничной пневмонии (табл. 7).

В одном исследовании моксифлоксацин сравнивали с комбинацией амоксициллин/клавуланат ± кларитромицин. Клиническая эффективность в группе моксифлоксацина составила 93%, в контрольной – 85% [95% CI – 2,9%, 13,2%]; уровень эрадикации для моксифлоксацина был равен 94%, в группе сравнения – 82% [95% CI – 1,2%, 22,9%]. Время, необходимое для нормализации температуры тела, было значительно ниже в группе моксифлоксацина. По сравнению с контрольной группой для моксифлоксацина требовались более короткий курс внутривенной терапии и меньшее время госпитального лечения пациентов [44].

В работе S.H. Choudhri и соавт. сравнивали эффективность САТ моксифлоксацином с действием других фторхинолонов III–IV поколений, в частности с терапией алатрофлоксацином/тровафлоксацином, которые после получения данных о потенциальной гепатотоксичности были заменены на левофлоксацин.

Уровень клинической эффективности в группе моксифлоксацина составил 86%, в группе сравнения – 89% [95% CI – 8,9%, 4,2%]. Уровень бактериологической эффективности был равен 83 и 90% соответственно [95% CI – 21,4%, 3,6%]. Несмотря на большее число пациентов в группе моксифлоксацина с отягощенным анамнезом, тяжелым общим состоянием, септическим шоком и пневмонией, вызванными *P. aeruginosa*, эффективность моксифлоксацина была эквивалентна препаратам сравнения [45].

C. Grossman и соавт. сравнили указанные режимы терапии при тяжелой внебольничной пневмо-

Таблица 7. Эффективность моксифлоксацина при ступенчатой терапии внебольничной пневмонии (сводные данные)

| Автор, ссылка, дизайн | Препараты сравнения | Количество пациентов | Режим дозирования | Курс лечения, дней | Эффективность, % | | Примечание |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------|--|--------------------|------------------|--------------------|---|
| | | | | | клиническая | бактериологическая | |
| R. Finch и соавт. [44], ОИ | МКС АМК ± КЛР | 258 | 400/400 мг 1 раз в сутки | 7–14 | 93,4 | 93,7 | Пациенты, находившиеся на стационарном лечении |
| | | 280 | 1,2 г внутривенно / 625 мг внутрь 3 раза в сутки ± 500 мг 2 раза в сутки | 7–14 | 85,5 | 81,7 | |
| S.H. Choudhri и соавт. [45], Р, ДС | МКС АЛАТР/ТРОВ или ЛФЦ | 249 | 400/400 мг 1 раз в сутки | 7–14 | 86 | 83 | Пациенты, находившиеся на стационарном лечении |
| | | 258 | 200/200 мг 1 раз в сутки или 500/500 мг 1 раз в сутки | 7–14 | 89 | 90 | |
| C. Grossman и соавт. [46], Р, ДС | МКС АЛАТР/ТРОВ или ЛФЦ | 61 | 400/400 мг 1 раз в сутки | 7–14 | 79 | 82 | Пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией, обусловленной <i>S. pneumoniae</i> †, <i>H. influenzae</i> ‡ |
| | | 49 | 200/200 мг 1 раз в сутки или 500/500 мг 1 раз в сутки | 7–14 | 80 | 71† 85 60‡ | |
| M. Drummond и соавт. [35], Р | МКС АМК ± КЛР | 306 | 400/400 мг 1 раз в сутки | 7–14 | 93 | | Бактериологическая эффективность не определялась |
| | | 322 | 1,2 г внутривенно / 625 мг внутрь 3 раза в сутки ± 500 мг 2 раза в сутки | 7–14 | 85 | | |

Примечание: МКС – моксифлоксацин, АМ – амоксициллин, АМК – амоксициллин/клавуланат, КЛР – кларитромицин, АЛАТР – алаatroфлоксацин, ТРОВ – trovafлоксацин, ЛФЦ – левофлоксацин, Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, ОИ – открытое исследование.

нии. Клиническая эффективность в группе моксифлоксацина была равна 79%, в группе сравнения – 80%. Уровень эрадикации в отношении *S. pneumoniae* составил соответственно 82 и 85%, а в отношении *H. influenzae* – 71 и 60% [46].

Заслуживают внимания данные об эффективности моксифлоксацина при внебольничной пневмонии, вызванной атипичными возбудителями. S. Larsen и соавт. при анализе сводных данных, полученных при сравнении эффективности САТ моксифлоксацином с комбинацией амоксициллин/клавуланат ± кларитромицин или фторхинолонами (алатрофлоксацин/тровафлоксацин или левофлоксацин), показали, что частота эрадикации в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* составила для обеих групп 96 и 97% и 93 и 92% соответственно. В отношении *L. pneumophila* моксифлоксацин превзошел по уровню эрадикации препараты сравнения – 100 и 83% соответственно (табл. 8) [47].

Переносимость моксифлоксацина при САТ

В клинических исследованиях частота НЛР при приеме моксифлоксацина была аналогична таковой при приеме препаратов сравнения – кларитромицина [48, 49, 50, 51] и амоксициллина [52]. Только, по данным T. Burke и соавт., при приеме моксифлоксацина чаще возникала тошнота, чем при назначении цефуроксим аксетила (11 и 4% соответственно, $p = 0,003$) [53]. Частота возникновения других НЛР оказалось аналогичной в группах сравнения.

При исследовании САТ тяжелой внебольничной пневмонии у 158 пациентов наиболее частые НЛР, по данным C. Grossman и соавт., были представлены реакциями в месте введения препарата – у 6%, диареей – у 6% (табл. 9) [46].

L. Mandell и соавт. показали, что наиболее частые НЛР были связаны с дисфункцией ЖКТ и включали диарею (6%), отклонения показателей функции печени (5%) и тошноту (3%), в то время как реакции в месте введения препарата наблюдались только у 2% пациентов. Не зарегистрировано ни одного случая фото- и нефротоксичности [54].

Таблица 8. Эффективность ступенчатой терапии моксифлоксацином внебольничной пневмонии, вызванной атипичными возбудителями (сводные данные) [47]

| Возбудитель | Уровень эрадикации | |
|---------------------------------|---|-------------------|
| | Моксифлоксацин 400/400 мг 1 раз в сутки | Группа сравнения* |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 96 | 97 |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> | 93 | 92 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 100 | 83 |

* Амоксициллин/клавуланат 1200/625 мг 3 раза в сутки ± кларитромцин 500 мг 2 раза в сутки *или* алатрофлоксацин/тровафлоксацин 200 мг 1 раз в сутки, *или* левофлоксацин 500/500 мг 1 раз в сутки.

Таблица 9. Нежелательные лекарственные реакции при ступенчатой терапии моксифлоксацином тяжелой внебольничной пневмонии [47]

| НЛР | Моксифлоксацин ($n = 83$), абс. число (%) | Группа сравнения ($n = 75$), абс. число (%)* |
|------------------------------------|--|---|
| Реакции в месте введения препарата | 5 (6) | 7 (9) |
| Диарея | 5 (6) | 5 (7) |
| Бессонница | 4 (5) | 1 (1) |
| Головная боль | 3 (4) | 0 (0) |
| Кандидоз ротовой полости | 3 (4) | 3 (4) |

* Алатрофлоксацин/тровафлоксацин 200 мг 1 раз в сутки *или* левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки.

Из 10,5 млн пациентов, которым был назначен моксифлоксацин (сегодня это число приближается к 19 млн), только у 2634 были подтверждены НЛР. Из 4 описанных случаев пируэтной тахикардии 3 были документально подтверждены. Они возникли у пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы, нарушениями электролитного состава крови и на фоне приема аритмогенных препаратов (табл. 10) [55].

При исследовании безопасности САТ при внебольничной пневмонии у 550 пациентов группы моксифлоксацина не было зафиксировано ни одного эпизода развития НЛР сердечно-сосудистой системы, связанного с удлинением интервала *QT*. После внутривенного введения моксифлоксацина изменения продолжительности интервала *QT* составили 3 ± 29 мс. Причем скорректированный интервал *QT* не отличался от показателей при пероральном приеме моксифлоксацина. Корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме и частотой развития аритмий, связанных с удлинением интервала *QT*, не отмечено [54].

Перспективы САТ моксифлоксацином

САТ моксифлоксацином уже доказала свою эффективность у пациентов с внебольничной пневмонией. Однако, учитывая широкий спектр активнос-

ти данного препарата, который включает наряду с респираторными патогенами и другую микрофлору, в частности возбудителей нозокомиальных инфекций, анаэробов, возбудителей инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных и гинекологических инфекций, проводятся дальнейшие клинические исследования в целях определения места моксифлоксацина в терапии данных заболеваний.

При лечении инфекций кожи и мягких тканей, по данным трех рандомизированных двойных слепых исследований, моксифлоксацин не уступал по клинической и бактериологической эффективности цефалексину и комбинации цефалексина с метронидазолом [56–58].

При терапии неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней) был сравним по клинической эффективности (96,6 и 98,0%) с комбинацией ципрофлоксацина (500 мг однократно), доксициклина (100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней [59]. Бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше³, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2% соответственно).

³Данных о статистической значимости различий нет.

Таблица 10. Профиль безопасности пероральной формы моксифлоксацина [56]

| Исследование | Количество пациентов | Частота НЛР, % | Наиболее частые НЛР, % | | | |
|--|----------------------|----------------|------------------------|--------|----------------|------|
| | | | Тошнота | Диарея | Головокружение | Сыпь |
| IV фаза (США) | 18 374 | 14,3 | 5,3 | 2,2 | 2,0 | – |
| ПРН в амбулаторных условиях (Германия) | 16 007 | 2 | 0,5 | 0,4 | 0,2 | – |
| ПРН в стационарах (Германия) | 2 188 | 3 | 1 | – | 0,1 | 0,2 |
| Метаанализ 30 клинических исследований моксифлоксацина | 7 368 | 25 | 7 | 5 | 3 | – |
| Препараты сравнения | 5 678 | 23 | 5 | 4 | 2 | – |

Примечание: ПРН – пострегистрационные наблюдения.

Естественно, что при тяжелом клиническом течении инфекций требуется начальная терапия парентеральными препаратами с последующим переходом на прием их внутрь. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение моксифлоксацина как препарата, потенциально обладающего свойством вызывать терапевтический эффект при его ступенчатом использовании не только в отношении респираторных заболеваний, но и при тяжелых инфекционных поражениях, включая сепсис, нозокомиальную пневмонию, интраабдоминальные инфекции.

Заключение

Моксифлоксацин является новым фторхинолоном IV поколения, обладающим высокой активнос-

тью в отношении большинства клинически значимых возбудителей инфекций, включая респираторные патогены, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе нозокомиальные штаммы, анаэробы.

Благодаря отсутствию существенных различий между фармакокинетическими параметрами моксифлоксацина при внутривенном и пероральном введениях стало возможным применять его в САТ с ранним переходом на прием препарата внутрь, что позволяет снизить длительность пребывания пациента в стационаре и уменьшить общую стоимость терапии без снижения клинической и микробиологической эффективности.

Литература

1. Ricci V., Piddock L. Characterization of the QRDR of gyrA of *Bacteroides fragilis* and role in fluoroquinolone resistance. 38th ICAAC†; 1998 Sep 24–27; San Diego, USA. p. 121.
2. Jones M., Staple A., Critchley I., et al. Benchmarking the *in vitro* activities of moxifloxacin and comparator agents against recent respiratory isolates from 377 medical centers throughout the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2645-52.
3. Johnson A., Livermore D., Warner M., James D., George R. Activity of moxifloxacin against invasive and multiresistant pneumococci from England and Wales. 39th ICAAC†; 1999 Sep 26–29; San Francisco, USA. p. 255.
4. Milatovic D., Schmitz F., Brisse S., Verhoef J., Fluit A. *In vitro* activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8796 clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1102-7.
5. Buxbaum A., Straschil U., Moser C., Graninger W., Georgopoulos A. Comparative susceptibility to penicillin and quinolones of 1385 *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl B):13-8.
6. Souli M., Weneersten C., Eliopoulos G. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, against species representative of respiratory tract infections. 37th ICAAC†, 1997: Sep 28 – Oct 1; Toronto, Canada. Poster F126.
7. Blondeau J., Church D., Laskowski R., Borsos S. Comparative activity of moxifloxacin and other quinolones against macrolide sensitive and resistant *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):131.
8. Jones M., Visser M., Klootwijk M., Heisig P., Verhoef J., Schmitz F. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:421-3.
9. Kretchikov V.A., Dekhnich A.V., Startchounski L.S. Comparative activity of old and new quinolones against nosocomial *Staphylococcus aureus*. 12th ECCMID†; 2002 Apr 24–27; Milan, Italy. p. 261.
10. Fass R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new

- 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1818-24.
11. Woodcock J., Andrews J., Boswell F., Brenwald N., Wise R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:101-6.
 12. Кречиков В., Эйдельштейн И. Активность левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении ципрофлоксацин-нечувствительных нозокомиальных штаммов, продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (ESBL). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3 Прил 1: 23.
 13. Duffy L., Kempf M., Crabb D., Wall W., Herrington J. *In vitro* activity of moxifloxacin and six other new antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. 39th ICAAC†; 1999 Sep 26–29; San Francisco, USA. p. 252.
 14. Bebear C.M., Renaudin H., Boudjadja A., Bebear C. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone against mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:703-4.
 15. Ullmann U., Schubert S., Krause R. Comparative *in vitro* activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl C):33-6.
 16. Schulin T., Wennersten C., Ferraro M., Moellering R. Jr., Eliopoulos G. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1520-3.
 17. Gomez-Lus R., Adrian F., del Campo R., et al. Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:49-54.
 18. Alcalá L., Ruiz-Serrano M., Garcia-Arias V., Jimenez S., Garcia de Viedma D., Bouza E. *In vitro* activity of moxifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* strains including those multiply-resistant to first line antituberculous drugs. 42nd ICAAC; 2002 Sep 27–30; San Diego, USA. p. 155.
 19. Rivera-Martinez E., Pórez-González E., Garcia M., Orrantia-Gradón R., Hernández-Oliva G, Torres-Gutierrez Rubro A. Determination of the *in vitro* susceptibility of different strains of *M. tuberculosis* to BAY 12-8039 and other antituberculosis agents. 8th ICID‡; 1998 May 15–18; Boston, USA. p. 173-4.
 20. Nord C., Edlund C. Susceptibility of anaerobic bacteria to BAY 12-8039, a new methoxyquinolone. *Clin Microb Infection* 1997;3 (Suppl 2):285.
 21. MacGowan A., Bowker K., Holt H., Wootton M., Reeves D. BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone: comparative *in vitro* activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:503-9.
 22. Stass H., Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl B):83-90.
 23. Ballou C., Lettieri J., Agarwal V., Liu P., Stass H., Sullivan J. Absolute bioavailability of moxifloxacin. *Clin Ther* 1999;21:513-22.
 24. Wise R., Andrews J., Marshall G., Hartman G. Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1508-10.
 25. Lubasch A., Keller L., Borner K., Koeppel P., Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 2600-3.
 26. Lettieri J., Vargas R., Agarwal V., Liu P. Effect of food on the pharmacokinetics of a single oral dose of moxifloxacin 400 mg in healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40 (Suppl 1):19-25.
 27. Stass H., Kubitz D. Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40 (Suppl 1):33-8.
 28. Sullivan J., Lettieri J., Liu P., Heller A. The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40 (Suppl 1):11-8.
 29. Stass H., Halabi A., Delesen H. No dose adjustment needed for patients with renal impairment receiving oral BAY 12-8039 (M). 38th ICAAC†; 1998 Sep 24–27; San Diego, USA. p. 5.
 30. Stass H., Kubitz D. No dose adjustment is needed for moxifloxacin (MOX) in subjects suffering from hepatic impairment (HI). *Clin Microb Infection* 1999;5 (Suppl 3):291.
 31. Zhanel G., Walters M., Karlowsky J., Laing N., Hoban D. Activity of free (unbound) fluoroquinolone serum concentrations versus multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* using an *in vitro* pharmacodynamic model. 40th ICAAC†; 2000 Sep 17–20; Toronto, Canada. p. 7.
 32. Wright D., Brown G., Peterson M., Rotschafer J. Application of fluoroquinolones pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:669-83.
 33. Jewesson P. Cost-effectiveness and value of an IV switch. *PharmacoEconomics* 1994;5 (Suppl 2):20-6.
 34. Jewesson P. Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral stepdown therapy. *Can Infect Dis J* 1995;6 (Suppl A):11-6.
 35. Ramirez J.A. Managing anti-infective therapy of community-acquired pneumonia in the hospital setting: focus on switch therapy. *Pharmacotherapy* 2001;21:79S-82S.
 36. Quintiliani R., Nightingale C., Crowe H. et al. Strategic antibiotic decision-making at the formulary level. *Rev Inf Dis* 1991;13:S770-7.
 37. Ramirez J. Advances in antibiotic use: switch therapy. *Curr Ther Res* 1993;55 (A):30-4.
 38. Janknegt R., van der Meer J. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994;33: 169-77.
 39. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. *Клин фармакол тер* 1997;6:20-4.
 40. Eisen S., Miller D., Woodward R., et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.
 41. Nathwani D. Cost-effectiveness considerations for com-

- bination therapies. In: Antibiotic combination therapy – the role of ciprofloxacin. Cambridge Medical Publications, 1997;19.
42. Quintiliani R., Cooper B., Briceland L., et al. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987;82 (Suppl 4A):391-4.
 43. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. *Clin Drug Invest* 1996;11 (Suppl 2):1-9.
 44. Finch R., Collins O., Kubin R. IV/PO Moxifloxacin (MXF) compared with IV/PO amoxicillin/clavulanate (AMC) +/- clarithromycin (CMP) in the treatment of community acquired pneumonia (CAP) admitted to hospital. 11th ECCMID[♦], Istanbul, Turkey, 1–4 April, 2001. p. 167.
 45. Choudhri S.H., Hollister A.S., Haverstock D., Weinstein D.M., Jackson P., Church D. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. 1st International Symposium on Resistant Gram-positive Infections, San Antonio, Texas, 3–5 Dec, 2000. Poster # I-14.
 46. Grossman C., Choudhri S., Haverstock D., Jackson P., Church D. Moxifloxacin intravenous-to-oral switch therapy for severe community-acquired pneumonia. CHEST 2001, Philadelphia, Pennsylvania, 4–8 Nov, 2001. Poster #187
 47. Larsen S., Choudhri S., Haverstock D., Jackson P., Church D. Efficacy and safety of sequential (IV to PO) moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to atypical pathogens. 41st ICAAC[†], Chicago, Illinois, 16–19 Dec, 2001. p. 451.
 48. Fogarty C., Grossman C., Williams J., Haverstock D., Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999;16:748-63.
 49. Hoffken G., Meyer H., Sprenger K., Verhoef L. Efficacy and safety of moxifloxacin (MXF) vs clarithromycin (Klaritro) for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):127.
 50. Chodosh S., DeAvate C., Haverstock D., Aneiro L., Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Resp Med* 2000;94:18-27.
 51. Wilson R., Kubin R., Ballin I., et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44: 501-13.
 52. Petipretz P., Arvis P., Marel M., et al. Oral moxifloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001;119:185-95.
 53. Burke T., Villanueva C., Mariano H. Jr., et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Clin Ther* 1999; 21:1664-77.
 54. Mandell L., Choudhri S.H., Kubin R. Safety assessment of sequential IV/PO moxifloxacin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia (CAP). 11th ECCMID[♦], Istanbul, Turkey, 1–4 April, 2001. p. 167-8.
 55. Iannini P.B., Kubin R., Reiter C. Over 10 million patient uses: An update on safety profile of oral moxifloxacin. 42nd ICCAC[‡]; 2002 Sep 27–30; San Diego, USA. p. 346.
 56. Parish L., Heyd A., Haverstock D., Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of mild to moderate acute uncomplicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):137.
 57. Leal del Rosal P., Martinez R., Fabian G., et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and soft tissue infections (uSSSI). *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):148.
 58. Leal del Rosal P., Fabian G., Vick-Fragoso R. Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin (with or without metronidazole) in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and skin structures infections (uSSSI). 39th ICAAC[‡]; 1999 Sep 26–29; San Francisco, USA. p. 716.
 59. Heystek M., Tellarini M., Schmitz H., Krasemann C. Efficacy and safety of moxifloxacin vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):143.

[†] Proceedings of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

[‡] Proceedings of the International Congress on Infectious Diseases.

[♦] Proceedings of the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

УДК 615.282.03

Каспофунгин – первый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов

Caspofungin The First Antifungal Drug of the Echinocandins Group

В последние годы отмечается прогрессирующий рост частоты инвазивных микозов, связанных в первую очередь с увеличением количества пациентов с иммуносупрессивными состояниями [1].

Наиболее частыми возбудителями инвазивных микозов остаются *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Такие микозы отличаются чрезвычайно высокой летальностью, одной из причин которой является резистентность возбудителей к антимикотикам [2]. Количество противогрибковых препаратов для лечения инвазивных микозов весьма ограничено: амфотерицин В, флуцитозин и азолы [3].

Каспофунгин – первый представитель нового класса противогрибковых препаратов – эхинокандинов. Он разрешен для медицинского применения в США и некоторых других странах. Другими двумя представителями эхинокандинов являются микафунгин, разрешенный для применения в Японии, и анидулафунгин, находящийся на стадии клинический испытаний.

Общая характеристика

Каспофунгин относится к новому класса противогрибковых препаратов – эхинокандинам. Особенностями каспофунгина являются:

- уникальный механизм действия, обусловленный блокадой синтеза 1,3- β -глюкана клеточной стенки грибов;
- высокая фунгицидная активность в отношении большинства кандид, включая резистентные к азолам, и фунгистатическая активность против аспергилл;
- низкая токсичность;
- длительный период полувыведения, позволяющий вводить препарат один раз в сутки [4].

Спектр активности

Каспофунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., в том числе штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итрако-

назолу) и амфотерицину В. Наиболее активен против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*. Менее чувствительны к нему *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. lusitanae*.

Фунгистатически действует на *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii* и *Pneumocystis jirovecii* (ранее – *P. carinii*). Активность против *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp., *Paecilomyces* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и *Rhizopus arrhizus* ограничена. Неактивен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что объясняется сниженным содержанием 1,3- β -глюкана в стенке этого микроорганизма [5].

Следует отметить, что данные об активности каспофунгина в отношении многих мицелиальных и диморфных грибов ограничиваются исследованиями *in vitro* и требуют дальнейшего изучения. Кроме того, стандарты определения чувствительности эхинокандинов пока не разработаны.

Фармакокинетика

Каспофунгин может применяться только парентерально, так как биодоступность при пероральном приеме не превышает 1% [5].

Высокие концентрации каспофунгина отмечаются в плазме крови, тканях легких, печени, селезенки и в кишечнике. Концентрации в моче, спинномозговой жидкости и стекловидном теле очень низкие. На 97% связывается с альбуминами плазмы. Не удаляется при гемодиализе, в связи с чем не следует повышать дозу препарата у этой категории пациентов [4, 5].

Период полувыведения составляет 9–13 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Выводится в виде активного вещества и метаболитов через желудочно-кишечный тракт (35%) и почки (41%).

Нежелательные лекарственные реакции

Важный компонент клеточной стенки грибов – 1,3- β -глюкан, – являющийся главной мишенью каспофунгина, отсутствует у млекопитающих. По-

этому существенное достоинство каспофунгина проявляется в его хорошем профиле безопасности. В частности, он не вызывает нефротоксичность – основную проблему при применении амфотерицина В.

Безопасность применения каспофунгина оценена более чем у 600 пациентов. Нежелательные явления развиваются редко, в основном это повышение температуры тела (5,7%), тошнота (3,9%), раздражение в местах введения препарата (флебиты и другие – от 5,7 до 13,6%). Возможно повышение в сыворотке крови активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (2,9%). Описаны случаи эозинофилии (3,2%) и гипокалиемии (2,9%) [5, 6].

При применении у детей каспофунгин также переносился хорошо, лишь у 1 пациента отмечена протеинурия, которая клинически не проявлялась [7].

В исследованиях на животных отмечен эмбриотоксический эффект каспофунгина в виде нарушения оссификации костной ткани. В связи с этим назначение каспофунгина при беременности оправдано лишь тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает риск развития эмбриотоксического действия [8].

Лекарственные взаимодействия

У каспофунгина не отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий. Тем не менее его концентрация в плазме может возрастать при совместном применении циклоспорина, хотя концентрация последнего остается неизменной.

Каспофунгин не влияет на активность ферментов системы цитохрома P450 в печени. Однако продолжаются исследования возможности совместного применения каспофунгина с ингибиторами и индукторами печеночных ферментов (невирапин, рифампицин, нелфинавир и др.) [6, 9].

Дозирование

Каспофунгин применяется только внутривенно. Стандартный режим дозирования у взрослых – 70 мг препарата в первый день с последующей поддерживающей дозой по 50 мг ежедневно. Инфузия должна продолжаться не менее 1 ч.

При начальной стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина – более 50 мл/мин) фармакокинетика каспофунгина не изменяется. При умеренной и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина – 31–49 и 5–30 мл/мин соответственно) плазменная концентрация каспофунгина возрастает в среднем на 30–49%.

У пациентов с умеренно нарушенной функцией печени начальная доза препарата также составляет 70 мг, но последующие дозы не должны превышать 35 мг. Незначительные изменения функции печени

не влияют на дозу каспофунгина. Опыта его использования при тяжелых поражениях печени нет [9].

Дозы для детей и пожилых окончательно не установлены [8]. Так, для детей в возрасте до 11 лет при первоначально рекомендованном режиме дозирования (1 мг/кг/сут) отмечено, что концентрация в сыворотке крови ниже рекомендуемой, в связи с чем в дальнейших исследованиях используется доза 50 мг/м²/сут [7].

Формы выпуска

Производится компанией «Merk Sharp & Dohme Idea» под торговым названием «кансидас» (*cancidas*[®]) в виде лиофилизированной субстанции каспофунгина ацетата в дозе 50 или 70 мг.

Данные клинических исследований

При инвазивном аспергиллезе в открытом многоцентровом исследовании каспофунгин применяли у взрослых пациентов, не отвечавших на терапию амфотерицином В, липидными формами амфотерицина В и итраконазолом ($n = 90$). Эффект отмечен у 45% больных, принявших по крайней мере одну дозу препарата, и у 56% пациентов, получавших каспофунгин не менее 7 дней. Препарат хорошо переносился, лишь у 2 (2,2%) из 90 больных введение было прекращено в связи с развитием нежелательных реакций [10].

Недавно завершено рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование эффективности каспофунгина и амфотерицина В в начальном лечении инвазивного кандидоза ($n = 239$). Эффективность каспофунгина составила 73%, амфотерицина В – 62%. Применение каспофунгина сопровождалось достоверно меньшим числом нефротоксических и инфузионных реакций [11].

В рандомизированном двойном слепом исследовании показана более высокая эффективность каспофунгина по сравнению с амфотерицином В при лечении кандидоза пищевода [12]. При этом доза 35 мг/сут по эффективности не уступала дозам 50 и 75 мг/сут.

Место каспофунгина в терапии микозов

Изначально каспофунгин позиционировался как препарат для лечения инвазивного аспергиллеза, не отвечавшего на терапию амфотерицином В (включая его липосомальные формы) или итраконазолом. В настоящее время он рассматривается как альтернативный препарат для лечения инвазивного аспергиллеза, в том числе и у детей [6].

Результаты клинических исследований позволяют рекомендовать каспофунгин для лечения кандидемии и других форм инвазивного кандидоза,

включая интраабдоминальные абсцессы, перитонит и инфекции плевры [6]. Каспофунгин может быть использован для терапии кандидоза пищевода, в первую очередь вызванного азолорезистентными штаммами *Candida* spp. Изучается возможность применения каспофунгина при эмпирической терапии нейтропенической лихорадки.

Учитывая возрастающее число инвазивных ми-

козов и проблему резистентности их возбудителей, создание новых антимикотиков становится все более актуальным. Внедрение в практику каспофунгина, первого представителя нового класса антимикотиков, является ответом на эти проблемы. Будущие исследования позволят уточнить место препарата в схемах противогрибковой терапии и расширить области его применения.

Литература

- Hoffman H.L., Pfaller M.A. *In vitro* susceptibility testing. *Pharmacotherapy* 2001;21:111S-23S.
- Perea S., Patterson T.F. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002;35:1073-80.
- Walsh T.J. Echinocandins – an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2070-2.
- Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:889-91.
- Rybowicz J., Gurk-Turner C. Caspofungin: the first agent available in the echinocandin class of antifungals. *BUMC Proceedings* 2002;15:97-9.
- Pacetti S.A., Gelone S.P. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003;37:90-8.
- Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. Pharmacokinetics of caspofungin in pediatric patients. *Proceedings of 42th ICAAC*; 2002 Sep 27–30; San Diego, USA. M-896.
- Cancidas® (caspofungin acetate) leaflet. Merck & Co., Inc. Available from: <http://www.cancidas.com>.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1206-14.
- Maertens J., Raad I., Petrikos G., et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: analysis of 90 patients. *42th ICAAC*, San Diego; 2002. Abstract M-868.
- Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;374:2020-9.
- Villanueva A., Arathoon E.G., Gotuzzo E., et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
- Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. Pharmacokinetics of caspofungin in pediatric patients. *Proceedings of 42th ICAAC*; 2002 Sep 27–30; San Diego, USA. M-896.

УДК 579.841.11.044+615.33.015.8

Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, О.У. Стецюк, А.С. Андреева, А.Г. Щербников, исследовательская группа РОСНЕТ*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Проведено *in vitro* исследование чувствительности нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 21 лечебно-профилактического учреждения России, к антибиотикам с антисинегнойной активностью: пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, имипенему, меропенему, гентамицину, амикацину и цiproфлоксацину.

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали меропенем, амикацин, цефтазидим, частота не-

чувствительности к которым составила 3,0, 6,3 и 12,2% соответственно. Активность имипенема и цiproфлоксацина была ниже – нечувствительными к ним были 22,9% и 32,8% штаммов соответственно. Наименьшей активностью обладал гентамицин, нечувствительными к которому были 73,9% исследованных штаммов. Частота нечувствительности к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму составила 56,5% и 37,7% соответственно.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность, меропенем, амикацин, цефтазидим.

*Ю.Г. Тихонов¹, Н.С. Богомолова², Л.В. Большаков², И.А. Александрова³, Л.А. Ритчик⁴, Г.Е. Афиногенов⁵, Т.Н. Суборова⁶, О.И. Кречикова⁷, В.В. Бирюков⁸, Л.И. Ахметова⁹, С.М. Розанова⁹, Л.Г. Боронина¹⁰, В.К. Тарабан¹¹, И.Г. Мултых¹², Е.В. Щетинин¹³, Н.Е. Марусина¹⁴, О.П. Галева¹⁵, С.Ф. Иванова¹⁶, С.Г. Хасанова¹⁷, В.Н. Ильина¹⁸, Л.В. Гудкова¹⁹, О.В. Перьянова²⁰, Л.Н. Карпущина²¹

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

² Научный центр хирургии РАМН, Москва

³ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

⁴ Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва

⁵ НИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

⁶ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

⁷ Областная клиническая больница, Смоленск

⁸ Городской диагностический центр, Рязань

⁹ Клиническая больница скорой медицинской помощи, Екатеринбург

¹⁰ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

¹¹ Краевая клиническая больница, Краснодар

¹² Краевой диагностический центр, Краснодар

¹³ Ставропольская государственная медицинская академия

¹⁴ Республиканская детская клиническая больница, Казань

¹⁵ Республиканская клиническая больница, Казань

¹⁶ Областная клиническая больница, Омск

¹⁷ Городская клиническая больница № 21, Уфа

¹⁸ Областная клиническая больница, Новосибирск

¹⁹ Областная клиническая больница, Томск

²⁰ Городская клиническая больница № 7, Красноярск

²¹ Дальневосточная центральная бассейновая больница, Владивосток

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

Comparative Activity of Antipseudomonal Antibiotics Against Nosocomial Strains of *P. aeruginosa* in Russian ICUs

L.S. Stratchounski, G.K. Reshedko, O.U. Stetsiouk, A.S. Andreeva, A.G. Tschebnikov, and ROSNET Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

In vitro susceptibility study of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with nosocomial infections in 21 Russian ICUs was performed. Antibiotics with antipseudomonal activity, such as piperacillin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, imipenem, meropenem, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin were tested. The most active against tested *P. aeruginosa* isolates were meropenem, amikacin, ceftazidime. Rates of non-susceptibility to these antimicrobial agents were 3,0, 6,3 and 12,2%, respectively. The less active

antibiotics were imipenem and ciprofloxacin, to which rates of non-susceptibility were 22,9 and 32,8, respectively. The least active antipseudomonal drug was gentamicin; 73,9% of tested *P. aeruginosa* isolates were non-susceptible. In this study, rates of non-susceptibility of *P. aeruginosa* to piperacillin and piperacillin/tazobactam were 56,5 and 37,7%, respectively.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, meropenem, amikacin, ceftazidime.

Введение

Терапия нозокомиальных инфекций у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, является актуальной проблемой. Учитывая тяжесть состояния такой категории больных и невозможность быстрого получения результата бактериологического исследования, выбор антибиотиков для терапии в основном проводится эмпирически с учетом локальных данных о структуре возбудителей и их антибиотикорезистентности.

В ряде исследований, проведенных в *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ) различных регионов России, показано, что основная роль в этиологической структуре нозокомиальных инфек-

ций принадлежит грамотрицательным аэробам. При этом в большинстве стационаров преобладающим возбудителем является *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Длительное время в качестве терапии нозокомиальных инфекций, вызванных штаммами *P. aeruginosa*, использовали антисинегройные пенициллины и цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами II и III поколений (гентамицином, тобрамицином и амикацином). Однако рост резистентности *P. aeruginosa* к этим антибиотикам приводит к неэффективности антибактериальной терапии [2]. Альтернативными препаратами являются фторхинолоны (ципрофлоксацин) и карбапенемы (имипенем, меропенем).

* Yu.G. Tikhonov¹, N.S. Bogomolova², L.V. Bolshakov², I.A. Aleksandrova³, L.A. Ritchik⁴, G.E. Afinogenov⁵, T.N. Suborova⁶, O.I. Kretchikova⁷, V.V. Biryukov⁸, L.I. Akhmetova⁹, S.M. Rozanova⁹, L.G. Boronina¹⁰, V.K. Taraban¹¹, I.G. Multikh¹², E.V. Schetinin¹³, N.E. Marusina¹⁴, O.P. Galeeva¹⁵, S.F. Ivanova¹⁶, S.G. Hasanova¹⁷, V.N. Ilyina¹⁸, L.V. Gudkova¹⁹, O.V. Peryanova²⁰, L.N. Karpukhina²¹

¹ Main Military Clinical Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow, Russia

² Scientific Center of Surgery of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

³ Research Institute of Neurosurgery named under N.N. Burdenko of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

⁴ Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Research Institute of Traumatology and Orthopedy named under R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

⁷ Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

⁸ Municipal Diagnostic Center, Ryazan, Russia

⁹ Clinical Emergency Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹⁰ Pediatric Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹¹ Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

¹² Clinical Diagnostic Center, Krasnodar, Russia

¹³ Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia

¹⁴ Children Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

¹⁵ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

¹⁶ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

¹⁷ City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russia

¹⁸ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

¹⁹ Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

²⁰ City Clinical Hospital No 7, Krasnoyarsk, Russia

²¹ Far-Eastern Hospital, Vladivostok, Russia

В настоящей работе представлены данные об активности различных антисинегнойных антибиотиков, полученные в многоцентровом исследовании в ОРИТ различных стационаров ЛПУ России.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали ЛПУ:

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Научный центр хирургии РАМН, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ (Москва);

НИИТО им. Р.Р. Вредена, Военно-медицинская академия (Санкт-Петербург);

Областная клиническая больница (Смоленск);

Городской диагностический центр (Рязань);

Клиническая больница скорой медицинской помощи, Областная детская клиническая больница (Екатеринбург);

Краевая клиническая больница, Краевой диагностический центр (Краснодар);

Ставропольская государственная медицинская академия;

Республиканская детская клиническая больница, Республиканская клиническая больница (Казань);

Областная клиническая больница (Омск);

Городская клиническая больница № 21 (Уфа);

Областная клиническая больница (Новосибирск);

Областная клиническая больница (Томск);

Городская клиническая больница № 7 (Красноярск);

Дальневосточная центральная бассейновая больница (Владивосток).

В исследование включены штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из клинического материала, взятого у больных, находившихся на стационарном лечении в ОРИТ, с клинически и лабораторно подтвержденными инфекциями, развившимися не ранее чем через 48 ч после госпитализации. Были исключены повторные штаммы бактерий, выделенные от одного пациента.

Всего исследовано 506 нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из различных видов клинического материала (кровь, моча, мокрота, раневое отделяемое).

Идентификацию штаммов проводили с помощью рутинных, принятых в данной лаборатории, методов.

Все штаммы доставлялись в лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, где проводи-

лась реидентификация 100% микроорганизмов. Собранные штаммы хранили при температуре -70°C .

Чувствительность *P. aeruginosa* исследовали с помощью Е-тестов (AB Biodisk, Швеция) на агаре Мюллера–Хинтон (bioMerieux, Франция). Определяли значения МПК пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, цефтазидима, имипенема, меропенема, гентамицина, амикацина и ципрофлоксацина.

Тестирование осуществляли в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards) США [3]. Для тестирования использовали бактериальную суспензию, соответствующую стандарту мутности 0,5 McFarland. Инкубацию проводили при температуре 35°C в течение 16–20 ч. МПК определяли как значение, указанное на полоске Е-теста в месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста микроорганизма с полоской.

Внутренний контроль качества определения чувствительности проводили параллельно с тестированием исследуемых микроорганизмов с помощью контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC

Таблица 1. Допустимые диапазоны МПК для контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 [3]

| Антибиотик | МПК, мг/л |
|-------------------------|-----------|
| Пиперациллин | 1–8 |
| Пиперациллин/тазобактам | 1/4–8/4 |
| Цефтазидим | 1–4 |
| Имипенем | 1–4 |
| Меропенем | 0,25–1 |
| Гентамицин | 0,5–2 |
| Амикацин | 1–4 |
| Ципрофлоксацин | 0,25–1 |

27853. Допустимые диапазоны значений МПК исследованных антибиотиков для контрольного штамма представлены в табл. 1 [3].

Для интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *P. aeruginosa* использовали критерии NCCLS, представленные в табл. 2 [3].

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (версия 7.0 для Windows 2000) и компьютерной программы M-Lab (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск).

При характеристике микроорганизмов исполь-

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *P. aeruginosa* [3]

| Антибиотик | МПК, мкг/мл | | |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| | Чувствительный, S | Умеренно резистентный, I | Резистентный, R |
| Пиперациллин | ≤ 64 | – | ≥ 128 |
| Пиперациллин/тазобактам | ≤ 64/4 | – | ≥ 128/4 |
| Цефтазидим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Имипенем | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Меропенем | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Гентамицин | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Амикацин | ≤ 16 | 32 | ≥ 64 |
| Ципрофлоксацин | ≤ 1 | 2 | ≥ 4 |

зовали общепринятые показатели – *чувствительные, умеренно резистентные и резистентные*.

Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «*нечувствительные*» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот показатель используется в исследованиях по антибиотикорезистентности проводимых, например, *Европейской системой по надзору за антибиотико-резистентностью* (EARSS) [4].

Результаты исследования

Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных штаммов *P. aeruginosa* обобщены в табл. 3 и на рис. 1, а данные о частотном распределении значений МПК исследованных антибиотиков – на рис. 2–9.

Из представленных данных видно, что наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали меропенем, амикацин, цефтазидим и имипенем. Наименьшая частота резистентности выявлена к меропенему: нечувствительными были 15 (3%) штаммов *P. aeruginosa*, причем 6 (1,2%) обладали промежуточным уровнем устойчивости, а 9 (1,8%) были резистентны.

К имипенему количество нечувствительных штаммов *P. aeruginosa* составило 116 (22,9%). Из них промежуточным уровнем резистентности обладали 69 (13,6%) штаммов, резистентными были 47 (9,3%) штаммов. Из резистентных к меропенему штаммов 6 обладали перекрестной устойчивостью к имипенему, 2 были умеренно резистентны и 1 – чувствителен к имипенему.

Из штаммов с промежуточной устойчивостью к меропенему 2 были также умеренно резистентны к имипенему, 3 – резистентны, 1 – чувствителен к имипенему.

Вторым по активности из β-лактамных антибиотиков в отношении штаммов *P. aeruginosa* был цефтазидим. Нечувствительными к нему были 62 (12,2%) штамма, из которых резистентными являлись 26 (5,1%), умеренно резистентными – 36 (7,1%).

Антисинегнойные пенициллины были менее активны, чем карбапенемы и цефтазидим, против исследованных штаммов *P. aeruginosa*. Так, резистентными к пиперациллину/тазобактаму были 37,7% изолятов, к пиперациллину – 56,5%. Штаммов с промежуточным уровнем устойчивости не выделено.

Таблица 3. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ОРИТ России

| Антибиотик | Ч, % | У/Р, % | Р, % | МПК ₅₀ | МПК ₉₀ | Диапазон МПК |
|-------------------------|------|--------|------|-------------------|-------------------|--------------|
| Пиперациллин | 43,5 | 0 | 56,5 | 256 | 256 | 0,25–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 62,3 | 0 | 37,7 | 32 | 256 | 0,25–256 |
| Цефтазидим | 87,8 | 7,1 | 5,1 | 3 | 12 | 0,5–256 |
| Имипенем | 77,1 | 13,6 | 9,3 | 3 | 8 | 0,19–32 |
| Меропенем | 97,0 | 1,2 | 1,8 | 0,47 | 2 | 0,016–32 |
| Гентамицин | 26,1 | 3,7 | 70,2 | 256 | 256 | 0,5–256 |
| Амикацин | 93,7 | 2,9 | 3,4 | 4 | 12 | 0,75–256 |
| Ципрофлоксацин | 67,2 | 2,0 | 30,8 | 0,38 | 32 | 0,023–32 |

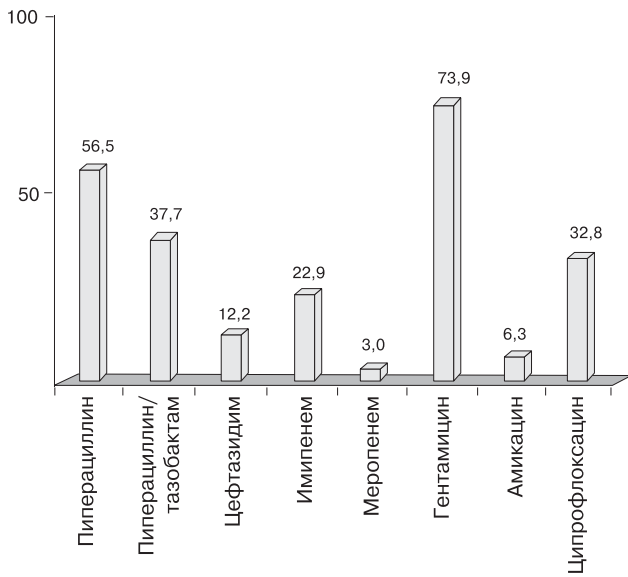


Рис. 1. Частота выделения нечувствительных к антибиотикам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ, %

Нечувствительными к амикацину были 32 (6,3%) штамма *P. aeruginosa*. Из них 15 (2,9%) обладали промежуточным уровнем резистентности, а 17 (3,4%) были резистентными.

Активность гентамицина была самой низкой из всех исследованных антибиотиков. Нечувствительными к данному аминогликозиду были 374 (73,9%) штамма *P. aeruginosa*. Из нечувствительных микроорганизмов большинство штаммов были резистентны и только 3,7% обладали промежуточным уровнем резистентности к гентамицину.

Необходимо отметить, что почти для 60% исследованных штаммов значение МПК гентамицина составило 256 мкг/мл.

Перекрестной устойчивостью к гентамицину и амикацину обладали только 32 штамма *P. aeruginosa*. Так, из 355 штаммов, резистентных к гентамицину, 17 (4,8%) обладали резистентностью к амикацину, 14 (3,9%) были умеренно резистентны. Из 19 штаммов *P. aeruginosa*, обладавших умеренной резистентностью к гентамицину, один был также

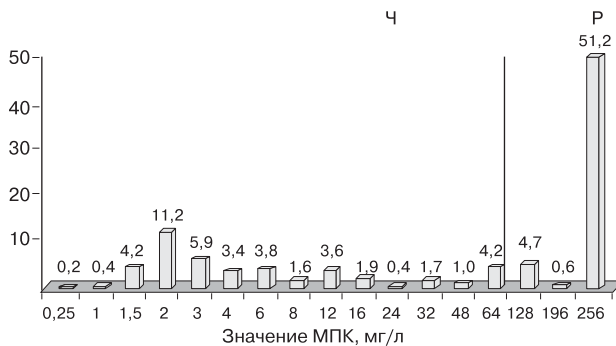


Рис. 2. Распределение МПК пиперациллина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

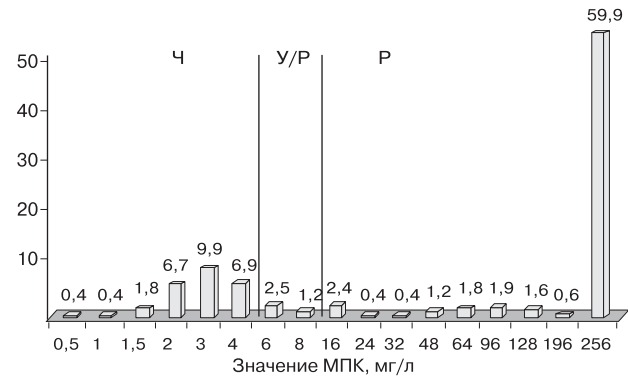


Рис. 4. Распределение МПК гентамицина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

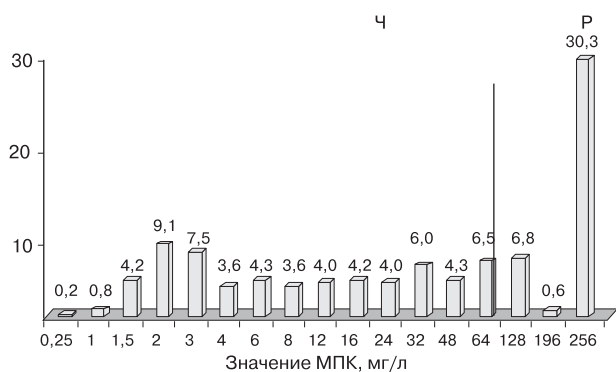


Рис. 3. Распределение МПК пиперациллина/тазобактама в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

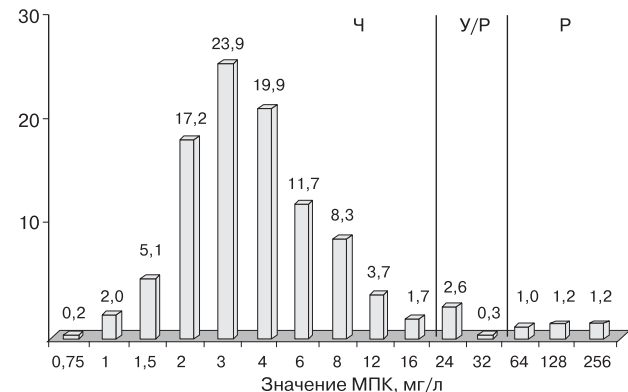


Рис. 5. Распределение МПК амикацина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

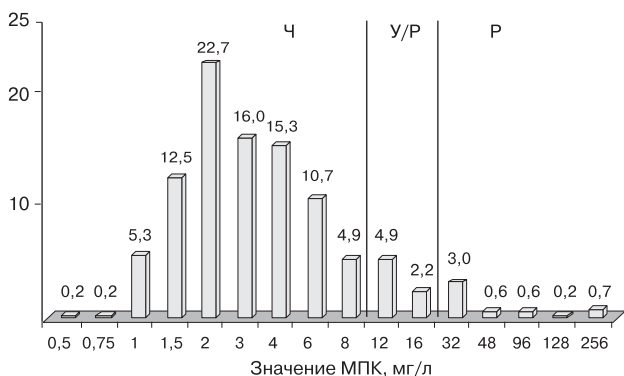


Рис. 6. Распределение МПК цефтазидима в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

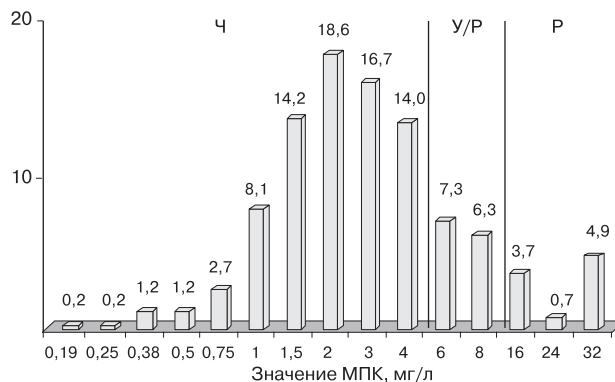


Рис. 8. Распределение МПК имипенема в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

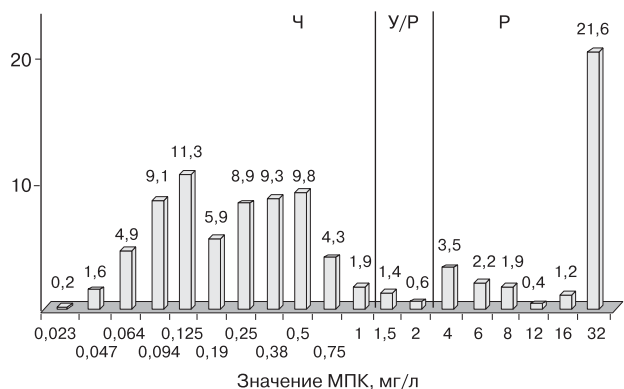


Рис. 7. Распределение МПК ципрофлоксацина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

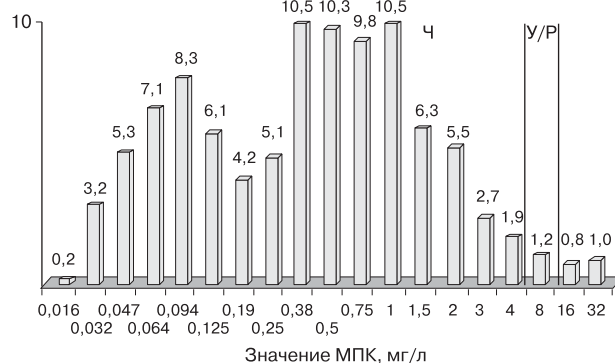


Рис. 9. Распределение МПК меропенема в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

умеренно резистентен к амикацину, остальные были к нему чувствительны. Не выявлено штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к амикацину и чувствительных к гентамицину.

К ципрофлоксацину были нечувствительны 166 (32,8%) штаммов *P. aeruginosa*, то есть количество резистентных изолятов было значительно больше, чем к меропенему, цефтазидиму, имипенему и к амикацину. Из нечувствительных к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* основную часть составили резистентные – 156 (30,8%) и только 10 (2%) были умеренно резистентными.

При анализе данных, полученных в ОРИТ различных ЛПУ, были выявлены отличия в уровне резистентности у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*. Например, в 11 из 21 центра, участвовавших в исследовании, все штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к меропенему.

Данные об ассоциированной резистентности штаммов *P. aeruginosa* представлены в табл. 4. Так, большинство меропенеморезистентных штаммов *P. aeruginosa* были резистентны к имипенему, в то же время только 10% имипенеморезистентных штаммов были устойчивы к меропенему.

Резистентные к цефтазидиму *P. aeruginosa* были наиболее чувствительны к меропенему (11%) и амикацину (19%). В отношении ципрофлоксацинорезистентных штаммов наибольшей активностью обладали меропенем, к которому устойчивыми были 3% изолятов, амикацин (11%) и цефтазидим (13%). Все штаммы *P. aeruginosa*, резистентные к амикацину, были устойчивы к гентамицину. Только 9% гентамицинорезистентных штаммов были устойчивы к амикацину.

Данные о наиболее частых фенотипах множественной устойчивости нозокомиальных штаммов

Таблица 4. Перекрестная резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*

| Антибиотики, к которым резистентна <i>P. aeruginosa</i> | Количество резистентных штаммов | Пиперациллин, % | Пиперациллин/тазобактам, % | Цефтазидим, % | Имипенем, % | Меропенем, % | Гентамицин, % | Амикацин, % | Ципрофлоксацин, % |
|---|---------------------------------|-----------------|----------------------------|---------------|-------------|--------------|---------------|-------------|-------------------|
| Пиперациллин | 286 | | 67 | 15 | 19 | 2 | 98 | 27 | 40 |
| Пиперациллин/тазобактам | 191 | 100 | | 17 | 23 | 2 | 98 | 5 | 47 |
| Цефтазидим | 62 | 69 | 52 | | 45 | 11 | 81 | 19 | 36 |
| Имипенем | 116 | 47 | 37 | 24 | | 10 | 68 | 10 | 36 |
| Меропенем | 15 | 40 | 27 | 46 | 80 | | 67 | 27 | 33 |
| Гентамицин | 374 | 75 | 50 | 13 | 21 | 3 | | 9 | 41 |
| Амикацин | 32 | 34 | 31 | 38 | 38 | 13 | 100 | | 56 |
| Ципрофлоксацин | 166 | 69 | 54 | 13 | 25 | 3 | 93 | 11 | |

P. aeruginosa представлены в табл. 5. Так, наиболее частыми фенотипами устойчивости были гентамицин – пиперациллин (55,3%), гентамицин – пиперациллин – пиперациллин/тазобактам (36,7%). Реже синегнойная палочка была одновременно устойчива к гентамицину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму и ципрофлоксацину (17,6%).

Так, 18% штаммов *P. aeruginosa* были одновременно устойчивы к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину и гентамицину. Ассоциированная резистентность к 5 антибиотикам – гентамицину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину и имипенему – была выявлена у 4,2% штаммов; к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, ципрофлоксацину и гентамицину – только у 3% изолятов синегнойных палочек; к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину, гентамицину и амикацину – у 1%.

Чувствительность только к меропенему была выявлена у 2/506 (0,4%) штаммов *P. aeruginosa*, к одному имипенему – у 1/506 (0,2%) штамма. Один штамм *P. aeruginosa* обладал одновременной резистентностью ко всем антибиотикам.

Обсуждение результатов исследования

Согласно полученным результатам, наибольшей активностью в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* обладает меропенем. Причем частота резистентности к меропенему в России, определенная в данном исследовании (3% нечувствительных изолятов), ниже аналогичного показателя, полученного в подобных многоцентровых исследованиях в других странах.

Например, по данным многоцентрового исследования SENTRY в 1997–1999 гг., частота устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к меропенему составила в Канаде 5,1–8,4%, в странах Европы – 10,2–26,2%, Латинской Америки – 23,4–26,2%, в США – 7,6–9,1% [5].

Результаты другого многоцентрового международного исследования – MYSTIC – показали, что в странах Европы резистентность *P. aeruginosa* к меропенему в 1997–2000 гг. составила в среднем 23,9%, при этом частота резистентности в различных странах значительно варьировала. Так, в Турции нечувствительные к меропенему штаммы синегнойной палочки были выделены в 48,8% случаев. Напротив, в Великобритании меропенем был наиболее активным антисинегнойным антибиотиком – 5,2% изолятов были к нему нечувствительными [6].

Таблица 5. Наиболее частые фенотипы множественной устойчивости штаммов *P. aeruginosa*

| Антибиотик/комбинация антибиотиков | Абс. число штаммов / % |
|---|------------------------|
| Гентамицин | 374/73,9 |
| Гентамицин, пиперациллин | 280/55,3 |
| Гентамицин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам | 187/36,7 |
| Гентамицин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин | 89/17,6 |
| Гентамицин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин, имипенем | 21/4,2 |

В различных стационарах ЛПУ России уровень устойчивости к меропенему практически не различался. Исключением был только Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, где к меропенему были резистентны 4(22,5%) из 18 исследованных штаммов.

При анализе динамики резистентности за 4-летний период (2000 г. vs 1997 г.) в исследовании MYSTIC в Европе не отмечено увеличения частоты выделения резистентных к меропенему штаммов *P. aeruginosa*, хотя колебания частоты выявления нечувствительных штаммов в различные годы составили: 30,9% vs 18,2% (1997 г. vs 1998 г.) и 17,3% vs 30,6% (1999 г. vs 2000 г.) [6].

В исследовании MYSTIC в 15 центрах США в 1999–2002 гг. было показано, что меропенем является наиболее активным антибиотиком против нозокомиальных штаммов синегнойной палочки (только 6% изолятов резистентны), и, кроме того, не отмечено увеличения частоты случаев резистентности к нему за 4-летний период [7].

Однако результаты анализа данных о резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в США (база данных TSN) за 1998–2001 гг., включавших информацию о 153 600 нозокомиальных штаммах *P. aeruginosa*, показали, что резистентность к меропенему штаммов синегнойной палочки во всех отделениях стационаров увеличилась на 4,6% (12,2–16,8%), а в ОРИТ – на 8,2% (15,0–23,2%) за 4-летний период. При этом в 2001 г. показатели резистентности нозокомиальных *P. aeruginosa* к меропенему и имипенему практически не отличались [8].

В нашем исследовании уровень устойчивости *P. aeruginosa* к имипенему был выше, чем к меропенему, и составил 22,9%. Подобный уровень устойчивости к имипенему отмечен в Канаде – 8–28%, в Европе – 10,7–28,4%, в Латинской Америке – 17–23,4%, в США – 7,6–19,1% [5].

Группа исследователей проекта MYSTIC в Европе отмечает более высокую частоту выделения нечувствительных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* – в среднем 31,8% (42, 25,7, 27,2 и 36,5% в

1997–2000 гг. соответственно). Наиболее высокий уровень резистентности отмечен в Турции, где частота выделения нечувствительных штаммов превышает 50% (54,3%), а наименьший – в Великобритании (6,7% нечувствительных штаммов) [6].

Результаты исследования MYSTIC в США (1999–2002 гг.) показали низкую частоту резистентности к имипенему у нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* – 7% [7], а анализ базы данных TSN – стабильный уровень резистентности на протяжении 4-летнего (1998–2002 гг.) периода – 21,6–22,5% [8].

Основным механизмом устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к имипенему является утрата (в результате мутации) поринового белка OprD [9]. Этот механизм не характерен для резистентности к меропенему, так как транспорт последнего внутрь бактериальной клетки может осуществляться и через другие пориновые белки.

Возможно, что именно с высокой специфичностью белка OprD связаны различия в уровне резистентности исследованных штаммов к имипенему и меропенему. Гораздо реже резистентность к карбапенемам может быть обусловлена продукцией β -лактамаз класса В (так называемых металлоферментов).

Эти ферменты впервые описаны в Японии [10], однако в последние годы они выделены также во многих странах Европы, Азии, в США и Канаде [11, 12].

Как правило, штаммы, резистентные к имипенему, сохраняют чувствительность к меропенему. В то же время в нашем исследовании выявлено 2 изолята, устойчивых к меропенему при сохранении чувствительности к имипенему. Такой феномен обычно обусловлен преимущественным выведением меропенема за счет MexAB – OprM механизма [13].

При сравнении настоящих данных и результатов предыдущих исследований в России отмечено повышение уровня устойчивости к имипенему у штаммов *P. aeruginosa* – 22,9% по сравнению с 7% в 1995–1996 гг. [14]. Такое нарастание резистентности к имипенему некоторые авторы объясняют ши-

роким и часто нерациональным использованием его в клинической практике для терапии нозокомиальных инфекций [15, 16]. Однако повышение уровня резистентности у *P. aeruginosa* к имипенему может быть также связано с использованием аминогликозидов и пиперациллина/тазобактама [17].

Высокой активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладал цефтазидим: нечувствительными к нему были только 12,2% штаммов. Следует подчеркнуть, что устойчивость к цефтазидиму в России существенно не изменилась по сравнению с таковой в 1995–1996 гг., когда она составила 11% [14]. В ряде стационаров ЛПУ России устойчивость к цефтазидиму была выше общероссийского уровня и варьировала от 18% в ЦКБ при Управлении делами Президента РФ (Москва) до 63% в Детской областной больнице (Екатеринбург).

В целом частота резистентности к цефтазидиму в России ниже, чем в других странах. Так, по данным исследования SENTRY, в Канаде она находилась в пределах 15,3–19,8%, в Европе – 14,9–28,4%, в США – 18,8–21,9% [5].

По результатам проекта MYSTIC в Европе, частота выделения в 1997–2000 гг. нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, нечувствительных к цефтазидиму, составила в среднем 29,6% [6]. В аналогичном исследовании в США показана более низкая частота резистентности к цефтазидиму – 16% и не отмечено статистически значимых изменений чувствительности к нему с 1999 по 2002 г. [7]. Эти данные близки к данным TSN: частота резистентности к цефтазидиму в США составляла 13,1–18,2% (1998–2001 гг.) [8].

Наиболее часто резистентность к цефтазидиму у *P. aeruginosa* связана с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса С. Однако в последние годы описаны штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Описаны три класса БЛРС у штаммов *P. aeruginosa* (классы А, В и D), способные гидролизовать цефтазидим, но не влияющие на активность карбапенемов [9].

Вероятно, большинство исследованных штаммов обладали или гиперпродукцией AmpC, или продукцией БЛРС, хотя были обнаружены штаммы, имевшие ассоциированную резистентность к цефтазидиму и к карбапенемам. Так, 16 (3,2%) из 506 штаммов были устойчивы к цефтазидиму и имипенему, а 2 из них – к меропенему.

Согласно полученным данным, наименьшей активностью из β -лактаменных антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* обладают антисинегнойные пенициллины: пиперациллин и пиперациллин/тазобактам. Причем количество устойчивых к этим

антибиотикам штаммов значительно больше, чем в других странах.

Так, уровень устойчивости к пиперациллину (по данным исследования SENTRY) в США был 12,1–17,3%, в Европе – 14,4–26,2% [5]. В России же устойчивость к пиперациллину составила 56,5%, причем это были только резистентные изоляты.

По нашим данным, активность пиперациллина/тазобактама в отношении *P. aeruginosa* была несколько выше, чем пиперациллина. Резистентность к пиперациллину/тазобактаму составила 37,7% по сравнению с 56,5% к пиперациллину. Это также значительно отличает российские данные от зарубежных.

Так, в исследовании SENTRY не выявлено существенных отличий активности против *P. aeruginosa* у этих двух препаратов. Различия в количестве нечувствительных штаммов к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму составили в Европе 0–4,5%, в США – 2–2,9% [5].

Недавно опубликованные результаты многоцентровых международных исследований свидетельствуют о стабильно высоком уровне активности пиперациллина/тазобактама против нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* во многих зарубежных странах.

Так, пиперациллин/тазобактам назван в числе наиболее активных антисинегнойных препаратов по результатам исследования SENTRY 2001 г. в Северной Америке (резистентность – 13%) [18], MYSTIC 1997–2000 гг. в Европе (резистентность – 16,9%) [6], MYSTIC 1999–2002 гг. в США (резистентность – 13%) [7], TSN 1998–2001 гг. (резистентность – 13,3–15,2%) [8]. Более высокая частота резистентности *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму (32,4%) отмечена в Турции [6].

Как известно, резистентность к антисинегнойным пенициллинам у *P. aeruginosa* может быть связана в основном с продукцией хромосомных β -лактамаз класса С или плазмидных β -лактамаз классов А и D [9]. В случае гиперпродукции хромосомных β -лактамаз класса С или продукции плазмидных β -лактамаз класса D, которые не подавляются ингибиторами, штаммы резистентны как к пиперациллину, так и к пиперациллину/тазобактаму.

Однако в случае продукции плазмидных β -лактамаз класса А штаммы устойчивы к пиперациллину при сохранении чувствительности к пиперациллину/тазобактаму. По всей видимости, у *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах ЛПУ России, имеются различные типы β -лактамаз.

Штаммы *P. aeruginosa* с хромосомными β -лактамазами обычно появляются благодаря селекции резистентных мутантов во время терапии пеницилли-

нами с антисинегнойной активностью и цефалоспоридами III поколения, поскольку они являются слабыми индукторами и нестабильны к действию β -лактамаз класса C.

В то же время имипенем, являющийся сильным индуктором β -лактамаз, может усиливать их выработку у микроорганизмов с индуцибельным типом продукции β -лактамаз. Так, имеются данные, что устойчивость к пиперациллину/тазобактаму может развиваться в результате терапии пиперациллином/тазобактамом и имипенемом [17]. В нашей стране такой высокий уровень устойчивости к антисинегнойным пенициллинам, возможно, также связан с широким использованием карбенициллина, к тому же в низких дозах.

Устойчивость к ципрофлоксацину у штаммов *P. aeruginosa* в России (30,8%) сравнима с таковой в странах Европы (36,7%) [6] и в США (37,2%) [7]. Следует отметить, что количество устойчивых к ципрофлоксацину нозокомиальных штаммов синегнойной палочки в России в последние 5 лет возросло более чем в 2 раза: 32,8% по сравнению с 15% в 1995–1996 гг. [14]. Аналогичная тенденция отмечается и в других странах: сообщается о существенном повышении частоты резистентности *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину [7, 8].

Одной из причин резистентности у *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину может быть модификация мишеней действия фторхинолонов (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) за счет мутаций в генах *gyrA* и *parC*. Причем высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину обусловлен, как правило, одной мутацией в гене *parC* [19] или двумя мутациями в гене *gyrA* [20]. Несколько реже устойчивость к фторхинолонам у *P. aeruginosa* может быть обусловлена активацией системы выброса MexA – MexB – OmpM и других систем эффлюкса. Возможны также комбинации этих механизмов устойчивости [19].

Из аминогликозидов наименьшей активностью в отношении *P. aeruginosa* обладал гентамицин – 73,9% нечувствительных штаммов. Амикацин обладал более выраженной активностью против *P. aeruginosa*: нечувствительными были 6,3% штаммов.

Только в отдельных стационарах, где активно использовали амикацин для лечения пациентов, уровень устойчивости к амикацину существенно отличался от среднероссийских показателей. Так, например, в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко и в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН резистентность к амикацину составила 33 и 47% соответственно.

Следует отметить существенные различия в уровне устойчивости к гентамицину в России по

сравнению с таковыми в других странах. Так, резистентность к гентамицину в Европе, по данным многоцентрового исследования SENTRY, составила лишь 18,3% [21], в США – 15% (MYSTIC, 1999–2002 гг.) [7], 17,3–22,1% (TSN, 1998–2001 гг.) [8].

В России частота резистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* составила 73,9%. Сходный показатель устойчивости отмечен только в Турции – 78,5% штаммов были нечувствительны к гентамицину [6].

Высокий уровень устойчивости к гентамицину у штаммов *P. aeruginosa* в нашей стране, вероятно, связан с неконтролируемым и неоправданно широким использованием этого препарата для лечения инфекций как в стационарах, так и в амбулаторных условиях.

Зарубежные данные об активности амикацина против нозокомиальных штаммов синегнойной палочки сходны с полученными в России. Амикацин считается одним из наиболее активных препаратов в отношении *P. aeruginosa*, резистентность к нему, по данным различных авторов, составляла 3,1–6,5% [8, 18].

Существуют два основных механизма резистентности к аминогликозидным антибиотикам. Это продукция *аминогликозидомодифицирующих ферментов* (АГМФ) и нарушение проницаемости наружной клеточной стенки [22]. В последнем случае устойчивость формируется ко всем аминогликозидам, но может экспрессироваться в различной степени.

При продукции АГМФ резистентность развивается, как правило, к нескольким аминогликозидам при сохранении активности других. Большинство исследованных штаммов *P. aeruginosa* были нечувствительны к гентамицину при сохранении активности амикацина за счет продукции двух ферментов – ANT(2ⁿ) и AAC(3)-V [23]. Эти ферменты также обуславливали перекрестную резистентность к тобрамицину.

Устойчивость к амикацину была, как правило, вызвана продукцией фермента APH(3['])-VI [23]. При наличии только этого фермента микроорганизмы сохраняют чувствительность к аминогликозидам II поколения – гентамицину, тобрамицину и нетилмицину. Полученные результаты коррелируют с данными зарубежных исследователей [24].

Таким образом, резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в настоящее время является серьезной терапевтической проблемой. Из всех антибиотиков, включая β -лактамы, наименьший уровень устойчивости отмечен к меропенему. Антибактериальные препараты, активные в отношении синегнойной палочки, в порядке убывания активности (от самого активного к наименее активному) распределяются следующим образом: меро-

пенем > амикацин > цефтазидим > имипенем > ципрофлоксацин > пиперациллин/тазобактам > пиперациллин > гентамицин.

Учитывая существенные различия в уровнях резистентности *P. aeruginosa*, выявленные в ОРИТ

различных ЛПУ, необходимо проводить постоянный мониторинг за антибиотикорезистентностью и на основании локальных данных формировать больничный формуляр антибиотиков.

Литература

1. Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (NGNB) from 28 intensive care units (ISUs). Proceedings of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Sep–Dec, Chicago, USA. p. 113.
2. Harris A., Torres-Viera C., Venkataraman L., DeGirolami P., Samore M., Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1999; 28:1028-33.
3. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement, M100-S11, 2001; 21(1).
4. Bronzwaer S.L.A.M., Goettsch W., Ollson-Liljequist B., Weil M.C.J., Vatopoulos A.C., Sprenger M.J.W. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organization. Eurosurveillance. 1999; 4:4:41.
5. Gales A.C., Jones R.N., Turnidge J., Rennie R., Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. Clin Infect Dis 2002; 32 (Suppl 2): S146-55.
6. Garcia-Rodriguez J.A., Jones R.N., and the MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program. J Chemother 2002; 14: 25-32.
7. Mutnick A., Rhomberg P., Jones R.N. Carbapenem resistance in Enteric bacilli and *P. aeruginosa* in the USA (1999–2002): report from the MYSTIC program. Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 90.
8. Sahn D.F., Draghi D.C., Master R.N., Thornsberry C., Jones M.E., Karlowsky J.A., Critchley I.A. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance update: U.S. resistance trends from 1998 to 2001. Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 91.
9. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002; 34:634-40.
10. Senda K., Arakawa Y., Nakashima K., et al. Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:349-53.
11. Cornaglia G., Mazzariol A., Lauretti L., Rossolini G.M., Fontana R. Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-I, a novel transferable metallo- β -lactamase. Clin Infect Dis 2000; 31:1119-25.
12. Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002; 8:321-31.
13. Masuda N., Sakagawa E., Ohya S., Gotoh N., Tsujimoto H., Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:3327-37.
14. Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Reshedko G.K., Stetsiouk O.U., Chavrikova E.P. Antimicrobial resistance patterns among aerobic gram-negative bacilli isolated from patients in Intensive Care Units: results of multicentre study in Russia. Clin Microbiol Infect 1998; 4:497-507.
15. Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulos G.M., Samore M.H. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1379-82.
16. Harris A.D., Smith D., Johnson J.A., Bradham D.D., Roghmann M. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2002; 34:340-5.
17. Harris A.D., Perencevich E., Roghmann M., Morris G., Kaye K.S., Johnson J.A. Risk factors for piperacillin/tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:854-8.
18. Stephen J., Mutnick A., Jones R.N. Assessment of pathogens and resistance patterns among intensive care unit (ICU) patients in North America: initial report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2001). Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 89.
19. Jalal S., Wretling B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist 1998; 4:257-61.
20. Nakano M., Deguchi T., Kawamura T., et al. Mutation in the *gyrA* and *parC* genes in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:2289-91.

21. Schmitz F.-J., Verhoef J., Fluit A.C, and the SENTRY Participants Group. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European University hospitals participating in the European SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:414-21.
22. Coleman K., et al. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:1091-116.
23. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3:111-25.
24. Miller G.H., aminoglycoside resistance study groups. Resistance to aminoglycosides in *Pseudomonas*. *Trends in Microbiol* 1994; 2:347-53.

УДК [616.98-06:616.155.394.5]-085.281

Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией

(По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней*)

Г.А. Клясова

Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия

Нейтропеническая лихорадка становится все более актуальной проблемой стационаров лечебно-профилактических учреждений России. Меняющийся спектр возбудителей инфекций, рост их антибиотикорезистентности, увеличение числа пациентов, относящихся к контингенту с факторами риска развития нейтропенической лихорадки, требуют не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме, но и разработки четких рекомендаций по ведению таких больных. В настоящее время наиболее полноценными реко-

мендациями по ведению пациентов с фебрильной нейтропенией, на наш взгляд, являются рекомендации *Американского общества инфекционных болезней (IDSA)*. В связи с этим данная статья представляет собой попытку адаптировать указанные рекомендации к российским условиям.

В статье рассмотрены вопросы диагностики и стратификации факторов риска у пациентов данной группы. Описан выбор препаратов для эмпирической и этиотропной терапии. Рассмотрены возможности антибиотикотерапии нейтропени-

ческой лихорадки. Приведены рекомендации по оценке эффективности терапии, методики ее модификации и определения продолжительности лечения. Даны рекомендации по применению противовирусных препаратов, колониестимулирующих факторов и трансфузий гранулоцитарной массы. Освещены вопросы антибиотикопрофилактики нейтропенической лихорадки.

Ключевые слова: нейтропеническая лихорадка, нейтропения, антибиотики, антимикробная химиотерапия.

* W.T. Hughes, D. Armstrong, G.P. Bodey, E.J. Bow, A.E. Brown, T. Calandra, R. Field, P.A. Pizzo, K.V.I. Rolston, J.L. Shenep, L.S. Young. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730-51.

Контактный адрес:
Галина Александровна Клясова
Эл. почта: klias@blood.ru

Practice Guidelines for the Antimicrobial Therapy in Neutropenic Patients with Cancer (According to the Guidelines of Infectious Diseases Society of America)

G.A. Klyasova

Hematologic Research Center, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

Febrile neutropenia is becoming significant problem in Russian medical institutions. Changes in spectrum of causative pathogens, increase of the number of neutropenic patients and emergence of antimicrobial resistance – all the above factors require not only special attention of clinicians but also to the development of adequate practice guidelines. In our opinion at the moment the most valid guidelines

for the therapy in febrile neutropenia is the recent guidelines of the *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), so, in present article we try to adopt the above guidelines for the Russia.

This article presents approach to the diagnostics and the risk stratification in patients with neutropenia. Empiric choice of antimicrobials is also considered. Antibacterial therapy of febrile neutropenia is described in de-

tail. Practice guidelines for efficacy evaluation of treatment, its modifications and duration are given. Use of antiviral agents, colony-stimulating factors and granulocyte transfusion are considered. Antibiotic and antifungal prophylaxis for neutropenic patients is presented as well.

Key words: febrile neutropenia, neutropenia, antibiotics, antimicrobial therapy.

I. ВВЕДЕНИЕ

Настоящие рекомендации разработаны группой экспертов по изучению лихорадки и нейтропении Американского общества инфекционных болезней и представляют собой модифицированный в 2002 г. вариант рекомендаций по использованию *антимикробных препаратов* (АМП) у пациентов с нейтропенией и лихорадкой неясной этиологии, созданных около 10 лет назад и обновленных в 1997 г. [1].

Рекомендации разработаны с целью оказания помощи клиницистам, педиатрам и врачам общей практики в лечении пациентов с нейтропенической лихорадкой, имеющих злокачественные новообразования или другие сопутствующие болезни, протекающие со снижением функции красного костного мозга. Рекомендации носят общий характер и должны быть модифицированы в каждом конкретном случае с

учетом характера инфекционного процесса, вероятного спектра возбудителей, локальных данных о чувствительности к АМП, других возможных причин развития нейтропении, предполагаемой продолжительности болезни и профиля лечебного учреждения.

II. НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Приблизительно у 50% пациентов с лихорадкой в период нейтропении имеется подтвержденный или скрытый инфекционный процесс. Практически у каждого пятого больного с числом нейтрофилов менее $100/\text{мм}^3$ возникает бактериемия. Микроорганизмы, ответственные за развитие бактериемии, представлены в табл. 1.

Грибы обычно являются причиной вторичных инфекций при нейтропении у пациентов, полу-

чавших АМП широкого спектра действия, но в некоторых случаях могут играть роль основного этиологического фактора.

Местом первичной локализации инфекции наиболее часто является *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ), слизистая оболочка которого, поврежденная в результате химиотерапии, легко подвержена инвазии микроорганизмами, вызывающими оппортунистические инфекции. Аналогичным образом повреждение покровных тканей при проведении инвазивных процедур, например при установке внутривенных катетеров, играет роль входных ворот для инфекционных агентов.

Определения

Лихорадка

Под *лихорадкой* подразумевается однократно зарегистрированная (при измерении в ротовой полости) температура тела

Таблица 1. Возбудители лихорадки у пациентов с нейтропенией

| Типичные | Нетипичные |
|--|--|
| Грамположительные | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. epidermidis</i>) | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Зеленящие стрептококки | <i>Bacillus</i> spp. |
| <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> | <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | <i>Stomatococcus mucilaginosus</i> |
| | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> |
| | <i>Leuconostoc</i> spp. |
| Грамотрицательные | |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Proteus</i> spp. |
| <i>Klebsiella</i> spp. | <i>Salmonella</i> spp. |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Enterobacter</i> spp. | <i>Acinetobacter</i> spp. |
| | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| | <i>Citrobacter</i> spp. |
| | <i>Flavobacterium</i> spp. |
| | <i>Chromobacterium</i> spp. |
| | <i>Pseudomonas</i> spp. (кроме <i>P. aeruginosa</i>) |
| | <i>Legionella</i> spp. |
| | <i>Neisseria</i> spp. |
| | <i>Moraxella</i> spp. |
| | <i>Eikenella</i> spp. |
| | <i>Kingella</i> spp. |
| | <i>Gardnerella</i> spp. |
| | <i>Shigella</i> spp. |
| | <i>Erwinia</i> spp. |
| | <i>Serratia marcescens</i> |
| | <i>Hafnia</i> spp. |
| | <i>Flavimonas oryzihabitans</i> |
| | <i>Achromobacter xylosoxidans</i> |
| | <i>Edwardsiella</i> spp. |
| | <i>Providencia</i> spp. |
| | <i>Morganella</i> spp. |
| | <i>Yersinia enterocolitica</i> |
| | <i>Capnocytophaga</i> spp. |
| | <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> |
| | <i>Vibrio parahaemolyticus</i> |
| | <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> |
| | <i>Burkholderia cepacia</i> |
| | <i>Fusobacterium nucleatum</i> |
| | <i>Leptotrichia buccalis</i> |
| | <i>Methylobacterium</i> spp. |
| Анаэробы | |
| | <i>Bacteroides</i> spp. |
| | <i>Clostridium</i> spp. |
| | <i>Fusobacterium</i> spp. |
| | <i>Propionibacterium</i> spp. |
| | <i>Peptococcus</i> spp. |
| | <i>Veillonella</i> spp. |
| | <i>Peptostreptococcus</i> spp. |

38,3°C, не связанная с внешними причинами. Температура тела 38,0°C, сохраняющаяся в течение 1 ч и более, рассматривается как *лихорадочное состояние*.

Нейтропения

При снижении числа нейтрофилов до 1000/мм³ значительно возрастает риск развития инфекционных осложнений, частота и тяжесть которых обратно пропорциональна содержанию нейтрофилов в периферической крови [2–4]. Пациенты, у которых данный показатель менее 500/мм³, значительно больше подвержены риску развития серьезных инфекционных осложнений по сравнению с больными, содержание нейтрофилов у которых варьирует от 500 до 1000/мм³. Очевидно, что риск еще больше увеличивается, если их число составляет 100/мм³.

Кроме числа нейтрофилов в периферической крови, на тяжесть инфекционного процесса значительно влияет и продолжительность нейтропении. Низкое содержание нейтрофилов и длительный период нейтропении (например, число нейтрофилов < 500/мм³ в течение 10 дней) являются основными факторами риска развития инфекционных осложнений [2, 5]. Помимо количественных изменений содержания нейтрофилов риск развития инфекций увеличивается при нарушении их фагоцитарной функции или неадекватном иммунном ответе у пациентов с нейтропенией.

Практически те же определения инфекционного процесса у больных с нейтропенией применяются в клиниках России. Наряду с термином «нейтропения» (нейтрофилов менее 500/мкл) используется понятие «миелотоксический агранулоцитоз» (лейкоцитов менее 1000/мкл). Данные различия необходимы

прежде всего для назначения АМП, применение которых допускается при нейтропении.

В нашей стране показанием к назначению АМП в период нейтропении или миелотоксического агранулоцитоза является повышение аксиллярной температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$, сохраняющееся в течение 2 ч и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) и/или очагом инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения АМП. В то же время следует отметить, что сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов 100/мкл) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению АМП.

III. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

У пациентов с тяжелой нейтропенией симптомы воспалительного процесса могут быть выражены минимально или не проследиваться вообще [6]. Отсутствие или слабая выраженность классических признаков воспаления, развивающегося в ответ на бактериальную инфекцию, обуславливает у таких пациентов развитие инфекций кожи и других мягких тканей без типичной клинической картины целлюлита, инфекций нижних дыхательных путей без инфильтрата на рентгенограммах, менингита без плеоцитоза в спинномозговой жидкости, инфекций мочевыводящих путей без пиурии.

Тем не менее необходимо проведение диагностических мероприятий по выявлению минимальных клинических симптомов и признаков, в том числе

определение болевого синдрома в местах наиболее частой локализации инфекции, к которым относятся периодонт, глотка, нижняя треть пищевода, легкие, промежность, включая область анального отверстия, глаза (глазное дно) и кожа (участки пункции костного мозга, места установки сосудистых катетеров, ткани околоногтевой области).

Образцы клинического материала для микробиологического исследования должны быть взяты незамедлительно. При наличии у пациента центрального венозного катетера необходимо взять кровь (≥ 1) как из просвета катетера, так и из периферической вены [7]. Некоторые исследователи считают, что достаточно получить образец крови только из центрального венозного катетера [8, 9].

Культуральное исследование крови с помощью количественных методов, хотя и не показано всем пациентам, может оказаться полезным при подозрении на катетерассоциированную инфекцию, а также при необходимости сравнения образцов крови, полученных из центрального венозного катетера и периферической вены [7, 10]. Выраженная бактериемия (> 500 КОЕ/мл) ассоциируется с более высокой летальностью, чем бактериемия низкой степени [11]. Достоверность результатов культурального исследования зависит от систем, используемых для выделения микроорганизмов [12], а также от объема взятой крови [13].

Микробиологические диагностические лаборатории должны использовать самое современное оборудование и методы выделения микроорганизмов, характерных для пациентов с нейтропенией. При появлении признаков воспаления или отделяемого в месте установки внутривенного катетера необходимо провести

микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, следует выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий [14].

Рутинное культуральное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, и мочи при отсутствии признаков поражения и патологических изменений не представляет большой клинической ценности. Тем не менее при культуральном исследовании в рамках осуществления программы инфекционного контроля из носоглотки могут быть выделены метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), пенициллинорезистентные штаммы пневмококка или *Aspergillus* spp., а также из материала, взятого из прямой кишки, – *Pseudomonas aeruginosa*, полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE). Эти результаты могут иметь важное эпидемиологическое значение. Так, выделение *Candida tropicalis* во время профилактических обследований было ассоциировано с высоким риском развития в последующем инфекции, вызванной данным возбудителем [15].

При подозрении на инфекционную природу диареи следует руководствоваться рекомендациями Американского общества инфекционных болезней по ведению пациентов с инфекционной диареей [16]. Культуральное исследование образцов мочи должно проводиться в случае, если у пациента имеются симптомы инфекции мочевыводящих путей, установлен мочевого катетер или выявляются патологические изменения в моче.

Исследование спинномозговой жидкости не рекомендуется в качестве рутинной процедуры,

однако вопрос о ее проведении должен быть решен при подозрении на развитие инфекции центральной нервной системы (при отсутствии тромбоцитопении или при контролируемой тромбоцитопении).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки должно проводиться во всех случаях при появлении симптомов поражения дыхательных путей. Некоторые специалисты рекомендуют проводить рентгенографию органов грудной клетки всем пациентам с нейтропенией даже при отсутствии симптомов инфекции нижних дыхательных путей. Следует отметить, что *компьютерная томография* (КТ) является значительно более чувствительным методом диагностики пневмонии, чем обычное рентгенологическое исследование [17]. Необходима аспирация или биопсия участков кожи, подозрительных на наличие инфекции, с последующим приготовлением мазков, окрашенных по Граму, а также цитологическим и бактериологическим исследованиями [18].

Общий анализ крови и определение уровней креатинина и мочевины плазмы – мероприятия, необходимые для планирования поддерживающей терапии и осуществления контроля над возможными токсическими эффектами используемых препаратов. Эти анализы должны проводиться как минимум раз в 3 дня на протяжении всего курса антибактериальной терапии.

Использование таких препаратов, как амфотерицин В, требует более частого исследования уровня креатинина и электролитного состава крови. Периодический контроль активности печеночных аминотрансфераз рекомендуется у пациентов с осложнениями или симптомами поражения печени. При развитии бактериемии может измениться

содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (IL-6, IL-8) и прокальцитонина [19–22], однако эта связь не является постоянной и не гарантирует их диагностической достоверности в клинической практике.

Аналогичные диагностические подходы следует использовать во всех клиниках России, где осуществляется лечение больных со злокачественными опухолями. К сожалению, в нашей стране весь комплекс диагностических исследований проводится, как правило, в научных центрах и институтах и лишь в некоторых гематологических отделениях. При лихорадке до назначения АМП следует провести во всех случаях микробиологическое исследование крови. При рецидиве лихорадки на фоне *антимикробной терапии* (АМТ) или сохранении ее на прежних уровнях проводится дополнительное исследование крови на селективных средах для грибов.

Культуральное исследование материала, взятого из ротоглотки, слухового прохода, носовых ходов и прямой кишки, проводят в случае симптомов локального поражения. Мочу исследуют при клинических или лабораторных (лейкоцитурия) признаках инфекции мочевыводящих путей, а также у пациентов с мочевыми катетерами. При диарее в период нейтропении определяют наличие токсина или антигена *Clostridium difficile*, проводят культуральное исследование кала. У пациентов с нейтропенией причиной диареи могут являться дрожжеподобные грибы рода *Candida* и грамотрицательные бактерии. При метастатических очагах инфекции на коже проводится их биопсия с последующими микробиологическим (микроскопия мазков, окрашенных по Граму, культуральное исследование) и гистологическим исследованиями.

Рентгенография органов грудной клетки показана всем больным при лихорадке в период нейтропении, поскольку при низком уровне нейтрофилов аускультативная картина легких в случае их поражения может быть стертой, а при интерстициальном процессе не проявляться вообще. При неинформативной рентгенографии органов грудной клетки и сохраняющейся лихорадке без явных очагов инфекции проводится КТ легких.

IV. СТАРТОВАЯ АМТ

С учетом быстрого прогрессирования инфекционного процесса при нейтропении, а также отсутствия возможности надежной дифференциальной диагностики между ранними бактериальными осложнениями и неинфекционными процессами эмпирическая АМТ должна быть начата немедленно у всех пациентов с нейтропенией при развитии у них лихорадки (рис. 1). В отсутствие лихорадки у пациентов с нейтропенией, имеющих симптомы или признаки, характерные для инфекционного процесса, также необходимо назначать эмпирическую АМТ.

На сегодняшний день этиологическими агентами микробиологически подтвержденной инфекции у пациентов с нейтропенией в 60–70% случаев являются грамположительные микроорганизмы. В то же время в некоторых центрах отмечается рост частоты выделения грамотрицательных бактерий. Некоторые грамположительные микроорганизмы являются полирезистентными. При этом полирезистентные грамположительные штаммы чаще вызывают вялотекущие инфекции, например, вызванные *коагулазонегативными стафилококками* (КНС), VRE, *Corine-*

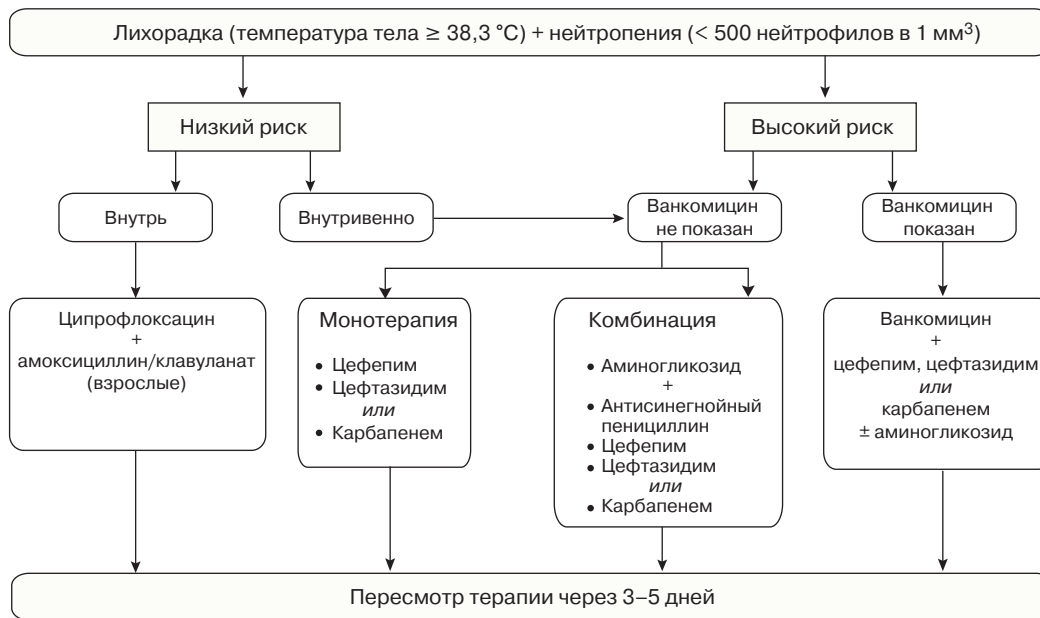


Рис. 1. Алгоритм выбора стартовой АМТ у пациентов с нейтропенией

bacterium jeikeium, и задержка назначения АМТ не ухудшает исход болезни, но увеличивает продолжительность пребывания пациента в стационаре.

Другие грамположительные микроорганизмы (*S. aureus*, зеленящие стрептококки, пневмококки) при отсутствии своевременно начатой терапии могут вызывать фульминантно протекающие инфекции, приводящие к тяжелым осложнениям и летальным исходам [23, 24]. Грамотрицательные бактерии, особенно *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Klebsiella* spp., остаются частыми причинами инфекционных осложнений и требуют соответствующей АМТ [25–29]. Грибковые инфекции являются, как правило, суперинфекциями, но в некоторых случаях представители рода *Candida* или другие грибы могут являться первичными этиологическими агентами.

При выборе режима стартовой АМТ необходимо учитывать вид, распространенность и чувствительность к антибиотикам возбудителей, выделенных от дру-

гих пациентов в данном стационаре. Использование некоторых АМП может быть ограничено лекарственной аллергией или нарушенной функцией печени или почек. Такие препараты, как цисплатин, амфотерицин В, циклоспорин, ванкомицин и аминогликозиды, по возможности не должны комбинироваться между собой в связи с их аддитивным токсическим действием на почки [30].

Различные устройства для сосудистого доступа (например, катетер Хикмана–Бровика или туннелированные катетеры) могут быть оставлены на период проведения АМТ у большинства пациентов, даже если имеется инфекция в области установки катетера или катетерассоциированная бактериемия. *S. aureus* и КНС являются наиболее частыми возбудителями катетерассоциированных инфекций [31, 32] и в большинстве случаев хорошо отвечают на АМТ парентеральными препаратами без удаления катетера и при условии отсутствия туннельной инфекции [31].

Для катетерассоциированной

инфекции, вызванной КНС, характерны низкая частота развития осложнений и хороший ответ на АМТ. Тем не менее удаление внутривенного катетера может потребоваться независимо от этиологии инфекции, если возникают рецидивы или отсутствует эффект от терапии в первые 2–3 дня.

Появление признаков подкожной туннельной инфекции или воспалительного процесса в месте установки катетера, септические эмболы, гипотензия, связанная с использованием катетеров, являются показаниями для удаления катетера с немедленным назначением соответствующей АМТ. Удаление катетера в комбинации с тщательной хирургической обработкой и удалением инфицированных тканей рекомендуется при инфекции, вызванной атипичными микобактериями [33].

Бактериемия, вызванная *Bacillus* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *C. jeikeium* или VRE, а также фунгемия, обусловленная *Candida* spp. [7], обычно плохо

поддаются терапии. У таких пациентов рекомендуется удалить катетер. Его удаление также рекомендуется при подтвержденной инфекции *Acinetobacter* spp.

Предложено использовать катетеры, импрегнированные АМП, введение антибиотиков через просвет инфицированного катетера, применение многопросветных катетеров и содержащих антибиотики растворов гепарина. Данные относительно этих методов весьма противоречивы и они не могут быть рекомендованы в качестве рутинных мероприятий для всех пациентов. При использовании катетеров не рекомендуется применение ванкомицина с профилактической целью. Также имеется мало данных относительно рутинного использования урокиназы в качестве дополнительного метода лечения катетерассоциированных инфекций.

Несмотря на многочисленные исследования, которые проводятся с 70-х годов прошлого века, до настоящего времени не предложено единого режима эмпирической АМТ для пациентов с нейтропенической лихорадкой. Данные исследований часто трудно сопоставимы между собой, что связано с различиями в используемых определениях инфекции и критериях оценки эффективности терапии [34, 35]. Несмотря на признание большинством специалистов многих режимов АМТ эффективными и минимально токсичными, тщательный выбор антибиотиков, основанный на локальных данных о распространенности различных микроорганизмов и их чувствительности к АМП, может повысить эффективность используемых схем лечения. Антибиотикорезистентность грамотрицательных микроорганизмов может ограничивать в некоторых клиниках эффективность отдельных β -лактамов АМП [36–38].

В большинстве гематологических клиник России преобладают инфекции, вызванные грамположительными бактериями. По данным Гематологического научного центра РАМН, в 2001 г. распределение микроорганизмов, выявленных в гемокультурах у пациентов с лихорадкой в период нейтропении, было следующим: 79% – грамположительные бактерии, 19% – грамотрицательные, 2% – дрожжеподобные грибы. В последние 2 года наблюдается выделение из гемокультур значительного числа (более 50%) полирезистентных штаммов синегнойной палочки.

Безусловно, спектр грамотрицательных микроорганизмов, их чувствительность к АМП характеризуются вариабельностью в отдельных клиниках. В связи с этим при выборе АМП, применение которого допускается при нейтропении, следует руководствоваться прежде всего ретроспективными результатами максимальной чувствительности к нему внутрибольничных микроорганизмов в каждом конкретном стационаре.

Пероральная АМТ и лечение пациентов в амбулаторных условиях

В клинических исследованиях показано, что лечение тщательно отобранных пациентов с нейтропенической лихорадкой исключительно пероральными АМП является допустимым у взрослых с низким риском развития осложнений [39–53]. В целом пероральные антибиотики могут быть использованы только для лечения пациентов, не имеющих явных очагов бактериальной инфекции и других (кроме лихорадки) признаков системной воспалительной реакции (гипотензия, озноб).

Некоторые пациенты могут получать пероральную АМТ в

амбулаторных условиях, хотя в большинстве исследований по использованию пероральных форм препаратов включались госпитализированные пациенты [43, 45]. Наиболее подходящими кандидатами для амбулаторного лечения являются пациенты с восстановленным нормальным содержанием фагоцитов, чем больные со сниженным их числом.

Факторы, ассоциированные с низким риском инфекционных осложнений при нейтропенической лихорадке, перечислены в табл. 2 [4, 42–53]. Эти критерии могут быть использованы в качестве рекомендаций по отбору пациентов для амбулаторного лечения.

В проведенном недавно международном исследовании, включавшем 1139 онкологических больных нейтропенической лихорадкой, была разработана и утверждена система балльной оценки, позволяющая выявить пациентов группы низкого риска развития осложнений и летальных исходов. Факторами, определяющими низкий риск развития инфекционных осложнений, являются: возраст менее 60 лет (исключение составляет детский возраст), полная или частичная ремиссия онкологического заболевания, отсутствие или умеренно выраженные клинические симптомы болезни, появление лихорадки у пациента в амбулаторных условиях, температура тела менее 39°C, отсутствие изменений при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, отсутствие гипотензии, частота дыхательных движений ≥ 4 в минуту, отсутствие хронических заболеваний легких, сахарного диабета, нарушения сознания и других симптомов нарушения психики, а также отсутствие кровопотери, дегидратации, отсутствие в анамнезе микозов, курсов проти-

Таблица 2. **Факторы, определяющие низкий риск развития тяжелых инфекций у пациентов с нейтропенией [4, 42–49, 51–53]**

| |
|--|
| Абсолютное содержание нейтрофилов ≥ 100 клеток/мм ³ |
| Абсолютное содержание моноцитов ≥ 100 клеток/мм ³ |
| Отсутствие инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки |
| Нормальные показатели функций почек и печени |
| Продолжительность нейтропении < 7 дней |
| Исчезновение нейтропении предполагается менее чем через 10 дней |
| Ранние признаки восстановления функции костного мозга |
| Отсутствие катетерассоциированной инфекции |
| Злокачественное новообразование в фазе ремиссии |
| Пиковая температура тела < 39,0 °С |
| Отсутствие неврологической симптоматики |
| Отсутствие признаков болезни |
| Отсутствие абдоминального болевого синдрома |
| Отсутствие следующих состояний: шок, гипоксия, пневмония или инфекция внутренних органов, рвота или диарея |

вогрибковой терапии в течение предыдущих 6 мес до появления лихорадки.

Для расчета индекса риска используются 7 критериев, каждый из которых оценивается целым числом (табл. 3). Значение индекса, большее или равное 21, свидетельствует о низком риске с показателем положительного прогноза 91% (специфичность – 68%, чувствительность – 71%). Это исследование в целом подтвердило данные, полученные ранее J.A. Talcott и соавт. [51].

R.J. Klaasseeen и соавт. [46] разработали и утвердили прогностическое правило в отношении детей с онкологическими заболеваниями и нейтропенической лихорадкой. Дети с абсолютным числом моноцитов периферической крови при поступлении ≥ 100 /мм³, отсутствием сопутствующих болезней и изменений на рентгенограммах органов грудной клетки составляют группу низкого риска развития тяжелых бактериальных инфекций.

В качестве альтернативы стартовой терапии в амбулаторных условиях может служить кратковременное стационарное лечение, включающее стартовую

терапию парентеральными АМП, исключение фульминантных форм инфекции и культуральное исследование с идентификацией возбудителя [52, 53].

В дополнение к указанным требованиям, позволяющим проводить амбулаторное лечение лихорадки при нейтропении, можно добавить еще два. Первое из них – территориальная отдаленность пациента от наблюдающей его клиники не должна превышать 1–2 ч пути на автомобиле. Другое обязательное условие амбулаторного ведения таких больных – обеспечение (гарантия) госпитализации в любое время суток при ухудшении состояния; больной должен быть об этом осведомлен и может быть доставлен в наблюдающий его стационар без предварительного осмотра врача.

Внутривенная АМТ

Первый шаг при выборе АМТ у пациентов с нейтропенической лихорадкой – определение места лечения пациента и способа введения АМП – внутривенно или перорально. На рис. 1 представлены *три* основные схемы терапии парентеральными препаратами, сходные по своей эффек-

тивности. Они включают следующие режимы:

- 1) монотерапию;
- 2) комбинацию двух АМП без гликопептида (ванкомицина);
- 3) комбинацию гликопептида (ванкомицина) с одним или двумя АМП других групп.

Монотерапия

В нескольких исследованиях было показано отсутствие существенных различий в эффективности монотерапии и комбинации препаратов, назначаемых для эмпирического лечения пациентов с неосложненной нейтропенической лихорадкой [54–71]. В качестве препаратов для монотерапии могут быть эффективно использованы цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим или цефепим) и карбапенемы (имипенем или меропенем) [68, 72–78].

Практические врачи должны помнить о возможности снижения эффективности цефалоспоринов при продукции возбудителем β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) [36]. Цефепим, имипенем и меропенем в отличие от цефтазида обладают высокой активностью в отношении пневмококков и зеленающих стрептококков. Показано, что присоединение к лечению больных ванкомицина требуется значительно реже при использовании для монотерапии цефепима, чем цефтазида [75].

В нескольких исследованиях, включавших онкологических пациентов с нейтропенической лихорадкой, клиническая эффективность была значительно выше у пациентов, получавших меропенем, чем у больных, лечившихся цефтазидимом [74, 76]. Также установлено, что пиперацillin/тазобактам может эффективно использоваться в качестве монотерапии, но по сравнению с другими препаратами он недо-

статочен изучен [64, 65].

В ходе лечения необходим тщательный контроль над эффективностью терапии, развитием вторичной инфекции, *нежелательными лекарственными реакциями* (НЛР) и формированием антибиотикорезистентности. При прогрессировании клинических симптомов может потребоваться усиление терапии. В частности, перечисленные препараты не активны в отношении большинства штаммов коагулазонегативных стафилококков, MRSA, VRE, некоторых пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* и зеленящих стрептококков.

Изучалось также использование фторхинолонов в качестве препаратов для монотерапии. Однако в немногочисленных исследованиях получены как положительные [77–79], так и отрицательные результаты [80, 81]. Широкое использование фторхинолонов с профилактической целью при нейтропении ограничивает их применение в качестве стартовой терапии. Учитывая имеющиеся эффективные антибиотики для внутривенной монотерапии, фторхинолоны не должны рассматриваться в качестве препаратов для рутинного использования при эмпирической АМТ.

Применение аминогликозидов в качестве средств монотерапии является неоправданным даже в случае выделения штаммов возбудителя, чувствительных *in vitro* к препаратам данной группы.

Комбинация двух антибиотиков без гликопептида (ванкомицина)

Наиболее часто используемыми режимами (исключая схемы с ванкомицином) являются комбинации:

– аминогликозида (гентамицин, тобрамицин, амикацин) и антисинегнойного пенициллина

(тикарцилин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам);

– аминогликозида и цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим или цефтазидим);

– аминогликозида и карбапенема (имипенем или меропенем).

Очевидным преимуществом комбинированной терапии являются выраженный синергизм действия β -лактамов и аминогликозидов [82] и снижение риска селекции резистентных штаммов в ходе лечения [83, 84]. Основными недостатками являются:

– неудовлетворительная активность комбинации цефтазидим + аминогликозид в отношении грамположительных микроорганизмов;

– нефротоксичность;

– ототоксичность;

– риск развития гипокалиемии при использовании аминогликозидов и карбоксипенициллинов.

В нескольких исследованиях было показано, что однократное введение суточной дозы аминогликозида в комбинации с цефтриаксоном обладает такой же эффективностью, как многократное введение этих препаратов [85], и одинаковой эффективностью с монотерапией цефтазидимом [54]. Однако количество данных недостаточно для рекомендации этих режимов в качестве практического стандарта терапии. У пациентов с нарушенной функцией почек необходимо проводить мониторинг уровня аминогликозидов в сыворотке крови и осуществлять коррекцию дозы до тех пор, пока не будет достигнута оптимальная терапевтическая концентрация.

Комбинации фторхинолонов с β -лактамами антибиотиками или гликопептидами являются альтернативой для пациентов, не получавших фторхинолоны с

профилактической целью. Новые препараты этой группы (моксифлоксацин, гатифлоксацин и левофлоксацин) уже использовались в некоторых исследованиях у пациентов со злокачественными новообразованиями, однако возможность их применения у данной категории больных требует дальнейшего изучения [86–89]. В недавно проведенном крупном сравнительном исследовании было показано, что комбинация ципрофлоксацина с пиперациллином/тазобактамом обладает такой же эффективностью, как и сочетание последнего с тобрамицином [90].

Любой режим эмпирической АМТ должен включать в себя препарат, активный в отношении *P. aeruginosa* [91].

Комбинация гликопептида (ванкомицина) с АМП других групп

Включение ванкомицина в схемы эмпирической АМТ может быть целесообразным у следующих групп пациентов [92]:

1) подозрение на тяжелую катетерассоциированную инфекцию;

2) наличие подтвержденной инфекции, вызванной пенициллинорезистентными штаммами пневмококков или MRSA;

3) выделение из крови грамположительных микроорганизмов до видовой идентификации и получения данных об их чувствительности к антибиотикам;

4) гипотензия или другие симптомы поражения сердечно-сосудистой системы.

Исследования Европейской организации по исследованию и лечению раковых заболеваний и Канадского национального института рака показали, что ванкомицин, как правило, не является обязательным компонентом эмпирической АМТ, но может быть использован для модификации

проводимой схемы лечения [30, 93].

Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, часто имеют благоприятное и малосимптомное течение. Однако в некоторых случаях возбудитель может оказаться чувствительным только к ванкомицину, вызывая тяжелые формы болезни, приводящие к летальному исходу в первые 24 ч при отсутствии своевременно назначенной адекватной терапии.

Несмотря на то что в исследованиях не доказано влияния раннего назначения ванкомицина на уровень общей летальности при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, летальность пациентов с инфекциями, обусловленными резистентными к β -лактамам грамположительными микроорганизмами, может оказаться гораздо выше, если ванкомицин отсутствует в схемах стартовой АМТ [94, 95]. Некоторые микроорганизмы, такие, как *Bacillus* spp. или *C. jeikeium*, чувствительны только к ванкомицину, однако инфекции, вызванные ими, как правило, не протекают фульминантно.

При определенных условиях показаниями к назначению ванкомицина в качестве препарата эмпирической АМТ могут быть интенсивная химиотерапия, сопровождающаяся тяжелым повреждением слизистых оболочек (например, при использовании высоких доз цитарабина), или увеличение риска развития инфекций, вызванных пенициллинорезистентными штаммами стрептококков, применение фторхинолонов с целью профилактики при нейтропении до развития лихорадки. Внезапное повышение температуры тела выше 40°C может служить прогностическим признаком развития сепсиса, вызванного зелеными

стрептококками [95].

В нескольких клинических исследованиях оценивалась эффективность использования у пациентов с нейтропенической лихорадкой комбинаций ванкомицина с различными антибиотиками: имипенемом [72, 96], цефепимом [60], амикацином и тикарциллином [94], меропенемом [74], ципрофлоксацином [97], азтреонамом [98, 99], цефтазидимом [100–104], цефтазидимом и амикацином [30, 103], тобрамицином и пиперациллином [105, 106], тикарциллином [93], цефтазидимом и тикарциллином [38]. Несмотря на широкое в прошлом использование комбинации цефтазидима с ванкомицином, высокий риск формирования штаммов, резистентных к цефтазидиму, оправдывает в некоторых стационарах рекомендации по использованию комбинации ванкомицина преимущественно с цефепимом или карбапенемами (имипенемом или меропенемом).

Линезолид может быть эффективно использован для лечения инфекций, вызванных как чувствительными, так и устойчивыми к другим антибиотикам грамположительными микроорганизмами, включая VRE [107].

В России назначаются аналогичные АМП в режиме эмпирической терапии у лихорадящих пациентов с нейтропенией. Лечение проводится одним антибиотиком или комбинацией АМП. В качестве монотерапии используются цефалоспорины IV поколения (цефепим) и карбапенемы (имипенем, меропенем).

Показания к назначению цефтазидима или цефепима – это практически все случаи инфекционных осложнений при нейтропении, за исключением инфекций, с высокой вероятностью вызванных грамотрицательными бактериями (молниеносно возникшее повышение температуры

тела с ознобами и гипотензией – систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст., наличие парапроктита или иных симптомов повреждения в области прямой кишки). В этих случаях цефтазидим или цефепим назначаются в сочетании с аминогликозидом.

Показания к назначению карбапенемов (имипенема, меропенема) на первом этапе эмпирической АМТ:

- больные с впервые выявленным острым лейкозом и с высоким риском развития жизнеугрожающих инфекций (возраст старше 50 лет, повышение уровня мочевой кислоты в крови, большая масса опухоли);

- больные с впервые выявленным острым лейкозом, но те случаи, когда проводить противоопухолевую терапию необходимо уже на фоне присоединившейся инфекции (например, пневмонии);

- больные с апластической анемией, особенно после курсов лечения антилимфоцитарным глобулином;

- больные после трансплантации костного мозга, прежде всего пациенты, имевшие тяжелые инфекции на предшествующих этапах цитостатической терапии.

Представлены показания, при которых применение карбапенемов на первом этапе эмпирической АМТ является оправданным, альтернативой им может быть комбинированная терапия.

Комбинированная терапия проводится сочетанием цефалоспорина III–IV поколений с аминогликозидом или карбокси-/уреидопенициллина с аминогликозидом. Последние назначаются однократно или 3 раза в сутки. Применение карбенициллина в суточной дозе 30 г возможно лишь в клиниках с высокой чувствительностью к нему внутрибольничных микроорганизмов, что в нашей стране

встречается редко.

К сожалению, мониторинг уровня аминогликозидов в крови не проводится в России, и наиболее частыми осложнениями в ходе терапии данными препаратами являются нефро- и ототоксичность. Показаниями к выбору комбинации антибиотиков, содержащей аминогликозид, является подозреваемая или доказанная инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями в клиниках, где отмечается высокая частота выделения грамотрицательных бактерий из гемокультур.

Применение ванкомицина на первом этапе эмпирической АМТ ограничено и оправданно лишь в клиниках с высокой частотой регистрации инфекций, вызванных зеленым стрептококком, MRSA и *E. faecium*. В этих случаях ванкомицин назначается одновременно с антибиотиком, применение которого допускается в качестве монотерапии, или в сочетании с другими АМП.

Следует отметить низкую частоту инфекций, вызванных зелеными стрептококками, в гематологических клиниках России. По данным Гематологического научного центра РАМН, зеленые стрептококки в 2001 г. были выделены в 6 (2%) из 300 гемокультур.

V. АМТ НА ПЕРВОЙ НЕДЕЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Применения АМП в течение 3–5 дней обычно достаточно для определения эффективности терапии. Все решения, касающиеся дальнейшего лечения, должны приниматься на основании оценки следующих критериев: наличие пневмонии или бактериемии, исчезновение лихорадки, ухудшение состояния пациента. У некоторых больных может наблю-

даться очень быстрое (менее чем за 3 сут) ухудшение состояния, что требует пересмотра стартовой АМТ.

В нескольких клинических исследованиях время исчезновения лихорадки у пациентов с нейтропенией, получавших АМП, включая цефепим, цефтазидим, цiproфлоксацин, имипенем и пиперациллин (вместе или без аминогликозидов), составляло 2–7 дней (в среднем – 5 сут) [30, 85, 104, 109–111].

В недавно проведенном анализе 488 случаев нейтропенической лихорадки время, необходимое для достижения эффекта от лечения, составило в среднем 5–7 дней [112]. Сроки, в течение которых исчезает лихорадка, составляют в среднем 2 дня у пациентов группы низкого риска [43, 45] и 5–7 дней – у пациентов группы высокого риска. При необходимости, даже при сохраняющейся лихорадке, лечащий врач может отложить пересмотр АМТ на 5 дней, но только в случае отсутствия необходимости ее модификации, которая может быть обусловлена ухудшением состояния или новыми результатами бактериологического исследования.

Отсутствие лихорадки в течение 3–5 дней лечения

Если идентифицирован возбудитель, то при необходимости можно изменить режим АМТ, чтобы обеспечить пациенту оптимальное лечение с наибольшей безопасностью и максимальной низкой стоимостью. В то же время необходимо продолжать прием антибиотиков широкого спектра с целью предотвращения развития бактериемии. АМТ должна продолжаться не менее 7 дней или до получения микробиологического подтверждения полной эрадикации возбудителя, исчезновения всех очагов инфекции и

отсутствия клинически значимых симптомов (рис. 2).

Желательно, чтобы к моменту завершения АМТ число нейтрофилов периферической крови составляло $\geq 500/\text{мм}^3$. При затяжной нейтропении и достижении указанных показателей возможно прекращение АМТ при содержании нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$. Данный подход может быть использован только у тщательно обследованных пациентов, не имеющих повреждений слизистых оболочек и кожного покрова (отсутствие мукозитов, язв, признаков катетерассоциированной инфекции, кровотечений), при условии, что им не планируется в ближайшее время проведение инвазивных процедур и интенсивной химиотерапии.

При отсутствии инфекции (пневмонии, энтероколита, тифлита, эндокардита, катетерассоциированной инфекции или тяжелого целлюлита) и отрицательных результатах культурального исследования у комплаентных пациентов внутривенную терапию можно заменить комбинацией пероральных препаратов – цiproфлоксацина и амоксициллина/клавуланата через 2 или более дней от начала лечения [43, 45].

В двух клинических исследованиях [52, 53] у детей было показано, что ступенчатая терапия с переходом от внутривенного введения антибиотиков к монотерапии цефиксимом через 48–72 ч от начала лечения обладает такой же эффективностью, что и продолжение внутривенного использования АМТ. Критериями прекращения внутривенной терапии и перехода на пероральный прием цефиксима у детей являются: отсутствие симптомов сепсиса (озноб, артериальная гипотензия, снижение объема циркулирующей крови), отсутствие тяжелого воспалительного процесса слизистых

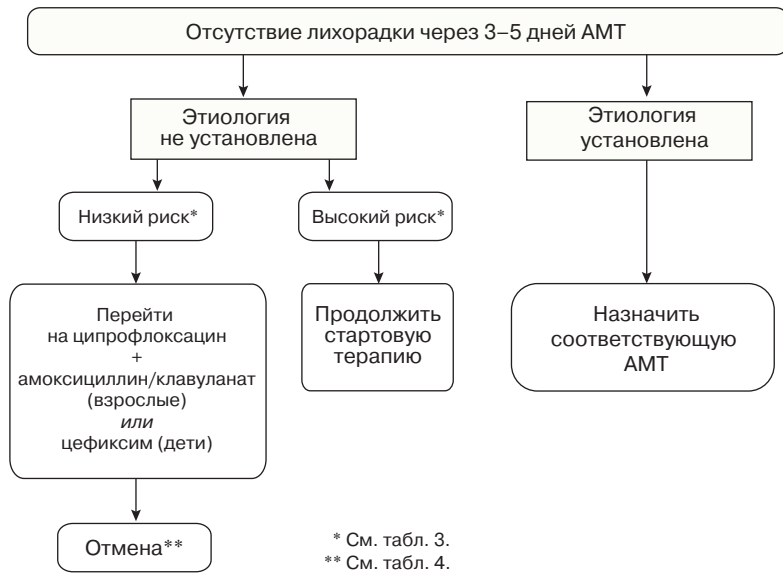


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов при отсутствии лихорадки после 3–5-го дня от начала АМТ

оболочек как при поступлении, так и в период пребывания в стационаре, отсутствие лихорадки в течение 48 ч и более, содержание нейтрофилов в периферической крови $\geq 100/\text{мм}^3$, низкий риск развития осложнений.

Описанные контролируемые клинические исследования как у взрослых [43, 45], так и у детей [52, 53] проводились в условиях стационара, в связи с чем не следует предполагать, что такие же результаты будут получены при продолжении лечения пациентов пероральными антибиотиками в амбулаторных условиях.

Некоторые исследователи утверждают, что АМТ может быть завершена ранее чем через 7 сут у пациентов без подтвержденной инфекции и с признаками раннего восстановления функции костного мозга [113–116]. Однако пока нет достоверных данных, позволяющих рекомендовать такой подход для практического применения.

Критерии отмены АМП:

– нормальная температура тела в течение 5 дней (максимально допустимый подъем вечерней

температуры тела – $37,3^\circ\text{C}$);

– число лейкоцитов в крови $(0,7–0,8) \times 10^9/\text{л}$ (подтверждено результатами двух анализов крови);

– отсутствие очага инфекции; – отрицательные результаты культурального исследования крови и мочи.

Переход с внутривенной формы введения антибиотиков на пероральный прием используется крайне редко. Причинами являются длительное пребывание больного в стационаре и низкая чувствительность внутрибольничных патогенов к ципрофлоксацину.

Пациенты с лихорадкой, сохраняющейся в течение 3–5 дней от начала терапии

При сохранении лихорадки более 3 сут у пациентов, у которых не обнаружен очаг инфекции и не идентифицирован возбудитель, необходимо предположить следующие варианты:

– наличие инфекции, вызванной другими (не бактериями) возбудителями; – бактериальная инфекция,

вызванная резистентным штаммом;

– присоединение вторичной инфекции; – низкие концентрации АМП в сыворотке крови и тканях; – лекарственная лихорадка; – локализация инфекции в местах с недостаточным кровоснабжением (например, абсцессы или катетеры).

При оценке статуса пациента через 3 дня от начала лечения необходимо попытаться установить факторы, определяющие неэффективность терапии (рис. 3). В то же время у некоторых пациентов с микробиологически подтвержденной бактериальной инфекцией и получающих адекватную терапию для исчезновения лихорадки необходимо 5 и более дней [30, 85, 104, 111, 112].

Повторная оценка статуса включает анализ всех предыдущих результатов культурального исследования, тщательное физикальное обследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, оценку состояния сосудистых катетеров, повторное культуральное исследование образцов крови и материала, взятого из мест возможной локализации инфекции, инструментальное исследование любого органа, подозрительного на роль очага инфекции. В оценке эффективности лекарственной терапии может помочь определение концентрации антибиотиков в сыворотке крови (терапевтический лекарственный мониторинг), особенно аминогликозидов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ с высокой разрешающей способностью могут уточнить диагностику пневмонии, синусита и тифлита. При установлении причины лихорадки или получении доказательств неэффективности стартовой АМТ необходимо модифицировать лече-

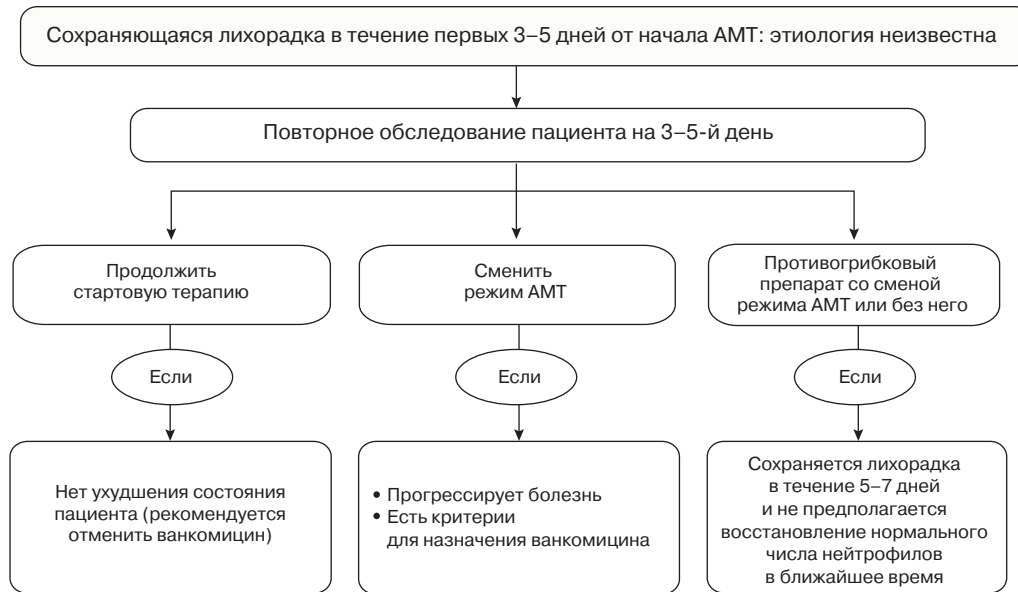


Рис. 3. Рекомендации по ведению пациентов с лихорадкой, сохраняющейся после 3–5-го дня от начала лечения, и неясной ее причиной

ние соответствующим образом.

Существуют *три* возможных варианта дальнейшего ведения пациентов, у которых лихорадка сохраняется более 5 дней от начала АМТ, а при повторной оценке статуса не установлена причина (рис. 3):

- 1) продолжить лечение стартовым антибиотиком(ами);
- 2) заменить или добавить антибиотик(и);
- 3) добавить в лечение противогрибковый препарат с изменением стартового режима АМТ или без его модификации.

Четвертый вариант – отмена всех АМП – не обсуждается в качестве альтернативы в этих рекомендациях, но в некоторых индивидуальных случаях (например, неинфекционная природа лихорадки) врач может отказаться от дальнейшего применения антибиотиков.

При отсутствии явных изменений в состоянии пациента (например, сохранение лихорадки при стабильном клиническом состоянии) в течение 4–5 дней от начала эмпирической АМТ и от-

рицательных результатах повторной оценки статуса пациента может быть продолжено использование стартового режима. Это решение еще более оправданно, если в ближайшие 5 сут ожидается восстановление нормального количества нейтрофилов в периферической крови.

При прогрессировании болезни или появлении осложнений (боли в животе, связанные с развитием энтероколита или тифлита, появление новых или усиление старых повреждений слизистых оболочек, воспалительный процесс места введения сосудистых катетеров или области выхода дренажей, появление инфильтратов в легких, развитие токсичности или НЛР, изменение микробного спектра слизистых оболочек) на фоне эмпирической АМТ необходимо принять решение о смене препарата или добавлении нового антибиотика. Выбор любого из вариантов должен проводиться обязательно с учетом стартового режима АМТ.

Если начальным режимом бы-

ла монотерапия или комбинация двух антибиотиков без ванкомицина, то при наличии хотя бы одного критерия для назначения ванкомицина из указанных ранее необходимо добавить данный препарат в схему лечения. В случае выделения специфического возбудителя из крови или очага инфекции необходимо назначение соответствующего АМП с продолжением приема антибиотиков широкого спектра действия.

Если в стартовый режим АМТ включен ванкомицин, то необходимо исключить данный препарат в дальнейшем в связи с опасностью формирования ванкомицинорезистентных штаммов. Другие препараты, входящие в стартовый режим, могут быть оставлены для дальнейшего лечения при условии, что у пациента отсутствуют признаки прогрессирования инфекции. Если пациент относится к группе низкого риска (рис. 2), то можно перейти от внутривенной терапии к пероральным АМП даже при сохранении лихорадки.

Третий шаг – решение вопро-

са о назначении противогрибковых препаратов. В большинстве случаев препаратом выбора является амфотерицин В. В исследованиях, проведенных в 1982 [118] и 1989 гг. [119], было установлено, что приблизительно у $1/3$ всех пациентов с нейтропенической лихорадкой, у которых через 7 дней не наблюдается эффекта от АМТ, имеется системный микоз, обусловленный в большинстве случаев *Candida* spp. или *Aspergillus* spp.

Большинство клиницистов, несмотря на расхождения во взглядах на необходимость и сроки включения амфотерицина В в схемы эмпирической терапии, считают, что пациенты с тяжелой нейтропенией и лихорадкой, у которых, несмотря на использование АМП широкого спектра действия, лихорадка сохраняется в течение 5 и более дней, являются кандидатами для назначения антимикотических препаратов. В отдельных случаях необходимость и сроки назначения данного препарата определяются клиническими особенностями течения болезни.

Это могут быть следующие пациенты:

- с отсутствием явных признаков грибковой инфекции;
- у которых не выделены ни *Candida* spp., ни *Aspergillus* spp.;
- у которых предполагается восстановление числа нейтрофилов крови в ближайшие несколько дней.

В этих случаях у клинически стабильных пациентов лечение амфотерицином В следует прекратить, но при условии тщательного наблюдения за их состоянием.

Перед назначением амфотерицина В следует провести тщательное обследование больных для подтверждения системного микоза (биопсия пораженных участков, рентгенография орга-

нов грудной клетки и придаточных пазух носа, эндоскопическое исследование носовой полости для исключения синусита, КТ органов грудной клетки и ЖКТ, культуральное исследование). Необходимо отметить, что КТ, проведенная после восстановления нормального содержания нейтрофилов, может выявить новые очаги инфекции, несмотря на эффективное лечение.

В сравнительных исследованиях показано, что для эмпирической терапии в качестве альтернативы амфотерицину В диоксиксхолату могут быть использованы его липосомальные формы. Несмотря на то что по эффективности они не превосходят обычный амфотерицин В, при их применении отмечена меньшая частота развития токсических эффектов [119–122]. Например, в исследованиях, проводивших сравнение амфотерицина В с его липосомальной формой (амбизом[®]), оба препарата показали одинаковую клиническую эффективность, но при применении обычного амфотерицина В значительно чаще возникали рецидивы микоза и НЛР [120].

В двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что флуконазол может быть приемлемой альтернативой амфотерицину В в качестве препарата эмпирической противогрибковой терапии в стационарах с низкой частотой плесневых микозов, вызванных *Aspergillus* spp. и резистентными штаммами *Candida* spp. (*C. krusei* и некоторые штаммы *C. glabrata*). Не следует назначать флуконазол в качестве стартовой терапии у пациентов с клиническими симптомами синусита, рентгенологически подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей и у лиц, получавших флуконазол с профилак-

тической целью. К этой группе также относятся пациенты с микробиологически подтвержденной инфекцией, вызванной *Aspergillus* spp.

Пациенты с поражением нижних дыхательных путей или синуситом имеют высокий риск развития инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. или другими плесневыми грибами.

Амфотерицин В обладает более широким спектром активности, чем флуконазол. В то же время он не способен предотвратить в дальнейшем развитие инвазивных микозов [123, 124]. В проведенном недавно метаанализе сравнения эффективности липосомальных форм амфотерицина В, азолов и обычного амфотерицина В деоксиксхолата у пациентов с нейтропенической лихорадкой не выявлено значительных преимуществ лечения каким-либо из перечисленных препаратов [125]. В контролируемом клиническом исследовании 384 онкологических пациентов с нейтропенией была продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность итраконазола и амфотерицина В при использовании их в качестве препаратов эмпирической терапии. При применении итраконазола зарегистрировано меньшее число НЛР [126].

Каспофунгин, препарат из группы эхинокандинов, недавно был одобрен *Администрацией по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов* (FDA) США для лечения инвазивного аспергиллеза, рефрактерного к терапии амфотерицином В и итраконазолом. Однако в настоящее время недостаточно доказательных данных, позволяющих рекомендовать этот препарат для терапии микозов у пациентов с нейтропенической лихорадкой.

Тактика АМТ, принятая в России

При стабильном состоянии пациента оценка эффективности АМП проводится на 4–5-й день после их назначения. Продолжается терапия прежними антибиотиками при стабильном состоянии больного, критериями которого являются:

- стабильная гемодинамика;
- отсутствие озноба;
- лихорадка на прежних уровнях или несколько ниже по отношению к исходному;
- отсутствие дополнительных очагов инфекции;
- положительная динамика со стороны «старых» очагов инфекции или состояние их без изменений.

Ванкомицин или амфотерицин В назначаются дополнительно при ухудшении состояния больного или появлении новых очагов инфекции. При констатации новых очагов инфекции выбор АМП определяется результатами микробиологических исследований или клиническими симптомами возникшего инфекционного процесса. Если не удастся выявить очаг инфекции или микроорганизм, то выбор в назначении ванкомицина или амфотерицина В может определяться следующими показаниями.

Показания к назначению ванкомицина на *втором* этапе эмпирической АМТ:

- подозрение на катетерассоциированную инфекцию;
- выраженный стоматит, обусловленный грамположительными бактериями;
- колонизация слизистой оболочки полости рта резистентными к β -лактамам антибиотикам штаммами *S. pneumoniae* или MRSA.

В клиниках с низкой частотой выявления оксациллинорезис-

тентных стафилококков вместо ванкомицина может применяться оксациллин или другие антистафилококковые β -лактамы (амоксциллин/клавуланат, цефалоспорины I–II поколений).

Показания к назначению амфотерицина В на *втором* этапе эмпирической АМТ:

- сохраняющаяся «глубокая» нейтропения (нейтрофилов менее 100/мкл);
- колонизация слизистой оболочки ЖКТ (ротоглотка и/или кишечник) *Candida spp.*;
- длительная (более 2–3 нед) терапия системными АМП;
- применение глюкокортикоидов;
- пневмония.

Третий этап эмпирической АМТ включает соответственно назначение ванкомицина или амфотерицина В.

Присоединение пенициллинов и макролидов с целью воздействия на стрептококки не оправданно в схемах АМТ, включающих цефепим, и обоснованно в схемах, включающих цефтазидим.

Присоединение к карбапенемам амикацина обоснованно лишь при подозрении на инфекцию, вызванную синегнойной палочкой, и в клиниках, где сохраняется высокая активность карбапенемов в отношении к *P. aeruginosa*.

При появлении новых очагов инфильтрации в легких или увеличении в размерах имеющихся очагов дополнительно назначается амфотерицин В в дозе 1 мг/кг.

В случаях нормализации температуры тела при дополнительном назначении антимикотических препаратов (амфотерицин В или флуконазол) все антибиотики могут быть отменены на 3–4-й день, если число лейкоцитов превышает 500/мкл и имеется отчетливая тенденция к повышению их числа. Лечение противогриб-

ковыми препаратами продолжается в течение 14 дней.

Если после назначения антимикотических препаратов нормализовалась температура тела, но сохранился глубокий агранулоцитоз, то лечение АМП широкого спектра действия продолжается до тех пор, пока число лейкоцитов не достигнет 500/мкл или появится явная тенденция к его повышению (300–400/мкл).

При подозрении на микотическую инфекцию в качестве эмпирической терапии может применяться флуконазол. Если после 2 дней эмпирического применения флуконазола не снижается температура тела, то необходимо назначить амфотерицин В.

При пневмонии и стойкой лихорадке на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия назначается только амфотерицин В.

VI. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Один из наиболее важных критериев прекращения АМТ – содержание нейтрофилов в периферической крови. АМТ может быть прекращена при отсутствии инфекционного процесса после 3 дней лечения, уровне нейтрофилов периферической крови $\geq 500/\text{мм}^3$, сохраняющемся в течение 2 сут, отсутствии лихорадки в течение ≥ 48 ч.

При исчезновении у пациента лихорадки, но сохраняющейся нейтропении некоторые специалисты рекомендуют продолжить АМТ внутривенными или пероральными препаратами до восстановления нормального содержания нейтрофилов [108, 127, 128]. Данный подход может повышать риск развития токсических реакций и суперинфекции грибами или антибиотикорезис-

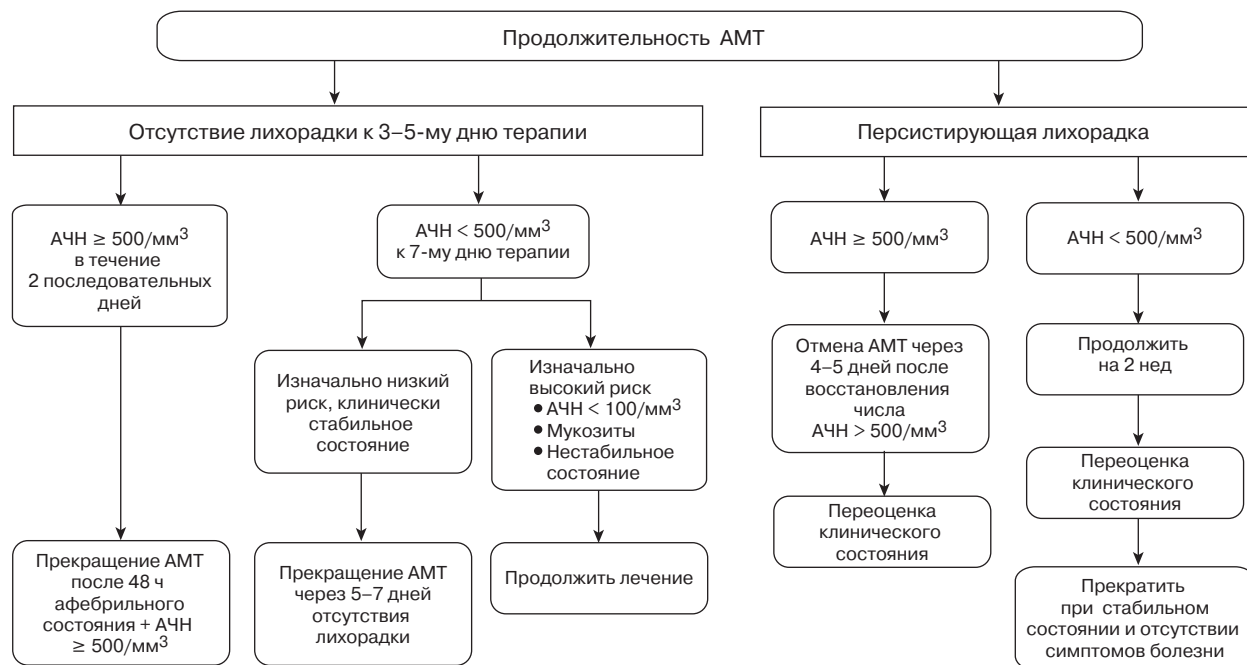


Рис. 4. Алгоритм определения продолжительности АМТ. АЧН – абсолютное число нейтрофилов

тентными штаммами микроорганизмов [129].

Рациональной тактикой является прекращение АМТ после 5–7 дней нормальной температуры тела у пациентов с клинически стабильным течением инфекции, отнесенных к моменту начала лечения в группу низкого риска, не имевших явных клинических симптомов болезни, а также ее признаков по данным рентгенологического и лабораторного исследований и при условии нормализации показателей общего анализа крови [44, 113, 127, 130, 131].

Если АМТ была прекращена до исчезновения нейтропении, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, а в случае повторного появления лихорадки и признаков бактериальной инфекции должна быть немедленно возобновлена внутривенная АМТ (рис. 4) [132].

АМТ следует продолжать на протяжении всего периода нейтропении у пациентов со значи-

тельным снижением числа нейтрофилов ($< 100/\text{мм}^3$), поражением слизистых оболочек полости рта и ЖКТ, нестабильным клиническим состоянием, а также при наличии других факторов риска. У пациентов с длительной нейтропенией, у которых невозможно предсказать сроки исчезновения нейтропении, терапия может быть прекращена через 2 нед при отсутствии очагов инфекции и имеющейся возможности тщательного наблюдения за состоянием пациента. Некоторые специалисты рекомендуют переход от терапевтического режима АМТ к одной из профилактических схем [128, 129, 133].

Продолжительность терапии амфотерицином В, по данным нескольких рекомендаций, различна. При выявлении системного микоза длительность курса лечения определяется видом возбудителя и распространенностью поражения. Однако при отсутствии грибковой инфекции сроки терапии амфотерицином В или

другими антимикотиками остаются до конца неизвестными.

Согласно рекомендациям некоторых специалистов, амфотерицин В может быть отменен при восстановлении нормального содержания нейтрофилов, стабильном состоянии пациента и отсутствии признаков инфекционного процесса по данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости [134, 135]. У пациентов с клинически стабильным состоянием и длительной нейтропенией использование амфотерицина В можно прекратить после 2 нед применения стандартных доз при отсутствии признаков инфекционного процесса по данным клинического течения, рентгенологического исследования или КТ органов грудной клетки и брюшной полости [136, 137].

У пациентов с клинической картиной инфекционного процесса, а также у больных, относящихся к группе высокого риска, следует продолжать терапию антибиотиками и амфотерици-

ном В на протяжении всего периода нейтропении с учетом предполагаемых сроков нормализации картины крови.

Другим подходом у пациентов с клинически стабильным состоянием и сохраняющейся лихорадкой, который, по мнению некоторых экспертов, является более предпочтительным, может быть отмена АМП после 4 дней лечения при отсутствии признаков инфекции и эффекта от терапии. Однако в этой ситуации даже при условии тщательного постоянного наблюдения за состоянием пациента возможно развитие инфекции в более поздние сроки, которая тем не менее хорошо поддается лечению [132]. У этих пациентов при сохранении лихорадки более 5–7 дней от начала стартовой АМП следует назначить эмпирическую терапию амфотерицином В, несмотря на отмену антибиотиков.

У пациентов с нормализовавшимся содержанием нейтрофилов ($\geq 500/\text{мм}^3$), но сохраняющейся, несмотря на применение АМП широкого спектра действия, лихорадкой следует провести диагностический поиск микозов (особенно хронического системного кандидоза, аспергиллеза, гистоплазмоза и трихоспороза), микобактериальной или вирусной инфекции [138].

АМП, как правило, может быть прекращена, несмотря на сохраняющуюся в течение 4–5 дней лихорадку, при условии восстановления нормального количества нейтрофилов ($\geq 500/\text{мм}^3$) и отсутствия признаков инфекции. УЗИ органов брюшной полости (предпочтительнее КТ или магнитно-резонансная томография) может оказать помощь в выявлении системного микоза. По мере увеличения количества нейтрофилов в периферической крови могут обнаруживаться или становиться более распространенными пора-

жение селезенки, печени и/или почек.

Рекомендации по продолжительности АМП представлены на рис. 4.

VII. ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В большинстве случаев при отсутствии симптомов вирусной инфекции у пациентов с нейтропенической лихорадкой эмпирическая терапия противовирусными препаратами не показана. При симптомах поражения кожи или слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса или вирусом *varicella-zoster*, даже если они не являются причиной лихорадки, показано лечение ацикловиром. Цель его назначения в таких случаях – ускорение процесса заживления поражений, которые служат входными воротами для бактерий и грибов.

У некоторых пациентов с гемобластозом, лихорадкой и нейтропенией, получавших ацикловир с целью лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, отмечалась более высокая эффективность терапии лихорадки, чем у пациентов, не лечившихся противовирусными препаратами [139].

Более новые препараты, такие, как валацикловир и фамцикловир, лучше адсорбируются в ЖКТ после приема внутрь, чем ацикловир, и имеют более длительный период полувыведения. Системная инфекция и болезни, вызванные цитомегаловирусом, редко являются причиной лихорадки у пациентов с нейтропенией. Исключение составляют больные, которым проводилась трансплантация костного мозга. Для лечения цитомегаловирусной инфекции используется ганцикловир или фоскарнет.

VIII. ТРАНСФУЗИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОЙ МАССЫ

Трансфузии гранулоцитарной массы, как правило, не рекомендуются в качестве рутинного метода лечения. Некоторые исследователи считают, что трансфузии гранулоцитов могут оказаться эффективными у пациентов с тяжелой нейтропенией, у которых микробиологически подтвержденную бактериальную инфекцию не удается контролировать только АМП и использованием *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (Г-КСФ), а также у больных с тяжелым и плохо отвечающим на терапию микозом [140–142].

В некоторых стационарах применяют массивные трансфузии гранулоцитов, полученных от донора после использования Г-КСФ, в сочетании или без дексаметазона, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности данного метода лечения.

Тяжелые токсические реакции у реципиентов могут быть связаны с передачей цитомегаловируса, аллоиммунизацией, сочетающейся с лихорадкой, реакцией «трансплантат против хозяина» при использовании не облученных гранулоцитов, прогрессирующем нарушении функции тромбоцитов и, возможно, дыхательной недостаточностью, связанной с одновременным использованием амфотерицина В.

В заключение следует сказать, что применение трансфузий гранулоцитарной массы до сих пор остается экспериментальным методом лечения, которого следует избегать [143].

Трансфузии гранулоцитов взрослым пациентам практически не проводятся ввиду высокой частоты развития нежелательных реакций и низкой

эффективности данной процедуры при инфекционных осложнениях.

IX. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Использование гемопоэтических факторов роста в качестве дополнительного лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой изучалось в нескольких контролируемых клинических исследованиях [144–155]. В них было показано, что Г-КСФ – (филграстим®) и *гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор* – ГМ-КСФ (сарграмостим®) могут значительно снизить продолжительность нейтропении, однако не влияют на такие показатели, как продолжительность лихорадки, использование АМП, а также стоимость лечения. Ни в одном исследовании не продемонстрировано снижения летальности от инфекций при применении колониестимулирующих факторов. В 2001 г. Американское общество клинической онкологии выступило против рутинного использования гемопоэтических факторов роста у пациентов с неосложненной нейтропенической лихорадкой [156].

Использование этих препаратов может быть показано только в случаях, когда предполагаются ухудшение течения болезни и медленное восстановление функции костного мозга. К ним относятся пневмония, периодическая артериальная гипотензия, тяжелый целлюлит или синусит, системные микозы, сепсис и связанная с ним полиорганная недостаточность. Лечение колониестимулирующими факторами также может быть показано пациентам с тяжелой нейтропенией и доказанной ин-

фекцией, не отвечающей на адекватную АМТ.

Существует аналогичный подход к назначению колониестимулирующих факторов и в России.

X. АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

В нескольких клинических исследованиях было показано, что частота эпизодов лихорадки и инфекций у пациентов с нейтропенией может быть снижена путем назначения АМП в ранний период нейтропении – до возникновения лихорадки [1, 157–159]. Тем не менее любое преимущество, получаемое от назначения АМП широкого спектра активности, теряет свое практическое значение ввиду таких опасных явлений, как токсичность, формирование резистентных штаммов бактерий, вторичная грибковая инфекция. Особую тревогу вызывает опасность селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Пациенты без лихорадки, но с предполагаемой тяжелой нейтропенией ($< 100/\text{мм}^3$) имеют более высокий риск развития инфекции, вызванной резистентными штаммами микроорганизмов, чем пациенты, количество нейтрофилов у которых составляет около $500/\text{мм}^3$.

Дополнительными факторами риска являются поражения кожи и слизистых оболочек, использование постоянных катетеров, медицинских приборов (например, эндоскопов), тяжелое поражение периодонта, стоматологические вмешательства в анамнезе, постобструктивная пневмония, злокачественные новообразования, имплантация органов, иммунологические нарушения. Должны учитываться такие индивидуальные факторы,

как желание следовать назначениям врача, соблюдение правил гигиены, место лечения пациента (стационар или домашние условия).

С целью профилактики инфекций у пациентов с нейтропенией могут быть рекомендованы триметоприм/сульфаметоксазол и фторхинолоны.

Триметоприм/ сульфаметоксазол

В большинстве клинических исследований эффективности триметоприма/сульфаметоксазола с целью профилактики зарегистрирована значительно более низкая частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших этот препарат, чем у больных группы плацебо. Особенно высокая эффективность отмечена у пациентов с длительностью нейтропении более 2 нед, развившейся после возобновления терапии цитостатиками по поводу лейкемии.

НЛР, связанные с приемом препарата, были легкими и клинически не значимыми, однако были зарегистрированы случаи формирования резистентных штаммов микроорганизмов.

В клинических исследованиях доказана высокая эффективность использования триметоприма/сульфаметоксазола для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, как у пациентов с нейтропенией, так и с нормальным содержанием нейтрофилов [160].

Мнения экспертов, касающиеся рутинного назначения триметоприма/сульфаметоксазола на фоне нейтропении, различаются. Основой разногласий является отсутствие влияния антибиотикопрофилактики на летальность пациентов с нейтропенией.

Пациентам с высоким риском развития пневмонии, вызванной *P. carinii* (например, пациенты

с ВИЧ-инфекцией, лейкемией, солидными опухолями, гистiocитозом), независимо от содержания нейтрофилов в периферической крови показано назначение триметоприма/сульфаметоксазола в целях предотвращения ее развития, а также для профилактики других бактериальных инфекций. Недостатками этого режима являются: НЛР, вызванные препаратами группы сульфаниламидов, миелосупрессия (в некоторых случаях), формирование антибиотикорезистентных штаммов, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости. Более того, триметоприм/сульфаметоксазол не активен в отношении *P. aeruginosa*.

Фторхинолоны

Пероральные фторхинолоны широко используются для профилактики инфекций у пациентов с нейтропенией [1, 157–163], однако они неэффективны против *P. carinii*. Результаты сравнительных исследований офлоксацина и ципрофлоксацина против триметоприма/сульфаметоксазола показали, что эффективность использования фторхинолонов в целях профилактики лихорадки инфекционной этиологии не уступает или даже превосходит таковую у триметоприма/сульфаметоксазола [1]. Однако в большинстве этих исследований количество включенных пациентов было недостаточным для проведения достоверной статистической оценки.

Бактериемия, вызванная MRSA, гораздо чаще развивается у пациентов, получавших фторхинолоны в целях профилактики [164].

Таким образом, основным недостатком режима профилактики с использованием фторхинолонов является их невысокая активность в отношении грамположительных микроорганизмов.

В другом исследовании при добавлении в терапию пенициллина значительно снижалась частота развития бактериемии главным образом за счет уменьшения числа ее случаев, обусловленных стрептококками [165].

Фторхинолоны не одобрены FDA для применения у детей в возрасте до 12 лет. Препараты этой группы не должны использоваться с профилактической целью в медицинских учреждениях, где уже регистрировались резистентные к фторхинолонам штаммы микроорганизмов, а также в случаях, когда их парентеральные формы являлись частью эмпирической терапии нейтропенической лихорадки.

Новые фторхинолоны, обладающие более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, становятся все более доступными для широкого применения, однако в настоящее время недостаточно данных относительно их использования при нейтропении.

Ванкомицин

Формы ванкомицина для внутривенного применения используются для профилактики катетерассоциированных или фторхинолонассоциированных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. Несмотря на высокую эффективность, этот подход не должен использоваться в связи с опасностью селекции ванкомицинорезистентных штаммов микроорганизмов.

Новые препараты, такие, как линезолид, также не следует использовать для этих целей. Более того, при применении линезолида возможно развитие миелосупрессии.

Противогрибковые препараты

В последние годы значительно возросла частота микозов.

В связи с трудностями их диагностики и лечения профилактика противогрибковыми препаратами должна проводиться в стационарах, где регистрируется высокая частота микозов. В клинических исследованиях установлено, что использование флуконазола снижает частоту развития как поверхностных, так и системных микозов у пациентов после трансплантации костного мозга [166–168]. Эффективность флуконазола ограничивается его невысокой активностью в отношении *C. krusei*, некоторых штаммов *C. glabrata* и мицелиальных грибов. В стационарах, где для профилактики использовался флуконазол, зарегистрирована более высокая частота колонизации *C. krusei* и *C. glabrata* [169].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 274 взрослых пациента с нейтропенией, было показано, что профилактика флуконазолом снижает частоту развития как поверхностных, так и глубоких микозов, а также связанную с ними летальность [170]. Большинство специалистов рекомендует назначение флуконазола в целях предотвращения развития кандидоза в дозе 0,4 г/сут начиная со дня проведения трансплантации до момента приживления трансплантата [171].

В двух крупных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что использование итраконазола значительно снижает частоту системного микоза, вызванного *Candida* spp., а также обусловленную им летальность [172, 173].

Метаанализ эффективности профилактики антимикотическими препаратами, проведенной более чем у 7000 пациентов, выявил снижение частоты случаев их применения в качестве эмпирической терапии и частоты разви-

тия поверхностных и глубоких микозов, а также связанной с ними летальности [174].

Аналогичные подходы профилактического применения препаратов применяются и в России.

XI. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Изучались различные подходы к снижению экономических затрат на лечение эпизодов лихорадки у пациентов с нейтропенией [131, 132, 175–178]. Расходы на лечение снизились с появлением новых пероральных и внутривенных антибиотиков, колониестимулирующих факторов и возможности проведения АМТ в домашних условиях, а также в связи с отсутствием необходимости в длительной эмпирической АМТ у пациентов группы низкого риска [113–115].

Естественно, что благополучие пациентов является определяющим при фармакоэкономических исследованиях. Недостаточно продемонстрировать экономические преимущества терапии, если отсутствуют данные о положительном влиянии ее на заболеваемость и смертность.

Амбулаторное лечение пациентов с нейтропенической лихорадкой группы низкого риска требует значительно меньших затрат, нежели терапия в условиях стационара, в связи с чем ей отдается предпочтение большинством пациентов и их родственников [179–181]. Амбулаторное лечение следует выбирать только в

тех случаях, когда оно является подходящей и безопасной альтернативой.

Режимы дозирования препаратов должны подбираться с учетом их стоимости. Основным критерием является наиболее эффективная для пациента доза. Как правило, отсутствует необходимость превышать оптимальные дозы. Например, рекомендуемая доза цефтазидима для лечения пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни инфекциями составляет 2 г каждые 8 ч. Тем не менее в нескольких клинических исследованиях было показано, что более низкая доза (1 г каждые 8 ч) может быть эффективно использована для лечения пациентов с солидными опухолями, у которых предполагается кратковременная нейтропения [182].

Увеличение продолжительности АМТ также повышает стоимость лечения и не является обоснованной, за исключением отдельных случаев. Экономически выгодным является переход от внутривенной терапии в стационаре на прием пероральных форм антибиотиков в амбулаторных условиях (ступенчатая терапия).

В определенных ситуациях, например при назначении высоких доз химиотерапевтических препаратов в сочетании с трансплантацией костного мозга или трансфузией стволовых клеток, использование колониестимулирующих факторов может быть экономически и клинически эффективным [183].

Стоимость липосомальных форм амфотерицина В и ком-

плекса его с липидами в 10–60 раз превышает стоимость амфотерицина В деоксихолата, в связи с чем они должны использоваться строго по показаниям, одобренным FDA: аспергиллез, не отвечающий на терапию обычным амфотерицином В, непереносимость традиционных форм препарата, высокий риск развития нарушения функции почек или почечная недостаточность.

Для предотвращения необоснованного использования противогрибковых и противовирусных препаратов целесообразно ориентироваться на доказательные научные данные, оправдывающие необходимость их назначения.

XII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейтропеническая лихорадка является сложной патологией с клинико-диагностической и терапевтической точек зрения. Разработка и применение точных диагностических схем и подходов к лечению пациентов позволят в кратчайшие сроки провести диагностику, в том числе дифференциальную, и выбрать план ведения конкретного больного. Отправными точками для этого должны служить клиническая картина, спектр предполагаемых возбудителей инфекций и профиль антибиотикорезистентности конкретного лечебного учреждения.

Дополнительные методы диагностики должны стать модифицирующими факторами оптимизации проводимой терапии.

Литература

1. Shughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of

- America. Clin Infect Dis 1997; 25:551-73.
2. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients

- with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328-40.
3. Schimpff S.C. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:13-20.
4. Lucas K.G., Brown A.E., Arm-

- strong D., et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:791-8.
5. Dale D.C., Guerry D. 4th, Wewerka J.R., Chusid M.J. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:128-44.
 6. Sickles E.A., Greene W.H., Wiernik P.H. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715-9.
 7. Mermel L.A., Farr B.M., Sheretz R.J., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.
 8. Weinstein M.P. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23:40-60.
 9. Adamkiewicz T.V., Lorenzana A., Doyle J., et al. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:556-8.
 10. Whimbey E., Wong B., Kiehn T.E., Armstrong D. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. *J Clin Microbiol* 1984; 19:766-71.
 11. Rolston R.V.I., Balakrishnan M., Elting L.S., et al. Is quantitative variation in cancer patients with bacteremic infections linked to severity of infection? [Abstract 729]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
 12. McDonald L.C., Weinstein M.P., Mirrett S., et al. Controlled comparison of BacT/ALERT FAN aerobic medium and VATEC fungal blood culture medium for detection of fungemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39:622-4.
 13. Weinstein M.P., Mirrett S., Wilson M.L., et al. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2103-6.
 14. Flynn P.M., Van Hooser B., Gigliotti F. Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:510-3.
 15. Bodey G.P., Fainstein V. Systemic candidiasis. In: Bodley G.P., Fainstein V., eds. *Candidiasis*. New York: Raven Press, 1985. p.135-68.
 16. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S., et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50.
 17. Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G.E., et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805.
 18. Allen U., Smith C.R., Prober C.G. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140:459-61.
 19. Lehrnbecher T., Venzon D., de Haas M., et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fcγ receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:414-9.
 20. Engel A., Steinbach G., Kern P., et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in Neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:185-9.
 21. Kern W.V., Heiss M., Steinbach G., et al. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:832-5.
 22. Engel A., Mack E., Kern P., et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6, and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia, and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26:213-21.
 23. Bochud P.Y., Calandra T., Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256-64.
 24. Pizzo P.A., Ladisch S., Robichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45:206-7.
 25. Rolston K.V.I., Tarrand J.J. *Pseudomonas aeruginosa* – still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999; 29:463-4.
 26. Escande M.C., Hebrecht R. Prospective study of bacteremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6:273-80.
 27. Collioud D., van der Auwera P., Viot M., et al. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1:34-6.
 28. Al-Bahar S., Pandita R., Dhabhar B.N., et al. Febrile neutropenia in cancer patients in Kuwait: microbial spectrum and outcome. *Support Care Cancer* 1994; 2:400-2.
 29. Spanik S., Stopkova K., Grausova S., et al. Postoperative bacteremia in cancer patients with solid tumors undergoing surgery: risk factors, etiology and outcome in 276 patients. *Support Care Cancer* 1997; 5:336-8.
 30. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951-8.
 31. Douard M.C., Arlet G., Longuet P., et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1197-202.
 32. Benzra D., Kiehn T.E., Gold J.W., et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988; 85:495-8.
 33. Raad I.I., Vartivarian S., Khan A., et al. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum*

- complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1120-5.
34. Viscoli C., Bruzzi P., Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trails of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:2013-22.
 35. Hughes W.T., Pizzo P.A., Wade J.C., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):S206-15.
 36. Johnson M.P., Ramphal R. β -Lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990; 162:981-3.
 37. Anaissie E.J., Fainstein V., Bodey G.P., et al. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988; 84:581-9.
 38. Bodey G.P., Fainstein V., Elting L.S., et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 1990; 65:9-16.
 39. Malik I.A., Khan W.A., Karim M., et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224-31.
 40. Mullen C.A., Petropoulos D., Roberst W.M., et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126-34.
 41. Garcia-Carbonero R., Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85:213-9.
 42. Rolston K.V.I. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515-21.
 43. Freifeld A., Marchigiani D., Walsh T., et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-11.
 44. Aquino V.M., Tkaczewski L., Buchanan G.R. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25:74-8.
 45. Kern W.V., Cometta A., DeBock R., et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312-8.
 46. Klaassee R.J., Goodman R., Pham B.A., Doyle J.J. «Low-risk» prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18:1012-9.
 47. Rackoff W.R., Gonin R., Robinson C., et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919-24.
 48. Jones G.R., Kosler G.K., Dunaway R.P., et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994; 124:703-8.
 49. Elting L.S., Rubenstein E.B., Rolston K.V.I., et al. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25:247-59.
 50. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B., et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-51.
 51. Talcott J.A., Siegel R.D., Finberg R., et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316-22.
 52. Shenep J.L., Flynn P.M., Baker D.K., et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36-43.
 53. Paganini H.R., Sarkis C.M., DeMartino M.G., et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848-52.
 54. Rubinstein E., Lode H., Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217-28.
 55. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Champlin R.E. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991; 115:849-59.
 56. De Pauw B.E., Deresinski S.C., Feld R., et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120:834-44.
 57. Pizzo P.A., Hathorn J.W., Hiemenz J., et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552-8.
 58. Gardembas-Pain M., Desablens B., Sensebe L., et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991; 2:485-7.
 59. Malik I.A., Abbas A., Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339(8801):1092-6.
 60. Wang F.D., Liu C.Y., Hsu H.C., et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999; 45:370-9.
 61. Biron P., Fuhrmann C., Cure H., et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia: CEMIC. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:511-8.
 62. Lindbald R., Rodjer S., Adriansson M., et al. Empiric monotherapy

- for febrile neutropenia—a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:237-43.
63. Behre G., Link H., Maschmeyer G., et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76:73-80.
 64. Bohme A., Shah P.M., Stille W., et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3:324-30.
 65. Del Favero A., Menichetti F., Martino P., et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1295-301.
 66. Engervall P., Kalin M., Dornbusch K., et al. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother* 1999; 11:278-86.
 67. Ozyilkan O., Yalcintas U., Bakan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999; 14:15-9.
 68. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29:508-14.
 69. Akova M., Akan H., Korten H., et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomized multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13:15-9.
 70. Yamamura D., Gacalp R., Carlisle P., et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin – gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1704-8.
 71. Cometta A., Calandra T., Gaya H., et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1108-15.
 72. Raad I.I., Abi-Said D., Rolston K.V., et al. How should imipenem – cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer* 1998; 82:2449-58.
 73. Oblon D., Ramphal R. A randomized trial of cefepime vs. ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy [abstract]. Proceedings of the annual meeting of the American Association for Cancer 1993; 34:1362A.
 74. Feld R., DePauw B., Berman S., et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690-8.
 75. Owens R.C., Owens C.A., Holloway W.J. Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia [abstract 458]. *Clin Infect Dis* 2000; 31:291.
 76. Vandercam B., Gerain J., Humblet Y., et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 2000; 79:152-7.
 77. Johnson P.R.E., Liu Yin J.A., Toth J.A. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:101-7.
 78. Johnson P.R., Liu Yin J.A., Toth J.A. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:203-14.
 79. Winston D.J., Lazarus H.M., Beveridge R.A., et al. Randomized, double-blind multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:381-90.
 80. Malik I.A., Abbas Z., Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339:1092-6.
 81. Meunier F., Zinner S.H., Gaya H., et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumor. European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:873-8.
 82. Klastersky J., Vamecq G., Cappel R., Swings G., Vandendorre L. Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J Infect Dis* 1972; 125:183-6.
 83. Sepkowitz K.A., Brown A.E., Armstrong D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics. *Clin Infect Dis* 1994; 19:810-1.
 84. Brown A.E., Kiehn T.E., Armstrong D. Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4:136-44.
 85. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119:584-93.
 86. Diekema D.J., Jones R.N., Rolston K.V.I. Antimicrobial activity of gatifloxacin compared to seven other compounds tested against gram-positive organisms isolated at 10 cancer-treatment centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:37-43.
 87. Rolston K.V.I., LaBlanc B.M., Balakrishnan M., et al. *In vitro*

- activity of moxifloxacin against gram-negative isolates from cancer patients [abstract 2324]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
88. Rolston K.V.I., LeBlanc H., Ho D.H. *In vitro* activity of gatifloxacin against gram-negative isolates from cancer patients [abstract 359]. Proceedings of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.
 89. Papadimitris C., Dimopoulos M.A., Kostis E., et al. Outpatient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. *Oncology* 1999; 57:127-30.
 90. Peacock J.E., Wade J.C., Lazarus H.M., et al. Ciprofloxacin/piperacillin vs. tobramycin/piperacillin as empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients, a randomized, double-blind trial [abstract 373]. Proceedings of the 37th Interscience Conference on Antimicrob Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
 91. Chatzinikalaou I., Abi-Said D., Bodey G.P., et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160:501-9.
 92. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HIC-PAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-12):1-13.
 93. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503-7.
 94. Shenep J.L., Hughes W.T., Roberson P.K., et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988; 319:1053-8.
 95. Elting L.S., Bodey G.P., Keefe B.H. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1201-7.
 96. Traub W.H., Spohr M., Bauer D. *In vitro* additive effect of imipenem combined with vancomycin against multiple-drug resistant, coagulase-negative staphylococci. *Zentralbl Mikrobiol Hyg [A]* 1986; 262:361-9.
 97. Harvey W.H., Harvey J.H., Moskowitz M.J. Ciprofloxacin/vancomycin (C/V) as initial empiric therapy in febrile neutropenic leukemia/lymphoma patients (pts) with indwelling venous access devices: preliminary results of an effective regimen with reduced hospital stay [abstract A1639]. In: Proceedings of the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 1994. 13.
 98. Kelsey S.M., Shaw E., Newland A.C. Aztreonam plus vancomycin versus gentamicin plus piperacillin as empirical therapy for the treatment of fever in neutropenic patients: a randomized controlled study. *J Chemother* 1992; 4:107-13.
 99. Raad I.I., Whimbey E.E., Rolston K.V.I., et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996; 77:1386-94.
 100. Ramphal R., Bolger M., Oblon D.J., et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1062-7.
 101. Cony-Makhoul P., Brossard G., Marit G., et al. A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990; 76 (Suppl 2):35-40.
 102. Pico J.L., Marie J.P., Chiche D., et al. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial. *Eur J Med* 1993; 2:275-80.
 103. Viscoli C., Moroni C., Boni L., et al. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991; 13:397-404.
 104. Rikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:918-23.
 105. Chow A.W., Jewesson P.J., Kureishi A., et al. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 1993; 54:18-24.
 106. Kureishi A., Jewesson P.J., Rubinger M., et al. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2246-52.
 107. Rubinstein E., Cammarata S.K., Oliphant T.H., et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
 108. Freifeld A., Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:140-6.
 109. Charnas R., Luthi A.R., Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:346-53.
 110. Eggimann P., Glauser M.P., Aoun M., Meunier F., Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(Suppl B):151-63.
 111. Bow E.J., Loewen R., Vaughan D.

- Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect Dis* 1995; 20:907-12.
112. Elting L.S., Rubenstein E.B., Rolston K., et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3699-706.
 113. Mullen C.A., Buchanan G.R. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8:1998-2004.
 114. Jones G.R., Konsler G.K., Dunaway R.P., et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994; 124:703-8.
 115. Griffin T.C., Buchanan G.R. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992; 121:28-33.
 116. Santolaya M.E., Villarroel M., Avendano L.F., et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25:92-7.
 117. Woo P.C., Wong S.S., Lum P.N., et al. Cell-wall deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone marrow recipients. *Lancet* 2001; 357:675-9.
 118. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-11.
 119. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86:668-72.
 120. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
 121. Wingard J.R., White M.H., Anaisie E., et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63.
 122. Fleming R.V., Kantarjian H.M., Husni R., et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:511-20.
 123. Viscoli C., Castagnola E., van Lint M.T., et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A:814-20.
 124. Winston D.J., Hathorn J.W., Schuster M.G., et al. A multi-center randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-9.
 125. Bow E.J., Laverdiere M., Rotstein C. A systematic review of the efficacy of azoles and lipid-based formulations of amphotericin B as empirical antifungal therapy in persistently febrile neutropenic patients despite broad-spectrum antibacterial therapy [abstract]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
 126. Boogaerts M., Winston D.J., Bow E.J., et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:412-22.
 127. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:194-200.
 128. Hughes W.T., Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer* 1984; 53:137-41.
 129. Crane L., Komslian S., Sauber A., et al. Antibiotic therapy in febrile neutropenic patients: what is the optimum duration of therapy? [Abstract]. Proceedings of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1988:114.
 130. DeMarie S., Van den Broek P.J., Willemze R., et al. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:897-906.
 131. Bash R.O., Katz J.A., Cash J.V., et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74:189-96.
 132. Joshi J.H., Schimpff S.C., Tenney J.H., et al. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984; 76:450-7.
 133. Cornelissen J.J., Rozenberg-Arska M., Dekker A.W. Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1300-2.
 134. Santhosh-Kumar C.R., Ajaram D.S.S., Harakati M.S., et al. Ceftazidime and amikacin as empiric treatment of febrile episodes in neutropenic patients in Saudi Arabia. *J Infect* 1992; 25:11-9.
 135. Heussel C.P., Hauczor H.U., Heussel G., et al. Early detection of pneumonia in febrile Neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:1347-53.
 136. Bartley D.L., Hughes W.T., Par-

- vey L.S., et al. Computed tomography of hepatic and splenic fungal abscesses in leukemic children. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1:317-21.
137. Flynn P.M., Shenep J.L., Crawford R., et al. Use of abdominal computed tomography for identifying disseminated fungal infection in pediatric cancer patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20:964-70.
138. Talbot G.H., Provencher M., Cassileth P.A. Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1988; 148:129-35.
139. Baglin T.P., Gray J.J., Marcus R.E., Wreghitt T.G. Antibiotic resistant fever associated with *herpes simplex virus* infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J Clin Pathol* 1989; 42:1255-8.
140. Bhatia S., McCullough J., Perry E.H. Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. *Transfusion* 1994; 34:226-32.
141. Catalano L., Fiontana R., Scarpato N., et al. Combined treatment with amphotericin B and granulocyte transfusion from G-CSF-stimulated donors in an aplastic patient with invasive aspergillosis undergoing bone marrow transplantation. *Haematologica* 1997; 82:71-2.
142. Dignani C.M., Anaissie E.J., Hester J.P., et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor – elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997; 11:1621-30.
143. Hubel K., Dale D.C., Engert A., Liles W.C. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001; 183:321-8.
144. Riikonen P., Saarinen U.M., Maki-pernaa A. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:197-202.
145. Anaissie E.J., Vartivarian S., Bodey G.P., et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996; 100:17-23.
146. Biesma B., deVries E.G., Willemse P.H. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. *Eur J Cancer* 1990; 26:932-6.
147. Ravaut A., Chevreau C., Cany L., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:2930-6.
148. Maher D.W., Lieschke G.J., Green M., et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia—a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:492-501.
149. Vellenga E., Uyl-de Groot C.A., de Wit R., et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:619-27.
150. Liang D.C., Chen S.H., Lean S.F. Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1995; 48:76-81.
151. Mitchell P.L.R., Morland B.J., Dick G., et al. Clinical benefits and cost savings of interventional G-CSF therapy in patients with febrile neutropenia following chemotherapy [abstract]. *Blood* 1995; 86 (Suppl 1): 500A.
152. Mayordomo J.I., Rivera F., Diaz-Puente M.T., et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:803-8.
153. Mitchell P.L., Morland B., Stevens M.C., et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1163-70.
154. Michon J.M., Hartmann O., Boufett E., et al. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1998; 34:1063-9.
155. Yoshida M., Karasawa M., Naruse T., et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kanetsu Hematological Disease and Infection Study Group. *Int J Hematol* 1999; 69:81-8.
156. Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L., et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558-85.
157. Hidalgo M., Hornedo J., Lumberras C., et al. Lack of ability of ciprofloxacin-rifampin prophylaxis to decrease infection-related morbidity in neutropenic patients given cytotoxic therapy and peripheral blood stem cell transplants. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1175-7.
158. Engels E.A., Lau J., Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16:1179-87.
159. Munzo L., Martino R., Subira M., et al. Intensified prophylaxis of febrile neutropenia with ofloxacin plus rifampin during severe short-duration neutropenia in patient with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34:585-9.
160. Hughes W.T., Rivera G.K., Schell M.J., et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316:1627-32.
161. Murphy M., Brown A.E., Sepkowitz A., et al. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer – is it justified? *Clin Infect Dis* 1997; 25:346-7.
162. Kern W., Kurrle E. Ofloxacin ver-

- sus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Infection* 1991; 19:73-80.
163. Bow E.J., Mandell L.A., Louie T.J., et al. Quinolone-based chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 1996; 125:183-90.
 164. Harvathova Z., Spanik S., Sufliarsky J., et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:55-8.
 165. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment and Cancer. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer: a trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. *JAMA* 1994; 272:1183-9.
 166. Goodman J.L., Winston D.J., Greenfield A., et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845-51.
 167. Ellis M.E., Clink H., Ernst P., et al. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:3-11.
 168. Marr K.A., Seidel K., White T.C., et al. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181:309-16.
 169. Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G., et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325:1274-7.
 170. Rotstein C., Bow E.G., Laverdiere M., et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28:331-40.
 171. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients—recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(RR-10):1-125.
 172. Menichetti F., Flaverio A.D., Martion P., et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28:250-5.
 173. Nucci M., Biasoli I., Akiti T., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:300-5.
 174. Bow E.J., Laverdiere M., Lusier N., Rotstein C. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients: a meta-analysis of randomized-controlled trials [abstract 339A]. *Blood* 1999; 94(Suppl 1):339A.
 175. Rolston K.V.I. Outpatient management of febrile, neutropenic patients. *Infections in Medicine* 1995; 12:12-5.
 176. Talcott J.A., Whalen A., Clark J. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994; 12:107-14.
 177. DiNubile M.J. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 1988; 108:289-92.
 178. Lau R.C., Doyle J.J., Freedman M.H., et al. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:417-21.
 179. Mullen C.A., Petropoulos D., Roberts W.M., et al. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:212-8.
 180. DeLalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients: clinical and economic considerations. *Drugs* 1997; 53:789-804.
 181. Klustersky J. Current attitudes for therapy for febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:284-90.
 182. Gibson J., Johnson L., Snowdon L., et al. A randomized dosage study of ceftazidime with single daily tobramycin for the empirical management of febrile neutropenia in patients with hematological diseases. *Int J Hematol* 1994; 60:119-27.
 183. Lyman G.H., Kuderer N.M., Bladucci L. Economic impact of granulopoiesis stimulating agents on the management of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:291-6.

УДК [616.98-06.:616-089]-084(07)

Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства (Руководство НИСРАС)

А.Дж. Манграм, Т.К. Хоран, М.Л. Пирсон, Л.К. Сильвер, В.Р. Джарвис

Консультативный комитет по контролю госпитальной инфекции

Guideline for Prevention of Surgical Site Infection

A.J. Mangram, T.C. Horan, M.L. Pearson, L.C. Silver, W.R. Jarvis

Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)

Предисловие переводчиков

НИСРАС (*Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*) – Консультативный комитет по контролю внутрибольничных инфекций – работает под эгидой *Центров по контролю и профилактике болезней (CDC)* США и объединяет ведущих специалистов различного профиля.

НИСРАС выполняет систематические обзоры литературы и разрабатывает на этой основе научно обоснованные руководства по совершенствованию мероприятий инфекционного контроля.

Мы представляем наш перевод документа, который широко используется на Американском континенте и в Европе всеми, кто заинтересован в снижении частоты хирургических инфекций и связанных с ними проблем избыточного применения антибиотиков и антибиотикорезистентности: хирургами, клиническими фармакологами и госпитальными эпидемиологами.

Данное руководство во многих отношениях является стандартом, основанным на современных принципах доказатель-

ной медицины, и обязательно для выполнения в США. В то же время это популярное на Западе руководство мало известно в России. Поэтому наша цель заключается в ознакомлении с ним специалистов, имеющих ограниченный доступ к международным публикациям.

В настоящее время в России предпринимаются усилия по созданию собственных руководств по профилактике внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций, основанных на принципах доказательной медицины, и мы полагаем, что данное руководство НИСРАС, основанное на консенсусе и доказательствах самого высокого научного качества, заслуживает внимательного изучения, всестороннего обсуждения и применения в работе российских лечебных учреждений.

Безусловно, публикация данного руководства может вызвать критические замечания. Система здравоохранения в России имеет существенные особенности, но мы и не рекомендуем слепо применять рекомендации НИСРАС в России, а напротив, призываем к тщательной научной оценке всех

положений предлагаемого документа, за исключением разве что мероприятий по профилактике нозокомиальных инфекций, эффективность которых, безусловно, доказана и признана во всем мире.

В то же время, рассматривая возможность использования американского руководства в российских условиях, не следует забывать следующие важные обстоятельства.

1. Физиология человека не знает национальных границ. Так, например, в настоящее время получены бесспорные доказательства эффективности периперационной антибиотикопрофилактики в испытаниях на животных, в обширных хорошо контролируемых слепых рандомизированных клинических исследованиях у пациентов, и никакое теоретизирование по поводу особенностей российского здравоохранения не может опровергнуть этот научный факт.

2. Без точных, стратифицированных по ведущим факторам риска показателей частоты *инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ)* невозможно оценивать их изменения,

сравнивать на любом уровне, рационально распределять ресурсы здравоохранения, улучшать качество медицинской помощи. Методические подходы к определению частоты ИОХВ, представленные в данном руководстве, являются, по сути, международным стандартом.

3. Некоторые мероприятия по профилактике ИОХВ, используемые в России, применялись во всем мире, однако были признаны устаревшими и заменены современными методами с доказанной эффективностью.

4. Во многих отношениях кризис российской медицины напоминает (хотя, безусловно, на другом уровне) кризис здравоохранения в развитых зарубежных странах. Проблема обеспечения эффективности и качества медицинской помощи в условиях существенного сокращения ресурсов является общей для всех стран мира. При этом существует множество мероприятий по профилактике нозокомиальных ин-

фекций, которые не требуют существенного дополнительного финансирования (например, периоперационная антибиотикопрофилактика, ограничение бритья операционного поля перед операцией, организация эпидемиологического наблюдения за частотой ИОХВ и т. д.).

Возможно, некоторые читатели заметят, что существует множество новаторских подходов к профилактике ИОХВ, которые практикуются в России и не вошли в руководство. Необходимо еще раз подчеркнуть, что до тех пор, пока в контролируемых исследованиях не получены данные, доказывающие эффективность того или иного мероприятия (применения витаминов, эу- и пробиотиков, экстракорпоральной детоксикации, предоперационного ультрафиолетового облучения, специальных стерилизаторов воздуха и т. п.), не следует рекомендовать применение этого метода в клинической практике. Тем более что имеются методы,

эффективность которых убедительно доказана. И внедрение их в практику является гораздо более перспективной и важной задачей. Именно эти меры, основанные на научных доказательствах высокого уровня, и рекомендуются в руководстве НИСРАС.

В любом случае целью данного документа является снижение заболеваемости и смертности пациентов от хирургических инфекций, борьба с антибиотикорезистентностью и сокращение стоимости медицинской помощи.

Мы полагаем, что знакомство с руководством НИСРАС окажется полезным для всех специалистов, участвующих в профилактике ИОХВ, и рассчитываем на плодотворную дискуссию по этой проблеме.

С.Р. Еремин¹, С.М. Браун²

¹ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова.

² Гарвардский университет, Бостон, США

Предисловие авторов

«Руководство по профилактике инфекций в области хирургического вмешательства» представляет рекомендации *Центров по контролю и профилактике болезней (CDC) США* по предупреждению *инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ)*, ранее именовавшихся хирургическими раневыми инфекциями.* Данное руководство, состоящее из двух частей, дополняет и замещает предыдущие руководства [1, 2].

Часть I. «Инфекция в области хирургического вмешательства: обзор» описывает эпидемиологию, определения, микробиологию, патогенез и надзор за ИОХВ. Она включает в себя детальное обсуждение пре-, интра- и послеоперационных аспектов происхождения ИОХВ.

Часть II. «Рекомендации по профилактике инфекций в области хирургического вмешательства» представляет собой консенсус *Консультативного комитета по контролю госпитальной инфекции*

(НИСРАС) по поводу стратегий предупреждения ИОХВ [3].

Рекомендации II части руководства по возможности основаны на данных хорошо спланированных научных исследований. Однако количество таких исследований ограничено. При необходимости доступные исследования часто проводились на узко ограниченных популяциях пациентов или для специфических типов операций.

В связи с изложенным распространение полученных ре-

* Новый термин «*surgical site infection*» (SSI) более адекватно обозначает суть проблемы, поэтому далее в тексте перевода мы используем понятие «инфекция в области хирургического вмешательства». Привычные для российских хирургов названия «хирургическая раневая инфекция», «послеоперационная инфекция», «послеоперационное осложнение» и т. п. являются либо слишком широкими (послеоперационные инфекции могут включать, например, ИВЛ-ассоциированные пневмонии, возникающие у оперированных пациентов в отделении реанимации, а послеоперационные осложнения подразумевают осложнения самой различной природы, не обязательно инфекционного происхождения), либо слишком узкими: развившийся после операции перитонит или абсцесс трудно назвать «раневой» инфекцией и т. п. (**Прим. переводчиков**).

зультатов на все специальности и типы операций становится проблематичным. Это особенно справедливо по отношению к данным о внедрении в практику мер предупреждения ИОХВ. Наконец, некоторые мероприятия по инфекционному контролю, использующиеся в повседневной практике хирургов, не могут быть тщательно изучены по этическим или логическим причинам (например, сравнение использования и неиспользования перчаток).

Таким образом, некоторые рекомендации II части при отсутствии подтверждающих научных данных основаны на убедительном теоретическом обосновании и косвенных свидетельствах.

По имеющимся оценкам, в начале нового столетия 75% всех операций в США должны быть выполнены в «амбулаторных» («*ambulatory*»), «в тот же день» («*same-day*»), или «поликлинических» («*outpatient*») операционных [4]. Рекомендую различные меры профилактики ИОХВ, настоящий документ не проводит никаких различий между хирургической помощью, обеспечиваемой в таких учреждениях, и операциями, проводимыми в обычных операционных стационарах.

Данный документ предназначен прежде всего для хирургов,

операционных медицинских сестер и сестер хирургических отделений, специалистов в области инфекционного контроля, анестезиологов, госпитальных эпидемиологов и других специалистов, непосредственно отвечающих за предупреждение нозокомиальных инфекций.

Д а н н ы й д о к у м е н т :

- Не касается специфических аспектов, уникальных для операций, связанных с ожогами, травмой, трансплантацией, или передачи возбудителей гемоконтактных инфекций от медицинских работников пациентам, а также деталей профилактики ИОХВ в педиатрической хирургической практике. В недавнем мультицентровом исследовании пациентов детской хирургии было показано, что характеристики, связанные с операциями, более важны, чем те, которые связаны с физиологическим состоянием пациентов [5]. В целом все меры профилактики ИОХВ, эффективные в хирургии у взрослых, показаны и в педиатрической хирургической практике.

- Не касается специально процедур, выполняемых за пределами операционной (например, эндоскопические процедуры), а также не дает рекомендаций по профилактике инфекций при инвазивных процедурах,

таких, как катетеризация камер сердца или инвазивная радиология. Тем не менее, весьма вероятно, что многие стратегии предупреждения ИОХВ могут быть применены или адаптированы для снижения частоты инфекционных осложнений, связанных с этими процедурами.

- Не рекомендует особых методов профилактики ИОХВ, уникальных для минимально инвазивных операций (то есть для лапароскопической хирургии). Доступные данные эпидемиологического наблюдения показывают, что лапароскопические операции имеют, как правило, более низкий или сопоставимый с открытыми операциями риск ИОХВ [6–11]. Меры профилактики ИОХВ, применимые для открытых операций (например, открытая холецистэктомия), показаны и для их лапароскопических аналогов (например, лапароскопическая холецистэктомия).

- Не рекомендует специфических антисептиков для предоперационной подготовки кожи пациентов или обработки рук медицинских работников. Больницы должны выбирать препараты, рекомендуемые для этих целей Администрацией по пищевым продуктам и лекарствам (*Food and Drug Administration*) США [12].

Ч А С Т Ь I. ИНФЕКЦИЯ В ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ИОХВ): ОБЗОР

Введение

До середины XIX века развитие у хирургических пациентов «раздражающей лихорадки» (*irritative fever*), сопровождаемой гнойным отделяемым из разреза, прогрессирующим сепсисом и часто смертью больного, считалось обычным явлением. Лишь к концу 60-х годов XIX века, после внедрения в практику принципов антисептики Джозефом Листе-

ром, частота послеоперационных инфекций существенно снизилась. Работа Листера радикально изменила хирургию, превратив ее из деятельности, ассоциирующейся с инфекцией и смертью, в дисциплину, способную устранять страдания и продлевать жизнь.

В настоящее время только в США ежегодно выполняется 27 млн хирургических операций

[13]. Национальная система наблюдения за нозокомиальными инфекциями – CDC's *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system*, – основанная в 1970 г., изучает тенденции и особенности развития нозокомиальных инфекций в США.

По данным NNIS, ИОХВ является третьей, наиболее часто регистрируемой нозокомиальной инфекцией и составляет 14–16%

случаев нозокомиальной инфекции у всех госпитализированных пациентов [14]. С 1986 по 1996 г. в стационарах, проводивших эпидемиологическое наблюдение в рамках NNIS, было зарегистрировано 15 523 случая ИОХВ после 593 344 операций (CDC, неопубликованные данные).

Среди хирургических пациентов ИОХВ были наиболее распространены, составляя 38% всех случаев нозокомиальных инфекций. Из общего числа ИОХВ $\frac{2}{3}$ были локализованы в области разреза, $\frac{1}{3}$ – с вовлечением органов или полостей в области хирургического доступа. Из случаев смерти хирургических пациентов с нозокомиальными ИОХВ 77% были расценены как связанные с ИОХВ, большинство из них (93%) были серьезными инфекциями, вовлекавшими органы или полости, затронутые при операции.

В 1980 г. Cruse установил, что возникновение ИОХВ увеличивает сроки пребывания больного в стационаре приблизительно на 10 дней и увеличивает стоимость госпитального лечения на 2000 долларов США [15, 16]. Анализ, проведенный в 1992 г., показал, что каждая ИОХВ обусловила 7,3 дополнительных дня госпитального лечения в послеоперационный период и 3152 доллара дополнительных расходов [17]. Увеличение сроков и стоимости госпитального лечения в связи с ИОХВ подтверждается целым рядом других исследований [18, 19]. Глубокие ИОХВ, вовлекающие органы или полости, по сравнению с поверхностными ИОХВ в месте разреза связаны с еще большим возрастанием продолжительности госпитального лечения и его стоимости [20, 21].

Достижения в области инфекционного контроля включают в себя совершенствование венти-

ляции операционных, методов стерилизации, барьерных мер, хирургической техники, а также схем периоперационной антибиотикопрофилактики. Несмотря на это ИОХВ остаются существенной причиной заболеваний и летальности госпитализированных пациентов. Отчасти это можно объяснить появлением устойчивых к антимикробным препаратам возбудителей и увеличением количества пациентов пожилого возраста с тяжелыми хроническими сопутствующими болезнями, иммунодефицитными состояниями. Кроме того, возрастает количество таких операций, как имплантации и трансплантации органов.

Таким образом, для снижения риска ИОХВ следует применять систематический и реалистичный подход, учитывающий влияние характеристик пациента, операции, персонала и больницы на риск развития этих инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РУКОВОДСТВЕ

Критерии определения ИОХВ

Диагностика ИОХВ подразумевает интерпретацию клинических и лабораторных данных. Решающим компонентом является использование в программах эпидемиологического надзора четких стандартных определений; в противном случае регистрируемые показатели ИОХВ будут неточными.

При выполнении системы NNIS были разработаны стандартные критерии ИОХВ (табл. 1) [23]. По этим критериям ИОХВ подразделяются на две группы: *инфекции разреза* и *инфекции органа/полости*.

ИОХВ разреза далее разделяются на инфекции, вовлекающие только кожу и подкожные ткани (поверхностные ИОХВ разреза), и инфекции, вовлекающие глубокие мягкие ткани в месте разреза (глубокие ИОХВ разреза). ИОХВ органа/полости вовлекают любой анатомический орган или полость, которые были вскрыты или подвергались манипуляциям в процессе операции (см. рисунок).

Классификация ИОХВ органа/полости по локализации представлена в табл. 2.

Показано, что используемые критерии определения ИОХВ существенно влияют на регистрируемые показатели этих инфекций [23, 24]. Определения ИОХВ, разработанные CDC для программы NNIS, применяются во многих лечебных учреждениях США и в настоящее время являются национальным стандартом *de facto* [23, 25].

Операционный блок

Физически обособленная зона, состоящая из операционных, соединяющих их проходов и вспомогательных рабочих помещений (например, помещение с раковинами для обработки рук).

Операционная

Помещение операционного блока, в котором проводятся операции.

Хирургический персонал

Любой медицинский работник, оказывающий медицинскую помощь хирургическим пациентам в течение пре-, интра- или послеоперационного периода.

Член хирургической бригады

Любой медицинский работник, находящийся в операционной во время операции и участвующий в ее проведении.

Таблица 1. Критерии для определения ИОХВ [22]*

Поверхностная ИОХВ разреза

Инфекция возникает не позднее 30 дней после операции *и* вовлекает только кожу и подкожные ткани в области разреза, *и* у пациента имеется хотя бы *одно* из перечисленного:

- 1) гнойное отделяемое из поверхностного разреза с лабораторным подтверждением или без него;
- 2) выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из области поверхностного разреза;
- 3) по крайней мере один из следующих признаков или симптомов инфекции: боль или болезненность, ограниченный отек, гиперемия, местное повышение температуры *и* намеренное открытие раны хирургом, *за исключением* тех случаев, когда посев отделяемого из раны дает отрицательные результаты;
- 4) диагноз поверхностной ИОХВ разреза поставлен хирургом или другим лечащим врачом.

Не регистрируются как ИОХВ следующие состояния:

- 1) абсцесс швов (минимальное воспаление или отделяемое, ограниченные точками проникновения шовного материала);
- 2) инфекция после эпиэпизотомии или циркумцизии у новорожденного;
- 3) инфицированная ожоговая рана;
- 4) инфекция в области разреза, которая вовлекает фасциальный и мышечный слои (см. глубокая ИОХВ разреза).

Замечание: для идентификации инфекции после эпиэпизотомии или циркумцизии у новорожденного, а также инфицированной ожоговой раны используются специфические критерии [433].

Глубокая ИОХВ разреза

Инфекция возникает не позднее 30 дней после операции при отсутствии имплантата** или не позднее одного года при наличии имплантата в месте операции *и* есть основания считать, что инфекция связана с данной хирургической операцией, *и* инфекция вовлекает глубокие мягкие ткани (например, фасциальный и мышечный слои) в области разреза, *и* у пациента имеется хотя бы *одно* из перечисленного:

- 1) гнойное отделяемое из глубины разреза, но не из органа/полости в месте данного хирургического вмешательства;
- 2) спонтанное расхождение краев раны или намеренное ее открытие хирургом, когда у пациента имеется по крайней мере один из следующих признаков или симптомов инфекции: лихорадка ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), локализованная боль или болезненность, *за исключением* тех случаев, когда посев из раны дает отрицательные результаты;
- 3) при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистопатологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции в области глубокого разреза;
- 4) диагноз глубокой ИОХВ разреза поставлен хирургом или другим лечащим врачом.

Замечания:

- 1) инфекция, вовлекающая как глубокий, так и поверхностный разрез, регистрируется как глубокая ИОХВ разреза;
- 2) ИОХВ органа/полости, которая дренируется через разрез, регистрируется как глубокая ИОХВ.

ИОХВ органа/полости

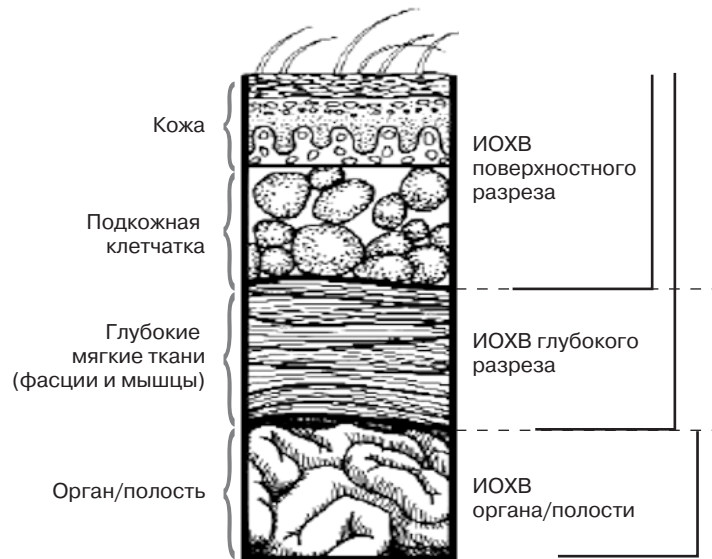
Инфекция возникает не позднее 30 дней после операции при отсутствии имплантата** или не позднее одного года при наличии имплантата в месте операции *и* есть основания считать, что инфекция связана с данной хирургической операцией, *и* инфекция вовлекает любую часть организма (например, органы или полости), кроме области разреза, которая была вскрыта или подвергалась манипуляциям в процессе операции, *и* у пациента имеется хотя бы *одно* из перечисленного:

- 1) гнойное отделяемое из дренажа в ране***, установленного в органе/полости;
- 2) выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа/полости;
- 3) при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистопатологическом или рентгенологическом исследовании обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции, вовлекающей орган/полость;
- 4) диагноз ИОХВ органа/полости поставлен хирургом или другим лечащим врачом.

* Horan T.C., et al.

** Определение Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями (*National Nosocomial Infections Surveillance – NNIS*) США: инородное тело (например, протез клапана сердца, биотрансплантат сосуда, искусственное сердце, протез головки бедренной кости), которое имплантируется в организм хирургическим методом.

*** Не расценивается как ИОХВ локализованная инфекция вокруг колотой раны, которая рассматривается как инфекция кожи или мягких тканей в зависимости от глубины.



Срез брюшной стенки, отражающий классификацию ИОХВ

Таблица 2. Классификация ИОХВ органа/полости по локализации [22]*

| |
|--|
| Артериальная или венозная инфекция |
| Абсцесс молочной железы или мастит |
| Междисковое пространство |
| Ухо, сосцевидный отросток |
| Эндокардит |
| Эндометриит |
| Глаз, кроме конъюнктивита |
| Желудочно-кишечный тракт |
| Интраабдоминальная инфекция, не классифицированная в других рубриках |
| Интракраниальная, абсцесс мозга или твердая мозговая оболочка |
| Сустав или суставная сумка |
| Медиастинит |
| Менингит или вентрикулит |
| Миокардит или перикардит |
| Ротовая полость (рот, язык или десны) |
| Остеомиелит |
| Прочие инфекции нижних дыхательных путей (например, абсцесс или эмпиема) |
| Прочие инфекции мужского или женского репродуктивного тракта |
| Синусит |
| Спинальный абсцесс без менингита |
| Верхние дыхательные пути |

* Horan T.C., et al.

Микробиология

В соответствии с данными системы NNIS структура возбудителей ИОХВ за последнее десятилетие существенно не изменилась (табл. 3) [26, 27].

Наиболее частыми возбудителями остаются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli*. Увеличивается частота ИОХВ, вызванных резистентными к антимикробным препаратам бактериями, такими, как метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA) [28, 29] или *Candida albicans* [30].

По данным NNIS, с 1991 по 1995 г. частота грибковых ИОХВ у пациентов возросла с 0,1 до 0,3 случая на 1000 выписанных [30]. Повышение доли ИОХВ, вызванных полирезистентными возбудителями и *Candida* spp., может отражать увеличение количества хирургических больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или иммунодефицитами, а также воздействие применения антимикробных препаратов широкого спектра действия.

Описаны вспышки ИОХВ, вызванные необычными возбудителями (*Rhizopus oryzae*, *Clostridium perfringens*, *Rhodococcus bronchialis*, *Nocardia farcinica*, *Legionella pneumophila* и *Legionella dumoffii*, *Pseudomonas multivorans*) и связанные с контаминированными адгезивными повязками [31], эластичными биндажами [32], «колонизированным» медицинским персоналом [33, 34], водопроводной водой [35] или контаминированными растворами дезинфектантов [36]. Если вспышка ИОХВ вызывается необычным микроорганизмом, следует проводить классическое эпидемиологическое исследование.

Патогенез

Необходимой предпосылкой ИОХВ является микробная контаминация области хирургического вмешательства. Риск ИОХВ можно условно определить следующей зависимостью [37, 38]:

$$\frac{\text{Доза бактериальной контаминации}}{\text{Резистентность организма пациента}} \approx \text{Риск ИОХВ.}$$

Показано, что если контаминация области хирургического вмешательства превышает 10^5 микроорганизмов на 1 г ткани, то риск ИОХВ существенно возрастает [39]. Однако ИОХВ может развиваться при значительно меньшей контаминации, если в области вмешательства присутствует инородный материал (например, 100 клеток стафилококков на 1 г ткани, попавших на хирургический шовный материал) [40–42].

Микроорганизмы могут содержать или продуцировать токсины или другие вещества, которые повышают их способность к инвазии, повреждению тканей и выживанию в макроорганизме. Например, многие грамотрицательные бактерии имеют эндотоксин, стимулирующий продукцию цитокинов. В свою очередь цитокины запускают синдром системной воспалительной реакции, которая может привести к развитию *полиорганной недостаточности* (ПОН) [43–45].

Одна из наиболее частых причин развития ПОН в современной хирургической практике – интраабдоминальная инфекция [46, 47]. Некоторые компоненты бактериальной клетки, особенно полисахаридные капсулы, ингибируют фагоцитоз [48] – важный и ранний защитный ответ организма на микробную контаминацию.

Ряд штаммов клостридий и стрептококков продуцирует

Таблица 3. Распределение возбудителей*, выделенных при ИОХВ**

| Возбудители | Частота выделения, % | |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| | 1986–1989 (n=16 727) [179] | 1990–1996 (n=17 671) [26] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 17 | 20 |
| Коагулазонегативные стафилококки | 12 | 14 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 13 | 12 |
| <i>Escherichia coli</i> | 10 | 8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 8 | 8 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 8 | 7 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 4 | 3 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 3 |
| Прочие стрептококки | 3 | 3 |
| <i>Candida albicans</i> | 2 | 3 |
| Стрептококки группы D (не энтерококки) | – | 2 |
| Прочие грамположительные аэробы | – | 2 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | – | 2 |

* Исключены возбудители, представляющие менее 2% выделенных культур.

** Данные Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями (National Nosocomial Infection Surveillance – NNIS) США.

мощные эндотоксины, нарушающие функцию клеточных мембран или клеточный метаболизм [49]. Многие микроорганизмы, включая грамположительные бактерии, например коагулазонегативные стафилококки, синтезируют гликокаликс и связанную с ним особую слизистую субстанцию [50–55], которые физически ограждают клетку от фагоцитов или подавляют проникновение антимикробных препаратов и их связывание с мишенями действия в микробной клетке [56]. Хотя эти и другие факторы вирулентности достаточно хорошо изучены, их связь с механизмом развития ИОХВ окончательно не определена.

Для большинства ИОХВ источником инфекции является эндогенная микрофлора кожи пациента, слизистых оболочек или полых органов [57]. При выполнении разреза слизистых оболочек или кожи возникает риск контаминации экспонированных тканей эндогенной микрофлорой [58], которая обычно представлена аэробными грамположитель-

ными кокками (например, стафилококками), однако может включать кишечную микрофлору (грамтрицательные аэробы и анаэробные бактерии) в случае операций в паховой области и области промежности. Если во время операции вскрывается просвет полого органа желудочно-кишечного тракта, типичными микробами, которые при этом выделяются, являются грамотрицательные палочки (в большинстве случаев энтеробактерии, например *E. coli*), грамположительные микроорганизмы (обычно энтерококки) и анаэробы (например, *Bacteroides fragilis*).

В табл. 4 перечислены операции и ассоциированные с ними вероятные возбудители ИОХВ. Еще одним источником возбудителей ИОХВ может быть распространение микроорганизмов из отдаленного очага инфекции [59–68], особенно у пациентов с каким-либо протезом или иным имплантатом, размещенным во время операции. Эти устройства представляют место фиксации микроорганизмов [50, 69–73].

Таблица 4. Операции, вероятные возбудители ИОХВ и литературные источники по антибиотикопрофилактике*

| Операции | Вероятные возбудители ^{+,++} | Источник |
|--|---|-----------------------------------|
| Внедрение любых трансплантатов, протезов или имплантатов | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки | 269, 282–284, 290 |
| Кардиохирургия | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки | 251–253, 462, 463 |
| Нейрохирургия | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки | 241, 249, 258, 259, 261, 464, 465 |
| На молочной железе | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки | 242, 248 |
| Офтальмологические (ограниченные данные; однако антибиотикопрофилактика часто применяется при таких операциях, как резекция переднего сегмента, витрэктомия) | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии | 466 |
| Ортопедия (протезирование суставов, закрытые переломы/применение гвоздей, костных пластин, других внутренних фиксирующих устройств) | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, грамотрицательные бактерии | 60, 243–246, 254, 255, 467–473 |
| Некардиохирургические торакальные (лобэктомия, пневмонэктомия, другие операции в области средостения, торакостомия с закрытым дренажом) | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , грамотрицательные бактерии | 240, 247, 474, 475 |
| Сосудистая хирургия | <i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки | 250, 463, 476, 477 |
| Аппендэктомия | Грамотрицательные бактерии, анаэробы | 263, 452, 478 |
| На желчевыводящих путях | Грамотрицательные бактерии, анаэробы | 260, 262, 479–484 |
| Колоректальные | Грамотрицательные бактерии, анаэробы | 200, 239, 256, 287, 289, 485–490 |
| Гастроуденальные | Грамотрицательные бактерии, стрептококки, анаэробы ротоглотки (например, пептострептококки) | 256, 257, 491–493 |
| Голова и шея (большие операции с разрезом через слизистую оболочку ротоглотки) | <i>Staphylococcus aureus</i> , стрептококки, анаэробы ротоглотки (например, пептострептококки) | 494–497 |
| Акушерские и гинекологические | Грамотрицательные бактерии, энтерококки, стрептококки группы В, анаэробы | 270–280, 435 |
| Урологические (антибиотикопрофилактика может быть не нужна, если моча стерильна) | Грамотрицательные бактерии | 267 |

* Современные рекомендации по антимикробным препаратам и дозам [266].

+ Вероятные возбудители как эндогенного, так и экзогенного происхождения.

++ Стафилококки ассоциированы с ИОХВ после всех типов операций.

Экзогенные источники возбудителей ИОХВ включают хирургический персонал (особенно членов хирургической бригады) [74–78], окружающую среду операционной (в том числе воздух) и все приспособления, инструменты и материалы, попадающие

на стерильное поле во время операции. Экзогенная микрофлора представлена преимущественно аэробами, особенно грамположительными (стафилококками и стрептококками). Грибы из эндогенных и экзогенных источников редко вызывают ИОХВ, и пато-

генез таких инфекций не вполне ясен [79].

Риск и предупреждение

Термин «фактор риска» имеет особое значение в эпидемиологии, и в контексте ИОХВ относится к параметру, который име-

ет значимую независимую связь с развитием ИОХВ после конкретной операции. Факторы риска определяются путем многофакторного анализа в эпидемиологических исследованиях.

К сожалению, термин «фактор риска» часто используется в хирургической литературе в более широком смысле, включая особенности пациента или операции, которые, хотя и ассоциированы с развитием ИОХВ по данным однофакторного анализа, не обязательно являются независимыми предикторами развития ИОХВ [80].

В табл. 5 перечислены характеристики пациента и операции, которые могут влиять на риск развития ИОХВ. Эти характеристики обеспечивают возмож-

ность стратификации по виду операции, придавая данным эпидемиологического наблюдения большую определенность, а главное – знание факторов риска перед конкретными операциями позволяет принимать целенаправленные меры по профилактике инфекции.

Мера по предупреждению ИОХВ может быть определена как действие или ряд действий, предпринятых специально для снижения риска ИОХВ. Эти меры могут быть непосредственно направлены на снижение микробной контаминации тканей пациента или хирургических инструментов либо сопряжены с ними (например, использование антимикробной профилактики или избежание излишней трав-

матизации тканей при их иссечении).

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТА

Характеристики пациента, обуславливающие повышенный риск возникновения ИОХВ при различных видах операций, включают сопутствующую инфекцию [59–68] или колонизацию [81–83] иной локализации, сахарный диабет [84–87], курение [85, 88–92], применение стероидных гормонов [84, 87, 93], ожирение (> 20% от «идеальной» массы тела) [85–87, 94–97], пожилой или ранний возраст [92, 98–102], недостаточное питание [85, 94, 98, 103–105] и периоперационное переливание препаратов крови [106–109].

Сахарный диабет

Повышение риска возникновения ИОХВ у пациентов с сахарным диабетом оценивается противоречиво [84–86, 98, 110]. Предварительные данные проведенного недавно исследования у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, показали значимую связь между повышением уровней гликированного гемоглобина A1c и показателей ИОХВ. Повышение уровня глюкозы (> 200 мг/дл) в ранний послеоперационный период (48 ч) также было связано с повышением риска развития ИОХВ [112, 113].

Для оценки эффективности периоперационного контроля уровня глюкозы крови как профилактической меры необходимы дальнейшие исследования.

Употребление никотина

Употребление никотина замедляет первичное заживление раны и может повысить риск возникновения ИОХВ [85]. В боль-

Таблица 5. Характеристики пациента и операции, влияющие на риск развития ИОХВ [25, 37]*

| |
|---|
| Пациент |
| Возраст |
| Характер питания |
| Диабет |
| Курение |
| Ожирение |
| Сопутствующие инфекции иной локализации |
| Колонизация микроорганизмами |
| Снижение иммунного ответа |
| Продолжительность предоперационного периода в стационаре |
| Операция |
| Продолжительность обработки рук хирурга |
| Антисептика кожи |
| Бритье перед операцией |
| Подготовка кожи перед операцией |
| Продолжительность операции |
| Антимикробная профилактика |
| Вентиляция операционной |
| Неадекватная стерилизация инструментов |
| Инородный материал в области хирургического вмешательства |
| Хирургические дренажи |
| Техника хирурга |
| Недостаточный гемостаз |
| Недостаточная облитерация мертвого пространства |
| Травма тканей |

* Адаптировано.

шом проспективном исследовании курение являлось независимым фактором риска стернальных и/или медиастинальных ИОХВ после кардиохирургических операций [85].

Другие исследования также доказывают роль курения как важного фактора риска развития ИОХВ [88–92].

Применение стероидов

Пациенты, получающие стероиды или другие иммуносупрессивные лекарственные препараты перед операцией, могут быть предрасположены к развитию ИОХВ [84–87], но данные, свидетельствующие о такой взаимосвязи, противоречивы.

В исследовании длительного применения стероидов при болезни Крона ИОХВ развивались достоверно чаще у больных, принимавших эти препараты перед операцией (12,5%), чем у получавших стероиды (6,7%) [93]. Контрастом служат данные других исследований, не обнаруживших взаимосвязи между использованием стероидов и риском возникновения ИОХВ [98, 114, 115].

Недостаточное питание

Для некоторых типов операций выраженная белково-калорийная недостаточность питания достоверно связана с развитием нозокомиальных инфекций в послеоперационный период, замедленной динамикой заживления раны или смертью [116–124]. Национальная академия наук / Национальный исследовательский совет США (*The National Academy of Sciences / National Research Council – NAS/NRC*) [94], Проект по изучению эффективности инфекционного контроля (*Study on the Efficacy of Infection Control – SENIC*) [125] и NNIS предложили 126 схем стратификации рис-

ка развития ИОХВ, которые напрямую не включают характер питания как предиктор, хотя он может быть представлен опосредованно.

В широко цитируемом исследовании 404 общехирургических операций высокого риска (1987) Christou и соавт. вывели индекс вероятности возникновения ИОХВ, в котором окончательными переменными, предсказывавшими риск возникновения ИОХВ, были возраст пациента, продолжительность операции, уровень альбумина в сыворотке крови, оценка теста на гиперчувствительность замедленного типа и уровень контаминации раны [117].

С теоретических позиций остается спорным вопрос о том, повышает ли выраженная недостаточность питания риск возникновения ИОХВ разреза, органа/полости. Однако эпидемиологическую связь между ИОХВ разреза и недостаточностью питания трудно однозначно продемонстрировать для всех хирургических специальностей [118–120, 124, 127–131]. Моделирование с помощью метода множественного регрессионного анализа показало, что предоперационная белково-калорийная недостаточность питания не является независимым предиктором медиастинита после операций аортокоронарного шунтирования [85, 132].

В настоящее время хирурги и специалисты по интенсивной терапии с энтузиазмом относятся к использованию полного парентерального питания – *total parenteral nutrition* (TPN) – и полного энтерального кормления (*total enteral alimentation* – TEA) [118, 133–137]. Однако значение предоперационного восполнения недостаточности питания для снижения риска развития ИОХВ не доказано.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях предоперационная «питательная терапия» не снижала риск возникновения ИОХВ разреза, органа/полости [138–143]. Назначение полного парентерального или энтерального питания может быть показано при определенных обстоятельствах. Однако такой способ возмещения недостаточности питания нельзя расценивать исключительно как меру профилактики ИОХВ органа/полости или разреза. Если пациенту с выраженной недостаточностью питания необходима серьезная плановая операция, опытные хирурги часто назначают как пред- так и послеоперационную питательную поддержку, имея в виду самые разные возможные осложнения, только одной из которых может быть ИОХВ органа/полости [118, 124, 130, 133, 137, 138, 144–149].

Кроме того, поддерживающее питание в послеоперационный период важно при определенных онкологических операциях [135–136], после операций по поводу серьезных травм [134] или у пациентов с различными послеоперационными осложнениями, препятствующими нормальному приему пищи или являющимися пусковым фактором гиперметаболического состояния.

Продолжительное пребывание в стационаре перед операцией

Продолжительное пребывание в стационаре перед операцией часто рассматривается как характеристика, связанная с повышенным риском развития ИОХВ. Однако продолжительность пребывания в стационаре перед операцией является скорее суррогатной переменной, заменяющей показатели тяжести течения основного и сопутствующих заболеваний, требующих об-

следования и/или лечения перед операцией в госпитальных условиях [16, 26, 65, 85, 94, 100, 150, 151].

Предоперационная колонизация полости носа *S. aureus*

S. aureus является частым возбудителем ИОХВ. Среди здоровых людей 20–30% являются носителями этого микроорганизма в полости носа [81]. Давно замечено, что возникновение стафилококковых ИОХВ связано с предоперационным носительством этого микроорганизма в полости носа у хирургических пациентов [81]. Проведенный недавно многофакторный анализ показал, что такое носительство являлось наиболее значимым независимым фактором риска возникновения ИОХВ после кардиоторакальных операций [82].

Средством для местного применения, позволяющим эффективно проводить эрадикацию *S. aureus* из полости носа колонизированных пациентов или медицинских работников, является мупироциновая мазь. Недавно Kluytmans и соавт. отметили снижение риска развития ИОХВ у пациентов после кардиоторакальных операций независимо от наличия или отсутствия стафилококкового носительства, если перед операцией применяли мупироциновую мазь интраназально [152]. Следует отметить, что это исследование имело определенные ограничения, так как сравнение проводили с историческим контролем, и были высказаны определенные сомнения в отношении сопоставимости двух групп пациентов [153].

Кроме того, существует теоретическая возможность появления штаммов, резистентных к мупироцину, хотя и маловероятная при терапии короткими кур-

сами [81]. Для того чтобы достоверно доказать, что эрадикация назального носительства *S. aureus* является эффективным средством предупреждения ИОХВ в кардиохирургии, было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование на 3909 пациентах, недавно завершённое в Айове [83]. Предварительные результаты показали значимую связь назального носительства *S. aureus* с последующим возникновением ИОХВ, но эффективность мупироцина для снижения риска возникновения ИОХВ еще предстоит определить.

Периоперационные трансфузии

Имеются сообщения о том, что периоперационные трансфузии аллогенных компонентов крови, содержащих лейкоциты, являются возможным фактором риска развития послеоперационных бактериальных инфекций, включая ИОХВ [106]. В 3 из 5 рандомизированных исследований риск возникновения ИОХВ у онкологических больных, перенесших плановые резекции толстой кишки, был по крайней мере вдвое выше у пациентов после переливания крови [107–109]. Однако при детальном анализе этих исследований с эпидемиологической точки зрения более 10 других факторов могли повлиять на полученный результат, при этом связь трансфузий с риском развития ИОХВ может быть либо слабой, либо вообще отсутствовать [106].

Для разрешения существующих противоречий необходим метаанализ опубликованных исследований [154]. В настоящее время не существует никаких доказательных данных для прекращения применения необходимых препаратов крови у хирургических пациентов в целях сниже-

ния риска возникновения ИОХВ.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПЕРАЦИЕЙ: ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Антисептический душ перед операцией

Предоперационный антисептический душ или ванна снижает количество микробов на коже. В исследовании у более 700 пациентов, принявших два предоперационных душа с антисептиком, применение хлоргексидина привело к снижению количества бактерий в 9 раз (с $2,8 \times 10^2$ до $0,3 \times 10^2$), а повидон-йод и мыло с триклокарбаном – в 1,3 и 1,9 раза соответственно [155]. Эти данные подтверждаются и другими исследованиями [156, 157].

При использовании препаратов, содержащих хлоргексидин, для достижения максимального эффекта требуется несколько сеансов применения, поэтому обычно показаны повторные антисептические души [158]. Однако следует подчеркнуть, что, хотя предоперационный душ с антисептиком уменьшает количество микробов на коже, никто достоверно не показал, что эта мера снижает частоту развития ИОХВ [159–165].

Удаление волос в области операционного поля перед операцией

Предоперационное бритье операционного поля накануне операции ассоциировано с достоверно более высоким риском возникновения ИОХВ, чем использование депиляторных агентов или отказ от удаления волос [16, 100, 166–169]. Частота ИОХВ в одном исследовании составила 5,6% у пациентов, которым волосы удалили бритвой, в сравнении

Таблица 6. Механизм и спектр действия антисептиков, обычно используемых для предоперационной обработки кожи и рук хирурга [176]*

| Антисептик | Механизм действия | Грам(+) бактерии | Грам(-) бактерии | Мгб | Грибы | Вирусы | Быстрота действия | Остаточная активность | Токсичность | Сфера применения |
|--------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-----|-------|--------|-------------------|-----------------------|--|------------------|
| Спирт | Денатурация белков | П | П | Х | Х | Х | Самое быстрое | Отсутствует | Сушит, летуч | ПК, ХА |
| Хлоргексидин | Разрушение клеточной мембраны | П | Х | М | У | Х | Средняя | П | Ототоксичность, кератит | ПК, ХА |
| Йод/йодофоры | Окисление/замещение свободным йодом | П | Х | Х | Х | Х | Средняя | Минимальная | Абсорбция с кожи с возможным токсическим действием, раздражение кожи | ПК, ХА |
| ПХМК | Разрушение клеточной стенки | Х | У** | У | У | У | Средняя | Х | Требуется больше данных | ХА |
| Триклозан | Разрушение клеточной стенки | Х | Х | Х | М | Н | Средняя | П | Требуется больше данных | ХА |

Сокращения: М – мало выражено, Н – неизвестно, П – превосходно, ПК – подготовка кожи, У – умеренно, Х – хорошо, ХА – хирургическая антисептика, Мгб – *Mycobacterium tuberculosis*, ПХМК – параклорметаксенол.

* Данные E. Larson

** Умеренно, кроме *Pseudomonas spp.*: активность повышается при добавлении хелатных соединений типа ЭДТА.

с 0,6% при использовании депиляторных средств или отсутствии удаления волос вообще [166].

Возрастание риска развития ИОХВ, связанное с бритьем, объясняют возникновением микроскопических порезов кожи, которые позднее служат очагами размножения бактерий. При бритье непосредственно перед операцией в сравнении с бритьем в течение суток до операции частота ИОХВ ниже (3,1 vs 7,1%); если же бритье проводилось более чем за сутки до операции, то частота ИОХВ достигала 20% [166].

Стрижка волос непосредственно перед операцией также была ассоциирована с более низким риском возникновения ИОХВ, чем бритье или стрижка за сутки до операции (1,8 vs 4,0%) [170–173]. Хотя использование депиляторов сопровождается меньшим риском развития ИОХВ, нежели бритье или стрижка [166, 167], депиляторы могут вызывать реакции гиперчувствительности [166]. Результаты других исследований показали, что удаление волос любыми способами приводит к повышению частоты ИОХВ, в связи с чем высказывались соображения о нецелесообразности удаления волос вообще [100, 174, 175].

Подготовка кожи пациента в операционной

Для предоперационной подготовки кожи в области хирургического разреза имеется несколько антисептических средств (табл. 6). Наиболее часто применяются йодофоры (например, повидон-йод), спиртосодержащие средства и хлоргексидин. Контролируемые сравнительные исследования эффективности этих антисептиков для снижения риска развития ИОХВ с учетом определенных типов операций не проводились.

Содержащие алкоголь антисептики (в состав которых входит 60–95% этиловый или 50–91,3% изопропиловый спирт) [12] легко доступны, недороги и остаются самыми эффективными и быстродействующими кожными антисептиками [176]. Водно-спиртовые растворы (70–92%) обладают гермицидным действием против бактерий, грибов и вирусов, однако споры могут быть устойчивы [176, 177]. Одним из потенциальных недостатков при использовании спиртовых антисептиков в операционной является их горючесть [176–178].

Хлоргексидин и йодофоры имеют широкий спектр антимикробной активности [176, 179–181]. В ряде сравнительных исследований этих двух антисептиков при использовании для предоперационной хирургической антисептики рук хлоргексидин обеспечивал более выраженное снижение числа клеток микрофлоры кожи, чем повидон-йод, а также более значительное остаточное действие после однократного применения [182–184]. Более того, хлоргексидин не инактивируется белками крови и сывороткой [176, 179, 185, 186]. Йодофоры могут инактивироваться белками крови и сывороткой, но зато оказывают бактериостатическое действие все время, пока они присутствуют на коже [178, 179].

Прежде чем начинать обработку, кожу пациента следует освободить от загрязнений (выделения, почва или другие загрязнения) [187]. Подготовка кожи пациента проводится нанесением антисептика концентрическими кругами начиная с области предполагаемого разреза. Подготовленная область должна быть достаточно велика, чтобы в случае необходимости продолжить разрез, сделать новые разрезы или установить дренажи [1, 177, 187].

Имеются сообщения о модификациях процедуры предоперационной обработки кожи, которые включают удаление антисептика после нанесения, применение импрегнированных антисептиком липких повязок, окрашивание кожи антисептиком вместо описанной выше процедуры или применение «чистого» набора для подготовки кожи вместо «стерильного» [188–191]. Однако ни одна из этих модификаций не показала каких-либо преимуществ.

Предоперационная антисептика кистей/предплечий

Члены хирургической бригады, имеющие прямой контакт со стерильным операционным полем или стерильными инструментами или расходными материалами, используемыми в операционном поле, моют кисти и предплечья с выполнением традиционной процедуры, известной как обработка рук хирурга (хирургическая антисептика рук) непосредственно перед надеванием стерильных халатов и перчаток.

Оптимальный антисептик для обработки рук хирурга должен обладать широким спектром действия, быстро обеззараживать и иметь длительное остаточное действие [1, 192, 193]. Антисептики, используемые для этих целей, могут содержать спирт, хлоргексидин, йод/йодофоры, парахлорметаксилол или триклозан (табл. 6) [176, 177, 179, 194, 195].

В ряде европейских стран «золотым» стандартом для хирургической антисептики считается спирт [196–199]. Повидон-йод и хлоргексидин в настоящее время являются препаратами выбора для большинства членов хирургических бригад в США [177]. Однако при сравнении 7,5% раствора повидон-йода или 4% рас-

твора хлоргексидина со спиртовым раствором хлоргексидина (60% изопропанола и 0,5% хлоргексидина в 70% изопропанол) оказалось, что спиртовой раствор хлоргексидина имел более выраженное остаточное противомикробное действие [200, 201].

Ни один препарат не является идеальным во всех ситуациях, и помимо эффективности препарата важным фактором является отношение к нему персонала операционной. К сожалению, в большинстве исследований антисептиков для обработки рук хирурга проводился только подсчет количества бактерий на коже рук после их обработки, ни в одном из них не оценивалось влияние антисептика на риск возникновения ИОХВ [195, 202–206].

Эффективность хирургической антисептики зависит не только от выбора антисептика, но и от целого ряда других факторов: техники и продолжительности обработки рук, состояния рук, способов их высушивания и надевания перчаток. Недавно проведенные исследования показывают, что обработка рук в течение 2 мин не менее эффективна, чем традиционная 10-минутная обработка [207–211], однако оптимальная продолжительность обработки неизвестна.

Первая обработка рук за день должна включать тщательную очистку подногтевых пространств с помощью щетки [180, 194, 212], однако неясно, нужна ли такая очистка при последующих обработках в течение дня. Руки после обработки следует держать, согнув в локтях, кверху и от себя, чтобы вода стекала от кончиков пальцев к локтям, перед надеванием стерильного халата и перчаток руки высушивают стерильным полотенцем [212].

Показано, что у членов хирургической бригады, пользующих-

ся искусственными ногтями, уровень колонизации рук микроорганизмами, в частности грамотрицательными бактериями, может быть повышен, несмотря на адекватную обработку [212, 213]. Описана вспышка ИОХВ у пациентов отделения сердечно-сосудистой хирургии, вызванных *Serratia marcescens*, источником которой была хирургическая сестра, имевшая искусственные ногти [214].

Хотя взаимосвязь между длиной ногтей и риском развития ИОХВ не известна, длинные ногти (искусственные и настоящие) могут обуславливать разрыв хирургических перчаток [177, 180, 212]. Взаимосвязь между использованием лака для ногтей или ювелирных украшений и риском возникновения ИОХВ изучена недостаточно [194, 212, 215–217].

Инфицированный или «колонизированный» хирургический персонал

С хирургическим персоналом, имевшим активные инфекции или колонизированным определенными микроорганизмами, были связаны вспышки ИОХВ [33, 34, 76, 218–237]. Поэтому крайне важно внедрение в практику системы мероприятий, обеспечивающих профилактику распространения микроорганизмов от персонала к пациентам. Эти мероприятия должны включать предупреждение профессиональной заболеваемости, обеспечение средствами экстренной профилактики после экспозиции и в случае необходимости – отстранение заболевших сотрудников от работы или контакта с пациентами.

Эти правила должны устанавливаться таким образом, чтобы поощрять сообщение о своем заболевании и контактах с инфекцией самими медицинскими работниками и не приводить к на-

казанию путем лишения их заработной платы, премий или должностного положения [238].

Антимикробная профилактика

Под хирургической *антимикробной профилактикой* (АМП) понимают очень короткий курс назначения антимикробного препарата непосредственно перед началом операции [239–265].

АМП является не попыткой стерилизации тканей, а четко спланированным мероприятием, направленным на снижение в критический для пациента момент интраоперационной микробной контаминации до уровня, не превышающего возможностей защитных сил его организма. АМП не имеет отношения к профилактике ИОХВ, возникших в результате послеоперационной контаминации [265].

Наиболее часто в современной хирургической практике используется внутривенное введение препаратов для АМП [20, 26, 242, 266–281]. Практически все подтвержденные показания для АМП относятся к плановым операциям, при которых рана закрывается в операционной.

Для того чтобы получить максимальную пользу от АМП, необходимо следовать следующим *четырем* основным принципам.

1. АМП необходимо использовать для всех операций, при которых в клинических исследованиях доказано снижение частоты ИОХВ в результате АМП, а также для операций, при которых возникновение ИОХВ приведет к катастрофическим последствиям [266, 268, 269, 282–284].

2. Для АМП следует использовать безопасные и недорогие препараты, обладающие бактерицидным действием против большинства наиболее вероятных для данной операции контаминирующих микроорганизмов.

3. Время введения начальной дозы антимикробного средства должно обеспечивать достижение бактерицидной концентрации препарата в сыворотке и тканях к моменту кожного разреза [285].

4. Следует поддерживать терапевтические уровни концентрации антимикробного препарата в сыворотке и тканях во время всей операции и в течение нескольких часов после того как рана закрыта в операционной [179, 266–268, 282, 284, 286]. Поскольку во всех хирургических ранах присутствует свернувшаяся кровь, важным является поддержание терапевтической концентрации препарата не только в тканях, но и в сыворотке.

В табл. 4 суммированы данные о типичных возбудителях ИОХВ в соответствии с типом операции и указаны исследования, доказавшие эффективность АМП для этих операций. Простым способом определения показаний к АМП является классификация хирургических ран по степени интраоперационной микробной контаминации (табл. 7). Решение о применении АМП принимается хирургом в предоперационный период исходя из класса хирургической раны для данной операции.

АМП показана при всех операциях, предусматривающих вскрытие полых органов в контролируемых условиях. Наиболее часто встречающиеся возбудители ИОХВ для таких условно чистых операций перечислены в табл. 4.

Некоторые условно чистые операции, такие, как частичная резекция толстой кишки, нижнепередняя и брюшно-промежностная резекции прямой кишки, требуют также проведения дополнительных предоперационных профилактических мер («подготовки толстой кишки»).

Таблица 7. Классификация хирургических ран [1, 2]*

Класс I/Чистые. Неинфицированные операционные раны, в области которых нет воспаления и не было проникновения в дыхательный, пищеварительный, половой или неинфицированный мочевыводящий тракты. Кроме того, такие раны закрываются первичным натяжением и при необходимости дренируются закрытым дренажом. В эту категорию следует включать операционные разрезы по поводу непроникающей (тупой) травмы, если удовлетворяются перечисленные выше критерии.

Класс II/Условно чистые. Операционные раны с контролируемым доступом в дыхательный, пищеварительный, половой или мочевыводящий тракты без необычной контаминации. В эту категорию могут быть включены, в частности, операции на желчевыводящих путях, аппендиксе, влагалище и ротоглотке, если не было никаких признаков инфекции и серьезных нарушений правил асептики в ходе операции.

Класс III/Контаминированные. Открытые свежие травматические раны. Кроме того, в эту категорию входят операции с серьезными нарушениями правил асептики в ходе операции (например, открытый массаж сердца) или значительной утечкой содержимого из желудочно-кишечного тракта, а также разрезы, при которых обнаруживаются признаки острого негнойного воспаления.

Класс IV/Грязные – инфицированные. Старые травматические раны с нежизнеспособными тканями, а также послеоперационные раны, в области которых уже имелась инфекция или произошла перфорация кишки. Подразумевается, что микроорганизмы, способные вызвать ИОХВ, присутствовали в области оперативного вмешательства до операции.

* J.S. Garner [1], B.P. Simmons [2].

Эти меры предусматривают опорожнение кишечника и снижение количества клеток живых микроорганизмов [200, 239, 256, 268, 284, 287], что достигается назначением клизм и слабительных средств в сочетании с дробным пероральным применением неабсорбирующихся антимикробных препаратов за день до операции [200, 288, 289].

Иногда АМП показана и для операций с разрезом через нормальные ткани без проникновения во внутренние органы, при которых нет воспаления или инфекции. Признанными показаниями для АМП при таких чистых операциях являются установка сосудистого протеза или искусственного сустава и операции, при которых развитие ИОХВ разреза или органа/полости приведет к катастрофическим последствиям. Примерами являются все операции на сердце, включая установку водителей ритма [290], операции на сосудах

с установкой артериальных протезов для реваскуляризации нижних конечностей и большинство неврологических операций (табл. 4).

Некоторые авторы рекомендуют АМП при всех операциях на молочной железе [80, 242, 264].

По определению, АМП не показана при операциях, классифицированных в табл. 7 как контаминированные или грязные. При таких операциях пациенты обычно получают периоперационно антимикробные препараты для лечения уже имеющихся инфекций.

Наиболее изученными препаратами для АМП являются цефалоспорины I–II поколений [284]. Эти антибиотики эффективны против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, безопасны, имеют приемлемые фармакокинетические свойства и умеренную стоимость [242]. В частности, широко ис-

пользуется цефазолин, который обычно рассматривается как препарат выбора для АМП при чистых операциях [266]. Цефазолин обеспечивает адекватное прикрытие для многих условно чистых операций [268, 291], однако при операциях на дистальных отделах кишечного тракта необходимо применение препаратов с антианаэробной активностью.

Для обеспечения прикрытия против анаэробов в схему АМП следует включать клиндамицин или метронидазол. При аллергии на пенициллины назначение цефазолина пациенту недопустимо, и альтернативными препаратами, активными против грамположительных бактерий, являются клиндамицин или ванкомицин, а в отношении грамотрицательных бактерий – азтреонам.

Аминогликозиды редко используются для АМП как отдельно, так и в комбинации с другими препаратами [242, 264]. Исследования, указанные в табл. 4, содержат множество деталей в отношении выбора препаратов для АМП, их дозирования, антимикробного спектра и других свойств, а также иную практическую клиническую информацию.

Рутинное применение ванкомицина для АМП не рекомендуется при всех видах операций [242, 266, 283, 292], однако он может использоваться для АМП при определенных клинических обстоятельствах, например, при выявлении кластера медиастинитов, вызванных MRSA, или ИОХВ разреза, вызванных устойчивыми к метициллину коагулазонегативными стафилококками. Точные критерии, при которых применение ванкомицина для АМП может считаться научно обоснованным, не установлены.

Решение о применении ванкомицина должно учитывать локальные данные о частоте MRSA, ИОХВ при определенных опера-

циях, оценку соблюдения мер инфекционного контроля. Для рационального проведения АМП должна действовать эффективная программа эпидемиологического наблюдения за ИОХВ, включающая тщательное и своевременное микробиологическое обследование пациентов с ИОХВ для установления видов возбудителей ИОХВ и их чувствительности к препаратам для АМП [80].

Для цефалоспоринов, которые наиболее часто используются для АМП, характерна зависимость их бактерицидной активности от экспозиции. В тех случаях, когда ожидаемая продолжительность операции превышает время, в течение которого поддерживается терапевтическая концентрация введенной дозы препарата для АМП, следует ввести дополнительную дозу антибиотика. Для цефазолина этот интервал составляет 3–4 ч.

В общем время назначения второй (или третьей и т. д.) дозы любого препарата для АМП оценивается по *трем* параметрам:

- 1) концентрации в тканях, достигаемой при введении стандартной терапевтической дозы;
- 2) периоду полувыведения данного препарата;
- 3) приблизительным значениям МПК₉₀ для ожидаемых возбудителей ИОХВ.

Эта информация об особенностях антимикробных препаратов, используемых для АМП в различных областях хирургии, содержится в источниках, приведенных в табл. 6.

Принятие решения о выборе доз и времени назначения АМП основывается на нескольких основных практических рекомендациях. Например, полную терапевтическую дозу цефазолина (1–2 г) рекомендуется вводить взрослым пациентам не ранее чем за 30 мин до разреза кожи [242, 285]. Ис-

ключений из этого основного правила немного. Так, для пациентов с патологическим ожирением необходимы более высокие дозы препаратов для АМП [293]. При операции кесарева сечения начальная доза препарата для АМП назначается немедленно после пережатия пуповины [266, 272, 273]. Назначение ванкомицина проводится путем внутривенной инфузии в течение 1 ч.

Очевидно, что идея назначения АМП в определенное время имеет недостатки просто потому, что задержка с началом операции может привести к субоптимальным концентрациям препарата к моменту выполнения разреза [242, 294]. Для того чтобы АМП была практичной и эффективной в каждом лечебном учреждении, необходимо разрабатывать собственные простые протоколы, определяющие выбор препарата, время его введения и распределение обязанностей при проведении АМП.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПЕРАЦИЕЙ: ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Окружающая среда операционной

1. Вентиляция

В воздухе операционной могут находиться пыль, частицы кожи и секретов дыхательных путей, содержащие микробы. Концентрация микробов в воздухе операционной прямо пропорциональна количеству людей, перемещающихся по помещению [295]. Следовательно, количество передвижений персонала во время операций должно быть по возможности минимальным. Описаны вспышки ИОХВ, вызванных β -гемолитическими стрептококками группы А, свя-

занные с передачей микроорганизмов от «колонизированного» персонала операционной к пациентам [233, 237, 296, 297].

В операционных должно поддерживаться положительное по отношению к смежным помещениям давление воздуха [298], которое предотвращает перемещение потоков воздуха из менее чистых в более чистые зоны. Все системы вентиляции или кондиционирования воздуха в больницах, включая находящиеся в операционной, должны иметь два последовательных фильтрующих слоя с эффективностью первого фильтра $\geq 30\%$ и второго фильтра $\geq 90\%$ [299].

Обычные системы вентиляции в операционных производят как минимум 15 обменов профильтрованного воздуха в час, 3 из которых (20%) – свежий воздух [299, 300]. Приток воздуха должен быть на уровне потолка, а вытяжка – у пола [300, 301]. Подробные параметры вентиляции операционных опубликованы Американским институтом архитекторов (*American Institute of Architects*) совместно с Департаментом здравоохранения и социальных служб США – *U.S. Department of Health and Human Services* (табл. 8) [299].

Как дополнительная мера по снижению риска возникновения ИОХВ для некоторых операций предложено применение ламинарных потоков воздуха и ультрафиолетового облучения. Ламинарные потоки предназначены для перемещения свободного от аэрозольных частиц воздуха (именуемого ультрачистым воздухом) над асептическим операционным полем с постоянной скоростью (0,3–0,5 м/с), сметающего аэрозольные частицы на своем пути. Ламинарные потоки могут быть направлены вертикально или горизонтально, при этом рециркулирующий воздух

Таблица 8. **Параметры вентиляции в операционной [299]***

| | |
|-------------------------|--|
| Температура | 68–73°F, в зависимости от нормальной температуры окружающего воздуха |
| Относительная влажность | 30–60% |
| Движение воздуха | От «чистых» к «менее чистым» зонам |
| Воздухообмен | Минимум 15 полных воздухообменов в час. Минимум 3 замены на наружный воздух в час |

* Американский институт архитекторов (*American Institute of Architects*), 1996.

пропускается через высокопроизводительные фильтры [302, 303], удаляющие частицы размером $\geq 0,3$ мкм с эффективностью 99,97% [64, 300, 302, 304].

Большинство исследований эффективности применения ультрачистого воздуха проводилось при ортопедических операциях [298, 305–311]. Charnley и Eftaknan изучали вертикальные системы ламинарных потоков воздуха и костюмы с вытяжной вентиляцией и показали, что их применение снижает частоту ИОХВ с 9 до 1% [305], однако на полученный результат могли влиять и другие факторы (опытность хирургов, хирургическая техника).

В многоцентровом исследовании 8000 операций тотальной замены бедренного и коленного суставов Lidwell и соавт. сравнили влияние ультрачистого воздуха, АМП и их комбинации на частоту глубоких ИОХВ [307]. Частота ИОХВ при применении только ультрачистого воздуха снизилась с 3,4 до 1,6%, при использовании только АМП – с 3,4 до 0,8%, а при их совместном применении – с 3,4 до 0,7%.

Следовательно, и ультрачистый воздух, и АМП снижают частоту ИОХВ после ортопедических операций имплантации суставов, однако АМП является более выгодным методом. Ультрафиолетовое облучение воздуха интраоперационно не снижает риск развития ИОХВ [94, 312].

2. Окружающие поверхности

Окружающие поверхности операционных (столы, полы, стены, потолки, светильники) редко рассматриваются как источники возбудителей ИОХВ. Тем не менее важна рутинная очистка этих поверхностей [180, 212, 300, 302]. Нет данных о необходимости рутинной дезинфекции окружающих поверхностей или оборудования между операциями при отсутствии их контаминации или видимого загрязнения.

При возникновении видимого загрязнения поверхностей или оборудования во время операции кровью и другими потенциально заразными материалами необходимо провести их очистку и де-контаминацию с использованием обычных больничных дезинфектантов [180, 212, 300–302, 313–315], что соответствует требованиям по безопасности труда и охране профессионального здоровья [315].

Уборка полов моющими пылесосами с применением дезинфектантов проводится на рутинной основе по завершении последней операции каждого операционного дня или ночи. Медицинское оборудование, остающееся в операционной, должно быть прикрыто, чтобы растворы, используемые во время уборки и дезинфекции, не контактировали со стерильными устройствами и оборудованием [316]. Нет дан-

ных, которые свидетельствовали бы о необходимости выполнения особой уборки операционных или их закрытия после проведения контаминированных или грязных операций [300, 301]. Липкие коврики, размещаемые у входа в операционную, не снижают количество бактерий на обуви и колесах каталок, не уменьшают частоту развития ИОХВ [1, 179, 295, 301].

3. Микробиологические исследования окружающей среды

Поскольку отсутствуют какие-либо стандартные параметры уровней микробной контаминации, установленных при посевах окружающего воздуха или с поверхностей, рутинные микробиологические исследования окружающей среды неоправданны. Такие исследования должны выполняться только при эпидемиологическом исследовании.

4. Обычная стерилизация хирургических инструментов

Неадекватная стерилизация хирургических инструментов приводила к возникновению вспышек ИОХВ [302, 317, 318].

Хирургические инструменты могут стерилизоваться паром под давлением, сухим жаром, окисью этилена или другими признанными методами. Важность рутинного контроля качества стерилизации установлена в целом ряде работ [1, 180, 212, 299]. Микробиологический мониторинг работы паровых автоклавов является необходимым методом контроля и осуществляется с использованием биологических индикаторов [212, 314, 319].

Опубликованы подробные рекомендации по стерилизации хирургического инструментария [212, 314, 320, 321].

5. Экспресс-стерилизация** хирургических инструментов

Ассоциация за прогресс в области применения медицинского инструментария (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*) определяет экспресс-стерилизацию как «процесс стерилизации паром предметов ухода за пациентом для их немедленного использования» [321].

Во время любой операции может возникнуть необходимость в срочной стерилизации оборудования (например, в повторной обработке упавшего инструмента). Однако применение экспресс-стерилизации по соображениям удобства в качестве альтернативы приобретению дополнительных наборов инструментов для экономии времени недопустимо.

Экспресс-стерилизация также не рекомендуется для имплантируемых устройств*** из-за возможности возникновения серьезных инфекционных осложнений [314, 320, 321]. Экспресс-стерилизация не рекомендуется как рутинный метод обеззараживания из-за отсутствия подходящих биологических индикаторов для контроля ее эффективности, защитной упаковки после завершения стерилизации, из-за возможности контаминации обработанных изделий при транспортировке в операционную и из-за использования минимальных параметров режима стерилизации

(время, температура, давление) [319].

С учетом некоторых перечисленных соображений многие больницы размещают оборудование для экспресс-стерилизации в непосредственной близости от операционных. Кроме того, появились новые индикаторы для экспресс-стерилизации, обеспечивающие получение результатов через 1–3 ч [322–325]. Тем не менее применение экспресс-стерилизации должно быть ограничено теми показаниями, для которых она предназначена, пока

покрытой кожи и слизистых оболочек персонала операционных [75, 181, 326–330], лишь в немногих контролируемых клинических исследованиях оценивалась связь между использованием хирургической одежды и риском возникновения ИОХВ. Тем не менее использование барьеров кажется разумным для минимизации контакта пациента с кожей, слизистыми оболочками или волосами членов хирургической бригады, как и для защиты медицинских работников от крови и возбудителей, передающихся

Таблица 9. Параметры режимов экспресс-стерилизации [321]*

| | Минимальное время экспозиции и температура |
|--|--|
| Под давлением | |
| Изделия, не имеющие пор | 3 мин при температуре 132 °С |
| Изделия, не имеющие пор, и пористые изделия | 10 мин при температуре 132 °С |
| Превакуумное паровое автоклавирование | |
| Изделия, не имеющие пор | 3 мин при температуре 132 °С |
| Изделия, не имеющие пор, и пористые изделия | 4 мин при температуре 132 °С |

* Ассоциация за прогресс в области применения медицинского инструментария (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*)

не будут проведены исследования, которые докажут ее сопоставимость в отношении риска возникновения ИОХВ с традиционными методами стерилизации.

Параметры режимов экспресс-стерилизации представлены в табл. 9.

Одежда хирургов и операционное белье

В этом разделе термин «хирургическая одежда» относится к хирургическим костюмам, шапочкам/колпакам, бахилам, маскам, перчаткам и халатам.

Хотя экспериментальные данные показывают, что микроорганизмы рассеиваются с волос, не-

ся с кровью (например, вирусы гепатита и ВИЧ).

1. Хирургические костюмы

Члены хирургической бригады часто носят униформу (так называемый хирургический костюм). Правила стирки, ношения и смены хирургических костюмов широко варьируют: некоторые разрешают стирку только в самом учреждении, в то время как другие – стирку самими сотрудниками.

Хорошо контролируемые исследования по оценке стирки хирургических костюмов как фактора риска возникновения ИОХВ не проводились [331].

** В оригинале – *flash sterilization* (Прим. переводчиков).

*** По определению FDA, имплантируемое устройство есть «устройство, которое размещается в сформированной естественным образом или хирургическим путем полости человеческого тела, если предполагается, что это устройство будет оставаться там 30 дней или более [321].

Некоторые учреждения запрещают ношение хирургических костюмов за пределами операционного блока, в то время как в других разрешается покидать оперблок, надев поверх хирургического костюма халат.

Ассоциация операционных сестер (*The Association of Operating Room Nurses*) рекомендует менять хирургические костюмы после их видимого загрязнения и стирку в прачечных, имеющих специальное разрешение и подвергающихся постоянному контролю [212]. В дополнение к этому требованию по безопасности труда требуют, чтобы «в случае сквозного загрязнения одежды кровью и другими потенциально заразными материалами такая одежда снималась как можно быстрее» [315].

2. Маски

Ношение хирургических масок во время операций для предупреждения потенциальной микробной контаминации раны представляет собой давнюю хирургическую традицию. В некоторых исследованиях, однако, были подняты вопросы об эффективности хирургических масок для снижения риска развития ИОХВ [328, 332–338]. Тем не менее ношение маски может быть полезным, поскольку она защищает нос и рот медицинского персонала от случайного попадания брызг крови и других биологических жидкостей.

В соответствии с требованиями по безопасности труда маски в сочетании со средствами индивидуальной защиты глаз (очки или щитки) должны надеваться во всех случаях, когда могут попасть брызги или капли крови, или других потенциально заразных материалов [315]. Если у пациента диагностирована или подозревается открытая форма туберкулеза, необходимо использо-

вать специальный сертифицированный респиратор с фактором защиты № 95 или выше [339].

3. Хирургические шапочки/колпаки и бахилы

Хирургические шапочки/колпаки неδροги и уменьшают контаминацию операционного поля микроорганизмами, рассеиваемыми с волос и кожи волосистой части головы. В ряде случаев возникновение вспышек ИОХВ было связано с микроорганизмами, высевавшимися с волосистой части головы (*S. aureus* и стрептококки группы А) [75, 76], даже когда персонал носил шапочки во время операции и находился в операционном блоке.

Не было показано, что использование бахил может снизить риск возникновения ИОХВ или уменьшить количество бактерий на полу операционной [340, 341]. Бахилы могут, однако, предохранять членов хирургической бригады от контакта с кровью и другими жидкостями организма во время операции.

Согласно требованиям по безопасности труда, хирургические шапочки или колпаки, а также бахилы должны надеваться во всех случаях, когда можно ожидать массивную контаминацию (например, ортопедические операции, проникающая травма) [315].

4. Стерильные перчатки

Необходимость ношения стерильных перчаток всеми членами хирургической бригады имеет убедительное теоретическое обоснование. Стерильные перчатки надеваются для минимизации передачи микроорганизмов с рук хирургов пациентам и предупреждения контаминации рук членов хирургической бригады кровью и жидкостями организма пациентов. Если целостность перчатки нарушена (например, перчат-

ка проколота), ее следует сменить настолько быстро, насколько это возможно [315, 342, 343]. Показано, что ношение двух пар перчаток снижает контакт рук с кровью и жидкостями организма пациентов [344, 345].

5. Халаты и обкладывание операционного поля

Стерильные хирургические халаты и обкладывание операционного поля используются для создания барьера между операционным полем и потенциальными источниками бактерий. Халаты надеваются всеми членами операционной бригады, подготовившимися к операции, а пациента закрывают стерильным бельем. Данные о возможной связи характеристик халатов и белья и риском ИОХВ ограничены. Широкая вариабельность изучаемой продукции и дизайна исследований затрудняет интерпретацию литературных данных [329, 346–350].

Халаты и операционное белье классифицируются как одноразовые (однократного применения) и многоразовые (многократного применения). Независимо от материала, из которого они изготовлены, эти изделия должны быть непроницаемы для жидкостей и вирусов [351, 352].

Вообще похоже, что только халаты, усиленные специальными пленками, покрытиями или мембранами, отвечают стандартам, разработанным Американским обществом испытаний и материалов (*American Society for Testing and Materials*) [351–353]. Однако такие «влагонепроницаемые» халаты неудобны, так как затрудняют теплоотдачу и испарение пота с поверхности тела. Эти факторы следует принимать во внимание, выбирая халаты [353, 354]. Обсуждение роли халатов и покрытий в предупреждении передачи возбудителей,

передающихся с кровью, выходит за рамки данного документа [355].

Асептика и хирургическая техника

1. Асептика

Неукоснительное соблюдение правил асептики всеми участниками операции (в том числе анестезиологами) – основополагающий фактор профилактики инфекций в области хирургического вмешательства. Наблюдались случаи ИОХВ, при которых анестезиологи были идентифицированы как источники инфекции [34, 231, 234, 356–358].

Недостаточное соблюдение правил асептики во время инвазивных манипуляций (установка внутрисосудистых устройств и эндотрахеальных трубок, внутривенное введение препаратов и растворов с использованием одних и тех же шприцев [360, 361] и контаминированных инфузионных насосов [359, 362–364], а также сборка оборудования и приготовление растворов задолго до операции [316, 360]) приводили к возникновению вспышек ИОХВ. Имеются опубликованные рекомендации по мерам инфекционного контроля в анестезиологии [212, 365–367].

2. Хирургическая техника

Принято считать, что хорошая хирургическая техника снижает риск развития ИОХВ [26, 49, 179, 180, 368, 369]. Элементы такой техники включают поддержание эффективного гемостаза с адекватным возмещением кровопотери, предупреждение гипотермии, осторожное обращение с тканями, избегание случайного проникновения в полые органы, удаление нежизнеспособных тканей, адекватное применение дренажей и шовного материала, ликвидация мелких полостей и

соответствующий уход за послеоперационной раной.

Любое инородное тело, включая шовный материал, протезы или дренажи, может способствовать возникновению воспаления в области хирургического вмешательства [94] и повышению риска развития ИОХВ даже при незначительной контаминации тканей. В большом количестве исследований сравнивались различные типы шовного материала и их влияние на риск возникновения ИОХВ [370–379]. Установлено, что моноволоконные швы в наименьшей степени способствуют развитию воспаления [3, 94, 179, 180].

Обсуждение использования дренажей и их размещения выходит за рамки данного документа, однако следует отметить несколько общих положений. Дренажи, устанавливаемые через основной разрез, повышают риск развития ИОХВ разреза [380], поэтому рекомендуется устанавливать дренажи в отдельном разрезе на расстоянии от основного [283, 381].

Риск возникновения ИОХВ снижается также при использовании закрытых дренажных систем, чем при открытых [174]. Важна также длительность дренирования, так как бактериальная контаминация изначально стерильного дренажа со временем увеличивается [382].

Гипотермия (температура тела < 36°C) может возникать у хирургических пациентов вследствие общей анестезии, случайного или намеренного (при операциях на сердце для защиты миокарда и центральной нервной системы) охлаждения [302, 383, 384].

В одном исследовании у пациентов, перенесших колоректальные операции, гипотермия была связана с повышением риска развития ИОХВ [385]. Умеренная

гипотермия повышает риск возникновения ИОХВ разреза за счет вазоконстрикции, снижения доставки кислорода в раневое пространство и последующего затруднения фагоцитарной функции лейкоцитов [386–390].

В экспериментах на животных было показано, что дополнительное поступление кислорода приводит к восстановлению функции фагоцитов в свежих ранах [391]. Недавно выполненные клинические исследования продемонстрировали, что контролируемое местное согревание раны с помощью электрического подогрева повязки улучшает оксигенацию тканей у пациентов [392]. Необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, чтобы определить, какие меры по улучшению оксигенации раны могут снижать риск возникновения ИОХВ.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПЕРАЦИЕЙ: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Уход за послеоперационной раной

Уход за послеоперационной раной зависит от того, закрыта ли она первичным натяжением (то есть края раны сведены вместе) в конце операции, оставлена ли открытой, чтобы закрыть ее позднее, или оставлена открытой для последующего заживления вторичным натяжением.

Если рана закрыта первичным натяжением, что характерно для большинства случаев, то ее обычно закрывают стерильной повязкой на 24–48 ч [393, 394]. Неясно, следует ли использовать повязку спустя 48 ч, а также в какой мере принятие душа или ванны неблагоприятно влияет на заживление раны.

Если рану оставляют открытой без наложения кожного шва

на несколько дней (первичный отсроченный шов), это означает, что высока вероятность контаминации раны или что состояние пациента препятствует заживлению раны первичным натяжением (например, отек в области вмешательства). В таких случаях рана закрывается стерильной повязкой. Если хирургическая рана заживает вторичным натяжением, она также закрывается стерильной влажной марлевой салфеткой, а сверху накладывается стерильная повязка.

Рекомендуется использовать стерильные перчатки и инструменты при смене повязок на любых хирургических ранах [180, 395–397].

Планирование выписки

Согласно существующей в настоящее время практике, многие пациенты выписываются вскоре после операции, до полного заживления операционной раны [398]. Отсутствие оптимальных протоколов ухода за раной на дому диктует необходимость индивидуального подхода к организации этого процесса в домашних условиях пациентом, членами его семьи или профессиональными сиделками.

Планирование выписки заключается в обеспечении преемственности заживления раны, информировании пациента о признаках и симптомах инфекции и о том, куда обращаться при возникновении каких-либо проблем.

Эпидемиологическое наблюдение за ИОХВ

Показано, что эпидемиологическое наблюдение за ИОХВ с сообщением соответствующих данных хирургам является важным компонентом стратегии снижения частоты ИОХВ [16, 399, 400]. Эффективная программа эпидемиологического наблюдени-

ния включает использование строгих определений случаев инфекции (табл. 1, 2) и действенных методов наблюдения, стратификацию показателей ИОХВ в соответствии с факторами риска и сообщение полученных данных [25].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ИОХВ

Общие представления

Доказано, что надежными предикторами риска возникновения ИОХВ являются *три* группы факторов:

1) определяющие степень внутренней контаминации области хирургического вмешательства;

2) влияющие на продолжительность операции;

3) показатели восприимчивости организма хозяина [25].

Широко распространенная классификация степени внутренней микробной контаминации области хирургического вмешательства была разработана в 1964 г. и в 1982 г. модифицирована CDC для использования в программах эпидемиологического наблюдения за ИОХВ (табл. 7) [2, 94]. В соответствии с этой схемой рана пациента классифицируется по завершении операции.

Благодаря легкости применения и доступности эта классификация используется для прогноза риска развития ИОХВ [16, 94, 126, 401–405]. Ряд исследователей предлагает сравнивать частоту ИОХВ после чистых операций у различных хирургов [16, 399].

В результате проведения двух проектов CDC (SENIC и NNIS) были установлены индексы риска возникновения ИОХВ с учетом других предикторов. Показано, что даже внутри категории чистых ран риск развития ИОХВ

варьировал от 1,1 до 15,8% (SENIC) и от 1,0 до 5,4% (NNIS) [125, 126]. Поэтому сообщение показателей ИОХВ, стратифицированных только по классу раны, не рекомендуется.

Для разработки простого суммарного индекса риска развития ИОХВ методом логистической регрессии были проанализированы данные проекта SENIC по 10 переменным [125]. Установлено, что *четыре* из них были независимо ассоциированы с риском ИОХВ:

- 1) абдоминальная операция;
- 2) операция, продолжающаяся более 2 ч;
- 3) рана, классифицированная как контаминированная или грязная;
- 4) операция выполнялась у пациента, имевшего в день выписки ≥ 3 диагнозов.

Каждый из этих равно взвешенных факторов добавляет один балл при его наличии, так что индекс риска принимает значения от 0 до 4. За счет использования этих факторов индекс риска SENIC предсказывал ИОХВ вдвое точнее, чем традиционная схема классификации ран.

Индекс риска NNIS специфичен для определенного вида операции и применяется к данным проспективного эпидемиологического наблюдения. Индекс принимает значения от 0 до 3 баллов и определяется *три* независимыми и равно взвешенными переменными:

- 1) оценкой физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов (*American Society of Anesthesiologists – ASA*) > 2 баллов (табл. 10);

2) раной, классифицированной как контаминированная или грязная (табл. 7);

3) продолжительностью операции > T часов, где T – округленный 75-й перцентиль продол-

Таблица 10. Классификация физического состояния [406]*

| Код | Физическое состояние пациента перед операцией |
|-----|---|
| 1 | Нормальный здоровый пациент |
| 2 | Пациент, имеющий нетяжелое системное заболевание |
| 3 | Пациент с тяжелым системным заболеванием, не приводящим, однако, к полной потере трудоспособности |
| 4 | Пациент с инвалидизирующим тяжелым системным заболеванием, представляющим постоянную угрозу жизни |
| 5 | Умиравший пациент, который, как ожидается, не проживет более 24 ч как с операцией, так и без нее. |

* Американское общество анестезиологов (*American Society of Anesthesiologists – ASA*)

жительности определенной операции [126].

Класс по ASA заменил выписные диагнозы индекса SENIC в качестве суррогатной оценки тяжести течения основного заболевания (восприимчивости хозяина) [406, 407] и легко доступен из истории болезни пациента. В отличие от фиксированной 2-часовой продолжительности операции в индексе SENIC и в индексе риска NNIS используется продолжительность, специфичная для данной операции, что повышает классификационные возможности индекса NNIS по сравнению с индексом SENIC [126].

Проблемы

Для того чтобы результаты сравнения показателей ИОХВ между хирургами или больницами были достоверными, важно учитывать действие «мешающих» факторов (конфаундеров) [408]. Как было показано выше, стратификация по факторам риска оказалась полезной для этих целей, однако она зависит от способности персонала последовательно и точно выявлять и регистрировать данные. Для трех переменных, используемых в индексе риска NNIS, только одно исследование Cardo и соавт. определяло, насколько аккуратно собираются данные об этих переменных, при этом точность классификации ран членами хирургической бригады в общей хирургии

и травматологии составила 88% (95% *доверительный интервал* – ДИ = 82–94%) [409].

Однако в самих определениях класса раны имеется неопределенность, достаточная, чтобы оправдать сомнения в воспроизводимости результатов, полученных Cardo. Точность регистрации продолжительности операции (то есть времени, прошедшего от разреза кожи до его закрытия) и оценки по ASA не изучалась.

В неопубликованном отчете NNIS отмечалось, что в некоторых больницах завышались оценки по ASA. Необходима дальнейшая валидация надежности регистрируемых факторов при расчете индекса риска.

Кроме того, индекс риска NNIS не позволяет адекватно оценивать риск развития ИОХВ для всех операций [27, 410]. Вероятно, оценка факторов риска, специфичных для пациентов, подвергающихся определенным операциям, будет обладать лучшими прогностическими возможностями, для чего уже выполнено несколько исследований [218, 411–414], и работа в этом направлении будет продолжена CDC в системе NNIS.

Методы эпидемиологического наблюдения за ИОХВ

Методы эпидемиологического наблюдения за ИОХВ, использовавшиеся в проектах SENIC и

NNIS, разработаны для проведения мониторинга у госпитализированных пациентов. В последнее время в США произошли значительные изменения в оказании хирургической помощи: все больше операций (по некоторым оценкам, до 75% [4]) проводится в амбулаторных условиях (в дневном стационаре).

Хотя представленные определения ИОХВ можно использовать как для госпитализированных, так и для амбулаторных пациентов [415], типы операций, оцениваемые факторы риска и методы выявления случаев ИОХВ могут различаться. При анализе ИОХВ у амбулаторных хирургических пациентов могут быть выявлены новые факторы риска, что может потребовать использования особых способов оценки риска возникновения ИОХВ в этой популяции.

Типы операций, включаемых в программу мониторинга, следует определять совместно хирургам и специалистам, осуществляющим контроль инфекции. В большинстве случаев ресурсов для постоянного мониторинга всех хирургических пациентов недостаточно. Кроме того, при некоторых операциях низкого риска наблюдение вообще не представляется необходимым.

Таким образом, больницы должны осуществлять прицельное эпидемиологическое наблюдение только за операциями высокого риска [416].

Эпидемиологическое наблюдение за ИОХВ у госпитализированных пациентов

Два метода (по отдельности или совместно) использовались для выявления пациентов с ИОХВ.

Первый заключается в непосредственном наблюдении за состоянием операционной раны хирургом, специально обученной

медицинской сестрой или специалистами в области инфекционного контроля [16, 97, 399, 402, 409, 417–420]. В т о р о й метод – предусматривает косвенное выявление ИОХВ специалистами по инфекционному контролю на основе анализа результатов лаборатории, историй болезни и обзоров с медицинскими работниками, курирующими пациента [15, 84, 399, 404, 409, 418, 421–427].

Анализ литературы показывает, что непосредственное наблюдение за состоянием операционной раны является наиболее точным методом выявления ИОХВ, хотя данных о чувствительности этого метода недостаточно [16, 399, 402, 417, 418]. Большинство данных об ИОХВ получено путем применения косвенных методов выявления [125, 126, 422, 425, 426, 428–430], только в отдельных работах применялись прямые методы [97, 409], а в некоторых исследованиях – оба метода [84, 409, 424, 427, 431].

В одном исследовании, определявшем чувствительность и специфичность непрямых методов выявления ИОХВ, эти показатели составили 83,8% (95% ДИ = 75,7–91,9%) и 99,8% (95% ДИ = 99–100%) соответственно [409]. Результаты другого исследования показали, что анализ историй болезни, отобранных на основе информации, взятой из компьютерной базы данных о назначении антибиотиков пациенткам после кесарева сечения, позволил выявлять эндометриты с чувствительностью 89% [432].

Непрямое выявление ИОХВ проводится специалистами по инфекционному контролю в ходе регулярного эпидемиологического наблюдения и включает сбор и анализ демографических, инфекционных, хирургических и лабораторных данных о пациентах, перенесших операции, представ-

ляющие интерес [433]. Эта информация может быть получена из историй болезни и другой медицинской документации (результаты микробиологических, гистопатологических и лабораторных исследований, данные аптеки, рентгенограммы, записи в операционном журнале и т. д.).

Дополнительными источниками сведений о пациентах, которые повторно госпитализируются или обращаются за медицинской помощью после операции, служат журналы регистрации поступления пациентов, документация приемного отделения и журналы амбулаторного приема. Поскольку отмечается тенденция к сокращению продолжительности госпитального лечения, для получения точных показателей ИОХВ крайне важно продолжение эпидемиологического наблюдения после выписки.

Для получения достоверных данных об ИОХВ следует собирать информацию о всех пациентах, перенесших определенную операцию (то есть о популяции риска). В системе NNIS регистрируются следующие данные о всех хирургических пациентах, находящихся под наблюдением:

- дата операции;
- категория операции по классификации NNIS [434];
- идентификационные данные хирурга и пациента;
- возраст и пол пациента;
- продолжительность операции;
- класс раны;
- использование общей анестезии;
- оценка по ASA;
- срочность операции;
- наличие травмы;
- множественные операции;
- эндоскопические вмешательства;
- выписные данные [433].

Не все эти сведения могут быть необходимы для каждого

типа операции, однако следует обязательно собирать данные о факторах, предсказывающих повышение риска развития ИОХВ. За исключением выписного эпикриза, все эти сведения содержатся в операционном журнале или в электронной базе данных программы эпидемиологического наблюдения. Использование электронной базы данных исключает необходимость ручного поиска сведений и уменьшает количество ошибок при вводе данных [433].

Эпидемиологическое наблюдение за ИОХВ после выписки

Установлено, что от 12 до 84% случаев ИОХВ выявляются после выписки пациента из стационара [98, 377, 402, 428, 435–454]. По меньшей мере в 2 исследованиях было показано, что большинство ИОХВ проявляется в течение 21 дня после операции [446, 447]. Учитывая, что продолжительность госпитального лечения в послеоперационный период сокращается, многие ИОХВ, проявившиеся в течение нескольких недель после выписки и не требующие пребывания в стационаре, где была выполнена операция, могут оставаться невыявленными.

По неопубликованным данным CDC/NNIS (1998), проведение мониторинга ИОХВ исключительно у госпитализированных пациентов может привести к недооценке частоты ИОХВ для некоторых операций (например, аортокоронарного шунтирования). При сравнении показателей ИОХВ всегда следует учитывать, включены ли в анализируемые данные случаи, выявленные после выписки. Причем для обеспечения достоверности результатов сравнения показателей за разные периоды методы эпидемиологического наблюдения по-

сле выписки должны быть одинаковыми.

Методы эпидемиологического наблюдения после выписки включают:

1) непосредственный осмотр ран пациентов при обращении их в поликлинику или посещении офиса врача [150, 399, 402, 404, 430, 436, 440, 441, 447, 452, 455];

2) просмотр амбулаторных карт [404, 430, 439];

3) опросы пациентов по почте или по телефону [435, 437, 438, 441, 442, 444, 445, 448, 449, 455–457];

4) опросы хирургов по почте или по телефону [98, 428, 430, 437–439, 443, 444, 446, 448, 450, 451, 455].

Перечисленные методы использовались с разным успехом для различных операций и в различных учреждениях. В одном исследовании показано, что пациенты испытывают трудности при оценке своих ран на наличие инфекции (специфичность – 52%, прогностическая значимость положительного результата – 26%) [458]. Это обстоятельство заставляет считать, что данные, полученные путем опроса пациентов, неточно отражают реальные показатели ИОХВ.

Недавно Sands и соавт. провели анализ *трех* компьютерных баз данных: амбулаторных записей о диагностике, обследовании и лечении, данных аптеки о назначении антимикробных препаратов и административных запи-

сей о повторных госпитализациях и обращениях в приемное отделение, чтобы определить поиск, в какой из них лучше всего позволяет выявлять ИОХВ [446].

Показано, что все эти подходы не слишком эффективны, при этом анализ записей аптеки о назначении пациенту антимикробных средств, обычно используемых для лечения инфекций мягких тканей, имел лучшую чувствительность (50%) и прогностическую значимость положительного результата (19%).

С развитием интегрированных информационных систем в здравоохранении отслеживание хирургических пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи может стать более удобным и эффективным. В настоящее время не существует единства взглядов в вопросе, какой из методов эпидемиологического наблюдения после выписки наиболее чувствителен, специфичен и практичен, однако выбранный метод должен отражать уникальную структуру операционной активности в данной больнице, обеспеченность персоналом и потребность в данных.

Эпидемиологическое наблюдение за ИОХВ в амбулаторных условиях

В различных исследованиях для выявления ИОХВ после амбулаторных операций были использованы как прямой, так и ко-

свенные методы. В 8-летнем исследовании исходов операций по поводу грыжи и варикозного расширения вен для выявления ИОХВ практиковались посещение на дому медицинскими сестрами, а также опрос, проводившийся хирургом во время планового визита пациента в поликлинику через 2 нед после операции [459]. Хотя охват пациентов составил почти 100%, этот метод непрактичен для широкого внедрения в практику.

Высокая частота получения ответов наблюдалась при рассылке по почте специальных анкет для хирургов (72 ± 9%) [443, 444, 446, 455, 459–461]. Частота получения ответов при телефонном опросе пациентов варьировала больше – 38 [444], 81 [457] и 85% [455], а частота получения ответов на анкеты, отправленные пациентам по почте, оказалась весьма низкой – 15 [455] и 33% [446].

В настоящее время нельзя рекомендовать какой-то один способ выявления ИОХВ. Выбор методов и операций для проведения эпидемиологического мониторинга в амбулаторных условиях определяется доступными ресурсами и потребностью в определенных данных. Независимо от выбранного метода при выявлении ИОХВ в амбулаторных условиях рекомендуется использовать определения, разработанные NNIS CDC (табл. 1, 2) без модификации.

Часть II. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ В ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Обоснование и ранжирование

«Руководство по профилактике инфекций в области хирургического вмешательства» (1999) содержит рекомендации по сни-

жению риска возникновения ИОХВ. Каждая рекомендация отнесена к определенной категории на основании имеющихся научных данных, теоретического обоснования и применимости.

Рекомендации *категории I*,

включая категории *IA* и *IB*, признаны экспертами эффективными в области хирургии, инфекционных болезней и инфекционного контроля и отличаются только весомостью поддерживающих их научных доказательств.

Рекомендации *категории IA* настойчиво рекомендуются для внедрения в практику и поддержаны хорошо организованными экспериментальными, клиническими или эпидемиологическими исследованиями.

Рекомендации *категории IB* также настойчиво рекомендуются для внедрения в практику, поддержаны определенными экспериментальными, клиническими или эпидемиологическими исследованиями и имеют веское теоретическое обоснование.

В поддержку рекомендаций *категории II* имеется меньше научных данных, чем рекомендаций категории I. Они основаны на предположительных данных клинических или эпидемиологических исследований или имеют теоретическое обоснование. Эти рекомендации предлагаются для внедрения в практику и могут быть пригодны для решения специфических проблем нозокомиальных инфекций или для специфических популяций больных.

Категория «*Рекомендации отсутствуют; нерешенный вопрос*» включает мероприятия, для которых отсутствуют достаточные доказательства эффективности или по поводу которых не достигнут консенсус. В этом случае врачи должны сами решить, какие мероприятия проводить в их лечебном учреждении.

Рекомендации, основанные на федеральном законодательстве, обозначены ****.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Предоперационный период

Подготовка пациента

1. Всегда, когда это возможно, перед проведением плановых операций следует выявлять и ле-

чить все инфекции иной, чем область хирургического вмешательства, локализации и откладывать плановые операции у пациентов с отдаленными очагами инфекции до их купирования. *Категория IA.*

2. Не следует удалять волосы перед операцией, если только они не препятствуют проведению операции. *Категория IA.*

3. Если удаление волос все же необходимо, это следует делать непосредственно перед операцией, предпочтительно электрическими машинками для стрижки волос. *Категория IA.*

4. Следует адекватно контролировать уровень глюкозы в сыворотке крови у всех пациентов с диабетом, особенно избегая гипергликемии в периоперационный период. *Категория IB.*

5. Необходимо поощрять отказ пациентов от курения табака. Следует проинструктировать пациента о необходимости воздержания от курения сигарет, сигар, трубок или любых других форм употребления табака (например, жевание/нюхание) в течение по меньшей мере 30 дней перед плановой операцией. *Категория IB.*

6. Не следует отказываться от переливания необходимых препаратов крови хирургическим больным. *Категория IB.*

7. Необходимо требовать от пациентов принять душ или ванну с антисептиком по крайней мере накануне дня операции. *Категория IB.*

8. Перед обработкой антисептиком кожи операционного поля следует тщательно вымыть и очистить ее и прилегающие области для устранения явных загрязнений. *Категория IB.*

9. Для подготовки кожи операционного поля следует использовать соответствующие антисептики (табл. 6). *Категория IB.*

10. Антисептик при обработке кожи перед операцией следует

наносить концентрическими кругами от центра к периферии. Подготовленная область должна быть достаточно велика, чтобы в случае необходимости продолжить разрез или сделать новые разрезы для установки дренажей. *Категория II.*

11. Следует стремиться, чтобы срок пребывания пациента в стационаре перед операцией был минимальным, насколько это возможно с учетом необходимости адекватной подготовки пациента к операции. *Категория II.*

12. Рекомендации о необходимости снижения дозы или отмены системного назначения стероидов (когда это возможно по медицинским показаниям) перед плановыми операциями отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

13. Рекомендации по поводу проведения питательной поддержки хирургических больных в качестве меры профилактики ИОХВ отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

14. Рекомендации по поводу применения мупироцина для обработки наружных носовых ходов как меры профилактики ИОХВ отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

15. Рекомендации по поводу улучшения оксигенации раневого пространства как меры профилактики ИОХВ отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

Антисептика кистей/предплечий членов операционной бригады

1. Следует коротко стричь ногти и не использовать искусственные ногти. *Категория IB.*

2. Обработка рук хирурга должна проводиться не менее 2–5 мин с использованием соответствующего антисептика (табл. 6). Обрабатывать кисти и предплечья следует в направлении вверх к локтям. *Категория IB.*

3. После выполнения хирургической антисептики рук их следу-

ет держать сверху и на расстоянии от тела (локти согнуты), чтобы вода стекала от кончиков пальцев к локтям. Руки высушить стерильным полотенцем, затем надеть стерильный халат и стерильные перчатки. *Категория IB.*

4. Перед первой обработкой рук в течение дня следует очистить подногтевые пространства. *Категория II.*

5. Не рекомендуется ношение украшений на руках. *Категория II.*

6. Рекомендации по поводу использования лака для ногтей отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

Обращение с инфицированным или «колонизированным» персоналом

1. Следует обучать хирургический персонал и поощрять своевременное сообщение о признаках и симптомах заразных инфекционных болезней руководству и представителям службы профессионального здоровья. *Категория IB.*

2. Необходимо разрабатывать четкие правила, касающиеся выполнения обязанностей по уходу за пациентами в случае возникновения у персонала заразных инфекционных болезней. Эти правила должны определять обязанность персонала воспользоваться услугами службы охраны здоровья и сообщать о своем заболевании; ограничение/отстранение от работы; допуск к работе после заболевания, подразумевающего ограничение/отстранение от работы. В этих правилах должны также быть указаны лица, имеющие право отстранять персонал от работы. *Категория IB.*

3. Следует обследовать и отстранять от работы хирургический персонал, имеющий поражения кожи с отделяемым, до тех пор пока в результате микробиологического исследования не исклю-

чено их инфекционное происхождение или пока сотрудник не получил адекватное лечение и инфекция не купирована. *Категория IB.*

4. Не следует отстранять от работы хирургический персонал, колонизированный такими микроорганизмами, как *S. aureus* (нос, руки или другие биотопы) или стрептококки группы А, если только не установлена их эпидемиологическая связь с распространением микроорганизма в медицинском учреждении. *Категория IB.*

Антимикробная профилактика

1. АМП следует назначать только по показаниям и выбирать препарат для ее проведения, основываясь на его активности против наиболее распространенных возбудителей ИОХВ при конкретных операциях (табл. 4) и на опубликованных рекомендациях [266, 268, 269, 282–284]. *Категория IA.*

2. Начальную дозу препарата для АМП следует вводить внутривенно, выбирая время, чтобы к моменту разреза в сыворотке крови и тканях установилась его бактерицидная концентрация. Терапевтические концентрации препарата следует поддерживать в сыворотке и тканях в течение всей операции и в течение нескольких часов после закрытия раны в операционной. *Категория IA.*

3. Перед плановыми колоректальными операциями, в дополнение к пункту 2, необходимо провести механическую подготовку толстой кишки путем применения клизм и очистительных средств. Следует также назначить перорально неабсорбирующийся антимикробный препарат небольшими дозами накануне операции. *Категория IA.*

4. При операциях кесарева сечения высокого риска анти-

микробный препарат назначается немедленно после пережатия пуповины. *Категория IA.*

5. Не следует в рутинном порядке назначать для антимикробной профилактики ванкомицин. *Категория IB.*

Интраоперационный период

Вентиляция

1. В операционной следует поддерживать положительное по отношению к коридорам и смежным помещениям давление воздуха. *Категория IB.*

2. Вентиляция должна обеспечивать не менее 15 воздухообменов в час, из которых не менее 3 замен на свежий воздух. *Категория IB.*

3. Следует фильтровать весь воздух как рециркулированный, так и свежий через соответствующие фильтры [299]. *Категория IB.*

4. Приток воздуха должен осуществляться на уровне потолка, вытяжка – на уровне пола. *Категория IB.*

5. Не следует использовать ультрафиолетовое облучение в операционной с целью предупреждения возникновения ИОХВ. *Категория IB.*

6. Необходимо держать двери в операционную закрытыми, за исключением тех случаев, когда необходимо обеспечить перемещение оборудования, персонала и пациента. *Категория IB.*

7. Следует принимать во внимание потенциальную необходимость проведения ортопедических операций по имплантации в операционных, снабжающихся ультрачистым воздухом. *Категория II.*

8. Следует ограничивать количество персонала в операционных только лицами, необходимыми для выполнения операции. *Категория II.*

Очистка и дезинфекция поверхностей

1. Если во время операции происходит видимое загрязнение или контаминация кровью и другими жидкостями организма поверхностей или оборудования, то перед следующей операцией следует очистить контаминированные объекты с использованием разрешенных для применения дезинфектантов. *Категория IB*****.

2. Не следует проводить специальную уборку или закрытие операционных после контаминированных или грязных операций. *Категория IB*.

3. Не следует применять липкие коврики у входа в операционный блок или операционные залы в качестве меры инфекционного контроля. *Категория IB*.

4. После последней в течение дня или ночи операции следует проводить уборку полов операционной с помощью моющих пылесосов с использованием разрешенных для применения бытовых дезинфектантов. *Категория II*.

5. Отсутствуют рекомендации о необходимости дезинфекции поверхностей или оборудования, используемого в операционной, между операциями в отсутствие видимого загрязнения. *Нерешенный вопрос*.

Микробиологические исследования внешней среды

1. Не рекомендуется проводить рутинные микробиологические исследования объектов окружающей среды операционной. Санитарно-микробиологические исследования поверхностей или воздуха следует прово-

дить только в ходе эпидемиологического расследования. *Категория IB*.

Стерилизация хирургических инструментов

1. Весь хирургический инструментарий следует стерилизовать в соответствии с опубликованными руководствами [212, 299, 314, 321]. *Категория IB*.

2. Экспресс-стерилизацию следует проводить только тех предметов, которые должны быть использованы незамедлительно (например, повторная обработка нечаянно оброненного инструмента). Не следует применять экспресс-стерилизацию из соображений удобства как альтернативу приобретению дополнительных наборов инструментов или для экономии времени. *Категория IB*.

Облачение хирургов и покрытие операционного поля

1. Следует надевать маску, полностью закрывающую нос и рот, при входе в операционную, если операция должна вскоре начаться или уже идет, или если раскрыты стерильные инструменты. Маску следует носить в течение всей операции. *Категория IB*****.

2. При входе в операционную следует надевать шапочку или колпак, полностью закрывающий волосы. *Категория IB*****.

3. Не рекомендуется надевать бахилы в качестве меры профилактики ИОХВ. *Категория IB*****.

4. Члены хирургической бригады после обработки рук должны надевать стерильные перчатки. Перчатки надеваются после одевания стерильного халата. *Категория IB*****.

5. Необходимо использовать хирургические халаты и покрытие операционного поля, изготовленные из влагонепроницаемых материалов. *Категория IB*.

6. Необходимо сменить хирургический костюм, если он имеет видимые загрязнения, контаминирован кровью или другими потенциально заразными материалами. *Категория IB*****.

7. Отсутствуют рекомендации по поводу места и способа стирки хирургических костюмов, разрешения ношения их только в оперблоке или возможности одевания халата поверх операционного костюма за пределами оперблока. *Нерешенный вопрос*.

Асептика и хирургическая техника

1. При установке внутрисосудистых устройств (например, центрального венозного катетера), катетеров для спинальной или эпидуральной анестезии или при подготовке или введении лекарственных средств внутривенно следует соблюдать правила асептики. *Категория IA*.

2. Сборка стерильного оборудования и приготовление стерильных растворов проводятся непосредственно перед их использованием. *Категория II*.

3. Необходимо бережно обращаться с тканями, поддерживать эффективный гемостаз, удалять нежизнеспособные ткани и инородные тела и устранять мертвое пространство в месте хирургического вмешательства. *Категория IB*.

4. Рекомендуется использовать первичные отсроченные швы или оставлять рану открытой для заживления вторичным натяжением, если хирург считает рану массивно контаминированной (например, классы раны III и IV). *Категория IB*.

5. Если необходимо дренирование раны, то следует использовать закрытые дренажные системы. Дренажи следует устанавливать через отдельный разрез за пределами основного разреза.

**** Федеральное законодательство: Администрация по безопасности труда и охране профессионального здоровья (OSHA).

Дренаж необходимо удалять как можно быстрее. *Категория IB.*

Уход за послеоперационной раной

1. Рану, закрытую первичным натяжением, следует защищать стерильной повязкой в течение 24–48 ч после операции. *Категория IB.*

2. Необходимо мыть руки перед сменой повязки и после ее смены и перед любым контактом с местом операционного вмешательства. *Категория IB.*

3. При необходимости смены повязки следует соблюдать правила асептики. *Категория II.*

4. Следует обучать пациентов и членов их семей правилам ухода за раной, выявлению симптомов ИОХВ и необходимости сообщать о появлении таких симптомов. *Категория II.*

5. Рекомендации о необходимости наложения повязки на рану, закрытую первичным натяжением, по истечении 48 ч после операции, а также по срокам, в которые разрешается принятие душа или ванны с неприкрытой раной, отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

Эпидемиологическое наблюдение

1. Для выявления ИОХВ у госпитализированных и амбула-

торных хирургических больных следует использовать определения ИОХВ, разработанные CDC (табл. 1) без модификации. *Категория IB.*

2. Для выявления ИОХВ у госпитализированных больных (включая повторные поступления) следует применять прямое проспективное наблюдение, косвенное проспективное выявление или комбинацию прямых и косвенных методов в течение всего периода госпитального лечения пациента. *Категория IB.*

3. При проведении эпидемиологического наблюдения для выявления ИОХВ после определенных типов операций после выписки следует использовать методы, соответствующие имеющимся ресурсам и потребности в данных. *Категория II.*

4. Для выявления ИОХВ у амбулаторных больных, следует использовать методы, соответствующие имеющимся ресурсам и потребности в данных. *Категория IB.*

5. Класс хирургической раны должен присваиваться по завершении операции членом операционной бригады. *Категория II.*

6. Для каждого пациента, подвергающегося операции, выбранной для эпидемиологического наблюдения, следует регистрировать те факторы, которые связа-

ны с повышением риска возникновения ИОХВ (например, класс хирургической раны, оценка по ASA и продолжительность операции). *Категория IB.*

7. Следует с определенной периодичностью рассчитывать специфические для данной операции показатели частоты ИОХВ, стратифицированные по различным факторам риска ИОХВ (например, по индексу риска NNIS). *Категория IB.*

8. Членов хирургических бригад следует соответствующим образом информировать о стратифицированных показателях частоты ИОХВ. Оптимальная частота и форма представления этой информации должны определяться величиной этих показателей и задачами местных инициатив по непрерывному улучшению качества медицинской помощи. *Категория IB.*

9. Рекомендации о целесообразности сообщения данных о конкретных хирургах, обозначенных специальными кодами, комитету по инфекционному контролю отсутствуют. *Нерешенный вопрос.*

Список литературы представлен на сайте www.m-vesti.ru

Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте www.m-vesti.ru)

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес cmac@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- 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;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований 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.

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.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». 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 согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

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 не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin D.M., Clayton D., Black R.J., 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.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

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; 231 (Suppl 2):89-97.

7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus.

Ann Clin Biochem 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 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 nephropathy (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

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

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. MED-INFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: АНСРР282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. Диссертация

Kaplan S.J. Posthospital 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. Apraxia; 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 on line] 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 и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

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).