

ISSN 1684-4386

Клиническая
Микробиология и
Антимикробная
Химиотерапия

2004, Том 6, № 1

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»
www.m-vesti.ru

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

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
на 2-е полугодие 2004 г. агентства
«Распечать»:

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

По объединенному каталогу «Пресса
России» на 2-е полугодие 2004 г.
агентства «АПР»:

38290 – для индивид. подписчиков;
38041 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

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

Адрес электронной почты:

cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:

www.antibiotic.ru/cmasc

Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК
Минобразования России, в которых
должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

От редакции

Изменения в таксономии и номенклатуре бактерий4

Болезни и возбудители

И.В. Смирнов – Возбудитель иерсиниоза
и близкие к нему микроорганизмы10

Антимикробные препараты

М. Джекобс – Новые подходы к оптимизации антимикробной
терапии инфекций дыхательных путей с использованием
фармакокинетических/ фармакодинамических параметров22

Л.С. Страчунский, А.Е. Мягков – Постоянная инфузия β -лактамов
как альтернатива традиционным методам введения32

Коротко о новом

С.В. Сехин – Новые аспекты применения валацикловира
при герпесвирусных инфекциях51

Антибиотикорезистентность

Е.В. Шипицына, А.М. Савичева, Т.А. Хуснутдинова, К.В. Шалепо,
О.Ю. Мисюрин, В.М. Говорун, М. Домейка – Устойчивость
Chlamydia trachomatis к антибиотикам *in vitro*: методологические
аспекты и клиническое значение54

Методические рекомендации

Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова – Современные подходы
к гигиене рук медицинского персонала65

К.-Ф. Бодман, Дж. Лоренц, Т.Т. Бауэр, С. Эвиг,
М. Траутман, Ф. Фогель – Нозокомиальная пневмония:
профилактика, диагностика, лечение92

Информация

Краткие правила для авторов
(Полная версия правил находится на сайте www.m-vesti.ru)103

ООО «Издательский дом «М-Вести»
Москва

Главный редактор:

А.И. Синопальников Москва

Зам главного редактора:

А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:

А.В. Беденков Смоленск

Редакционная коллегия:

Г.Е. Афиногенов С.-Петербург
 А.А. Визель Казань
 А.А. Воробьев Москва
 Н.А. Ефименко Москва
 М.Н. Зубков Москва
 Л.К. Катосова Москва
 Н.Н. Климко С.-Петербург
 Р.С. Козлов Смоленск
 Ю.В. Лобзин С.-Петербург
 В.В. Малеев Москва
 В.А. Насонова Москва
 Э.А. Ортенберг Тюмень
 В.И. Петров Волгоград
 В.В. Покровский Москва
 М.Н. Преображенская Москва
 В.А. Руднов Екатеринбург
 А.Г. Савичева Москва
 С.В. Сидоренко Москва
 Л.С. Страчунский Смоленск
 И.С. Тартаковский Москва
 А.А. Тотолян С.-Петербург
 Г.Я. Ценева С.-Петербург
 С.Б. Якушин Смоленск

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США
 Дж. Бартлетт Балтимор, США
 И. Березняков Харьков, Украина
 Х. Гарау Барселона, Испания
 Ж. Занель Манитоба, Канада
 Э. Каплан Миннеаполис, США
 Д. Корналия Верона, Италия
 С. Леви Бостон, США
 Д. Ливермор Лондон, Великобритания
 Т. Мацеи Флоренция, Италия
 Т. Мацумото Китакуши, Япония
 К. Набер Штраубинг, Германия
 К. Норд Гудинге, Швеция
 А. Родлоф Лейпциг, Германия
 Э. Рубинштейн Тель-Хашомер, Израиль

Редактор номера:

Кузнецова С.М. Москва

Editor-in-Chief:

A.I. Sinopalnikov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:

A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:

A.V. Bedenkov Smolensk

Editorial Board:

G.E. Afinogenov St.-Petersburg
 A.A. Vizel Kazan
 A.A. Vorobyov Moscow
 N.A. Efimenko Moscow
 M.N. Zubkov Moscow
 L.K. Katosova Moscow
 N.N. Klimko St.-Petersburg
 R.S. Kozlov Smolensk
 Ju.V. Lobzin St.-Petersburg
 V.V. Maleev Moscow
 V.A. Nasonova Moscow
 E.A. Ortenberg Tjumen
 V.I. Petrov Volgograd
 V.V. Pokrovskiy Moscow
 M.N. Preobrazhenskaya Moscow
 V.A. Rudnov Ekaterinburg
 A.G. Savicheva Moscow
 S.V. Sidorenko Moscow
 L.S. Stratchounski Smolensk
 I.S. Tartakovski Moscow
 A.A. Totoljan St.-Petersburg
 G.Ya. Tseneva St.-Petersburg
 S.B. Yakushin Smolensk

International Advisory Board:

P. Appelbaum Hershey, USA
 J. Bartlett Baltimore, USA
 I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine
 J. Garau Barcelona, Spain
 G. Zhanel Manitoba, Canada
 E. Kaplan Minneapolis, USA
 G. Cornaglia Verona, Italy
 S. Levy Boston, USA
 D. Livermore London, UK
 T. Mazzei Florence, Italy
 T. Matsumoto Kitakyushu, Japan
 K. Naber Straubing, Germany
 C. Nord Huddinge, Sweden
 A. Rodloff Leipzig, Germany
 E. Rubinstein Tel-Hashomer, Israel

Editor of Issue:

Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2004, Vol. 6, No 1

Journal of:
Interregional Association for Clinical
Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy
Institute of Antimicrobial
Chemotherapy

Publisher:
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
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:
www.antibiotic.ru/cmac

Peer reviewed

Opinions expressed do not necessarily
reflect the views of the Editorial Board

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

Editorial

Recent Changes in the Taxonomy and Nomenclature
of Bacteria4

Diseases and Pathogens

I.V. Smirnov – *Yersinia enterocolitica* and Related Microorganisms10

Antimicrobials

M. Jacobs – New Approaches to the Optimization
of Antimicrobial Therapy of Respiratory Tract Infections Using
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters22

L.S. Strachounski, A.E. Myagkov – Continuous Infusion of β -Lactam
Antibiotics as an Alternative to Conventional Methods
of Administration32

Concise Reviews

S.V. Sekhin – New Aspects of Valacyclovir Use
in Herpesvirus Infections51

Antimicrobial Resistance

E.V. Shipitsina, A.M. Savicheva, T.A. Khusnutdinova, K.V. Shalepo,
O.Y. Misyurina, V.M. Govorun, M. Domeika – *In vitro* Antimicrobial
Resistance of *Chlamydia trachomatis*:
Methodological Aspects and Clinical Significance54

Guideline

G.E. Afinogenov, A.G. Afinogenova – Current Approaches
to Hand Hygiene by Health-Care Workers65

K.-F. Bodmann, J. Lorenz, T.T. Bauer, S. Ewig,
M. Trautmann, F. Vogel – Nosocomial Pneumonia:
Prevention, Diagnosis, and Treatment92

Information

Instructions for Authors103

«Ltd Publishing House «M-Vesti»
Moscow

УДК 579.001.33

Изменения в таксономии и номенклатуре бактерий

Recent Changes in the Taxonomy and Nomenclature of Bacteria

Уважаемые читатели, в редакцию журнала неоднократно поступали вопросы по поводу номенклатуры бактерий.

Действительно, за последние два десятилетия таксономия и номенклатура бактерий претерпели ряд изменений. Однако клиницисты, причем не только в нашей стране, но и во всем мире, об этом информируются недостаточно.

В приведенных ниже таблицах представлены основные изменения в номенклатуре бактерий, которые могут быть выделены из клинического материала. Новые названия бактерий и соответствующие им прежние названия приведены в алфавитном порядке в табл. 1. Прежние названия и соответствующие им новые приведены также в алфавитном порядке в табл. 2.

Таблица 1. Новые названия микроорганизмов, выделяемых из клинического материала

Новое название	Прежнее название
<i>Abiotrophia defectiva</i>	<i>Streptococcus defectivus</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> subsp. <i>denitrificans</i>	<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Acidovorax facilis</i>	<i>Pseudomonas facilis</i>
<i>Aminobacter aminovorans</i>	<i>Pseudomonas aminovorans</i>
<i>Anaerococcus prevotii</i>	<i>Peptococcus prevotii</i>
<i>Anaerococcus prevotii</i>	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>
<i>Anaerococcus vaginalis</i>	<i>Peptostreptococcus vaginalis</i>
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Ehrlichia equi</i>
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Ehrlichia phagocytophila</i>
<i>Arcanobacterium bernardiae</i>	<i>Actinomyces bernardiae</i>
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	<i>Actinomyces pyogenes</i>
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	<i>Corynebacterium pyogenes</i>
<i>Arcobacter butzleri</i>	<i>Campylobacter butzleri</i>
<i>Arcobacter nitrofigilis</i>	<i>Campylobacter nitrofigilis</i>
<i>Bartonella elizabethae</i>	<i>Rochalimaea elizabethae</i>
<i>Bartonella henselae</i>	<i>Rochalimaea henselae</i>
<i>Bartonella peromysci</i>	<i>Grahamella peromysci</i>
<i>Bartonella quintana</i>	<i>Rochalimaea quintana</i>
<i>Bartonella talpae</i>	<i>Grahamella talpae</i>
<i>Bartonella vinsonii</i>	<i>Rochalimaea vinsonii</i>
<i>Brachyspira innocens</i>	<i>Treponema innocens</i>
<i>Brevundimonas diminuta</i>	<i>Pseudomonas diminuta</i>
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	<i>Pseudomonas vesicularis</i>
<i>Brucella melitensis</i>	<i>Brucella ovis</i>
<i>Brucella melitensis</i>	<i>Brucella abortus</i>
<i>Brucella melitensis</i>	<i>Brucella canis</i>
<i>Brucella melitensis</i>	<i>Brucella suis</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Pseudomonas cepacia</i>
<i>Burkholderia gladioli</i>	<i>Burkholderia cocovenenans</i>
<i>Burkholderia gladioli</i>	<i>Pseudomonas gladioli</i>
<i>Burkholderia mallei</i>	<i>Pseudomonas mallei</i>
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Citrobacter diversus</i>
<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter hyoilei</i>
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Bacteroides gracilis</i>

<i>Capnocytophaga ochracea</i>	<i>Bacteroides ochraceus</i>
<i>Cellulosimicrobium cellulans</i>	<i>Cellulomonas cartae</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Collinsella aerofaciens</i>	<i>Eubacterium aerofaciens</i>
<i>Comamonas testosterone</i>	<i>Pseudomonas testosterone</i>
<i>Delftia acidovorans</i>	<i>Comamonas acidovorans</i>
<i>Delftia acidovorans</i>	<i>Pseudomonas acidovorans</i>
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	<i>Micrococcus nishinomiyaensis</i>
<i>Eggerthella lenta</i>	<i>Eubacterium lentum</i>
<i>Empedobacter brevis</i>	<i>Flavobacterium breve</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Klebsiella mobilis</i>
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	<i>Enterobacter taylora</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Streptococcus casseliflavus</i>
<i>Enterococcus durans</i>	<i>Streptococcus durans</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Streptococcus faecium</i>
<i>Enterococcus gallinarum</i>	<i>Streptococcus gallinarum</i>
<i>Eubacterium sulci</i>	<i>Fusobacterium sulci</i>
<i>Exiguobacterium acetylicum</i>	<i>Brevibacterium acetylicum</i>
<i>Filifactor alocis</i>	<i>Fusobacterium alocis</i>
<i>Fingoldia magna</i>	<i>Peptococcus magnus</i>
<i>Fingoldia magna</i>	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Fluoribacter bozemanae</i>	<i>Legionella bozemanae</i>
<i>Fluoribacter dumoffii</i>	<i>Legionella dumoffii</i>
<i>Fluoribacter gormanii</i>	<i>Legionella gormanii</i>
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Streptococcus morbillorum</i>
<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	<i>Bacillus stearothermophilus</i>
<i>Gorgonia aichiensis</i>	<i>Rhodococcus aichiensis</i>
<i>Granulicatella adiacens</i>	<i>Abiotrophia adiacens</i>
<i>Granulicatella adiacens</i>	<i>Streptococcus adjacens</i>
<i>Granulicatella elegans</i>	<i>Abiotrophia elegans</i>
<i>Haemophilus actinomycetemcomitans</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Helicobacter cinaedi</i>	<i>Campylobacter cinaedi</i>
<i>Helicobacter fennelliae</i>	<i>Campylobacter fennelliae</i>
<i>Helicobacter mustelae</i>	<i>Campylobacter pylori</i> subsp. <i>mustelae</i>
<i>Helicobacter mustelae</i>	<i>Campylobacter mustelae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Campylobacter pylori</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	<i>Klebsiella ozaenae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>rhinoscleromatis</i>	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>
<i>Kocuria kristinae</i>	<i>Micrococcus kristinae</i>
<i>Kocuria rosea</i>	<i>Micrococcus roseus</i>
<i>Kytococcus sedentarius</i>	<i>Micrococcus sedentarius</i>
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	<i>Streptococcus cremoris</i>
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	<i>Streptococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>Streptococcus lactis</i>
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	<i>Escherichia adecarboxylata</i>
<i>Listeria grayi</i>	<i>Listeria murrayi</i>
<i>Macrococcus caseolyticus</i>	<i>Staphylococcus caseolyticus</i>
<i>Megamonas hypermegale</i>	<i>Bacteroides hypermegas</i>
<i>Micromonas micron</i>	<i>Peptostreptococcus micron</i>
<i>Mogibacterium timidum</i>	<i>Eubacterium timidum</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>
<i>Moraxella caviae</i>	<i>Neisseria caviae</i>
<i>Moraxella cunicoli</i>	<i>Neisseria cunicoli</i>
<i>Moraxella ovis</i>	<i>Neisseria ovis</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i> subsp. <i>abscessus</i>
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>
<i>Mycobacterium bovis</i> subsp. <i>caprae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> subsp. <i>caprae</i>
<i>Mycoplasma haemocanis</i>	<i>Haemobartonella canis</i>
<i>Mycoplasma haemofelis</i>	<i>Haemobartonella felis</i>
<i>Mycoplasma haemomuris</i>	<i>Haemobartonella muris</i>
<i>Myroides odoratus</i>	<i>Flavobacterium odoratum</i>

<i>Neorickettsia risticii</i>	<i>Ehrlichia risticii</i>
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	<i>Ehrlichia sennetsu</i>
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	<i>Rickettsia sennetsu</i>
<i>Nesterenkonia halobia</i>	<i>Micrococcus halobius</i>
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>
<i>Paenibacillus alvei</i>	<i>Bacillus alvei</i>
<i>Paenibacillus polymyxa</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>
<i>Pantoea agglomerans</i>	<i>Enterobacter agglomerans</i>
<i>Pantoea agglomerans</i>	<i>Erwinia herbicola</i>
<i>Pantoea agglomerans</i>	<i>Erwinia milletiae</i>
<i>Pantoea ananatis</i>	<i>Erwinia ananatis</i>
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	<i>Bacteroides endodontalis</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Bacteroides gingivalis</i>
<i>Porphyromonas levii</i>	<i>Bacteroides levii</i>
<i>Porphyromonas macacae</i>	<i>Bacteroides macacae</i>
<i>Porphyromonas macacae</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i> subsp. <i>macacae</i>
<i>Porphyromonas salivosa</i>	<i>Bacteroides salivosus</i>
<i>Prevotella bivia</i>	<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Prevotella buccae</i>	<i>Bacteroides buccae</i>
<i>Prevotella buccae</i>	<i>Bacteroides capillus</i>
<i>Prevotella buccalis</i>	<i>Bacteroides buccalis</i>
<i>Prevotella corporis</i>	<i>Bacteroides corporis</i>
<i>Prevotella denticola</i>	<i>Bacteroides denticola</i>
<i>Prevotella disiens</i>	<i>Bacteroides disiens</i>
<i>Prevotella heparinolytica</i>	<i>Bacteroides heparinolyticus</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Bacteroides intermedius</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i> subsp. <i>intermedius</i>
<i>Prevotella loescheii</i>	<i>Bacteroides loescheii</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i> subsp. <i>melaninogenicus</i>
<i>Prevotella oralis</i>	<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Prevotella oris</i>	<i>Bacteroides oris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Proteus rettgeri</i>
<i>Pseudomonas luteola</i>	<i>Chryseomonas polytricha</i>
<i>Psychrobacter phenylpyruvicus</i>	<i>Moraxella phenylpyruvica</i>
<i>Ralstonia pickettii</i>	<i>Burkholderia pickettii</i>
<i>Ralstonia pickettii</i>	<i>Pseudomonas pickettii</i>
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	<i>Klebsiella ornithinolytica</i>
<i>Raoultella terrigena</i>	<i>Klebsiella terrigena</i>
<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Corynebacterium equi</i>
<i>Rothia mucilaginosa</i>	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>
<i>Salmonella bongori</i>	<i>Salmonella choleraesuis</i> subsp. <i>bongori</i>
<i>Salmonella choleraesuis</i> subsp. <i>arizonae</i>	<i>Salmonella arizonae</i>
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Pseudomonas paucimobilis</i>
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	<i>Staphylococcus hyicus</i> subsp. <i>chromogenes</i>
<i>Staphylococcus lentus</i>	<i>Staphylococcus sciuri</i> subsp. <i>lentus</i>
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	<i>Peptococcus saccharolyticus</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Pseudomonas maltophilia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Xanthomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	<i>Streptococcus intestinalis</i>
<i>Tatlockia maceachernii</i>	<i>Legionella maceachernii</i>
<i>Tatlockia micdadei</i>	<i>Legionella micdadei</i>
<i>Tatlockia micdadei</i>	<i>Legionella pittsburghensis</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Veillonella alcalescens</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Veillonella alcalescens</i> subsp. <i>alcalescens</i>
<i>Veillonella atypica</i>	<i>Veillonella parvula</i> subsp. <i>atypica</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Vibrio albensis</i>

Таблица 2. Микроорганизмы, получившие новое название

Прежнее название	Новое название
<i>Abiotrophia adiacens</i>	<i>Granulicatella adiacens</i>
<i>Abiotrophia elegans</i>	<i>Granulicatella elegans</i>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Haemophilus actinomycetemcomitans</i>
<i>Actinomyces bernardiae</i>	<i>Arcanobacterium bernardiae</i>
<i>Actinomyces pyogenes</i>	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> subsp. <i>denitrificans</i>
<i>Bacillus alvei</i>	<i>Paenibacillus alvei</i>
<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Paenibacillus polymyxa</i>
<i>Bacillus stearothermophilus</i>	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Bacteroides bivius</i>	<i>Prevotella bivia</i>
<i>Bacteroides buccae</i>	<i>Prevotella buccae</i>
<i>Bacteroides buccalis</i>	<i>Prevotella buccalis</i>
<i>Bacteroides capillus</i>	<i>Prevotella buccae</i>
<i>Bacteroides corporis</i>	<i>Prevotella corporis</i>
<i>Bacteroides denticola</i>	<i>Prevotella denticola</i>
<i>Bacteroides disiens</i>	<i>Prevotella disiens</i>
<i>Bacteroides endodontalis</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>
<i>Bacteroides gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Bacteroides gracilis</i>	<i>Campylobacter gracilis</i>
<i>Bacteroides heparinolyticus</i>	<i>Prevotella heparinolytica</i>
<i>Bacteroides hypermegas</i>	<i>Megamonas hypermegale</i>
<i>Bacteroides intermedius</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Bacteroides levii</i>	<i>Porphyromonas levii</i>
<i>Bacteroides loescheii</i>	<i>Prevotella loescheii</i>
<i>Bacteroides macacae</i>	<i>Porphyromonas macacae</i>
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> subsp. <i>intermedius</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> subsp. <i>macacae</i>	<i>Porphyromonas macacae</i>
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> subsp. <i>melaninogenicus</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Bacteroides ochraceus</i>	<i>Capnocytophaga ochracea</i>
<i>Bacteroides oralis</i>	<i>Prevotella oralis</i>
<i>Bacteroides oris</i>	<i>Prevotella oris</i>
<i>Bacteroides salivosis</i>	<i>Porphyromonas salivosa</i>
<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Brevibacterium acetylicum</i>	<i>Exiguobacterium acetylicum</i>
<i>Brucella abortus</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Brucella canis</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Brucella ovis</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Brucella suis</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Burkholderia cocovenenans</i>	<i>Burkholderia gladioli</i>
<i>Burkholderia pickettii</i>	<i>Ralstonia pickettii</i>
<i>Campylobacter butzleri</i>	<i>Arcobacter butzleri</i>
<i>Campylobacter cinaedi</i>	<i>Helicobacter cinaedi</i>
<i>Campylobacter fennelliae</i>	<i>Helicobacter fennelliae</i>
<i>Campylobacter hyoilei</i>	<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter mustelae</i>	<i>Helicobacter mustelae</i>
<i>Campylobacter nitrofigilis</i>	<i>Arcobacter nitrofigilis</i>
<i>Campylobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter pylori</i> subsp. <i>mustelae</i>	<i>Helicobacter mustelae</i>
<i>Cellulomonas cartae</i>	<i>Cellulosimicrobium cellulans</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Chryseomonas polytricha</i>	<i>Pseudomonas luteola</i>
<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Comamonas acidovorans</i>	<i>Delftia acidovorans</i>
<i>Corynebacterium equi</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>
<i>Ehrlichia equi</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
<i>Ehrlichia phagocytophila</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
<i>Ehrlichia risticii</i>	<i>Neorickettsia risticii</i>
<i>Ehrlichia sennetsu</i>	<i>Neorickettsia sennetsu</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>
<i>Enterobacter taylorae</i>	<i>Enterobacter cancerogenus</i>

<i>Erwinia ananatis</i>	<i>Pantoea ananatis</i>
<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>
<i>Erwinia milletiae</i>	<i>Pantoea agglomerans</i>
<i>Escherichia adecarboxylata</i>	<i>Leclercia adecarboxylata</i>
<i>Eubacterium aerofaciens</i>	<i>Collinsella aerofaciens</i>
<i>Eubacterium lentum</i>	<i>Eggerthella lenta</i>
<i>Eubacterium timidum</i>	<i>Mogibacterium timidum</i>
<i>Flavobacterium breve</i>	<i>Empedobacter brevis</i>
<i>Flavobacterium odoratum</i>	<i>Myroides odoratus</i>
<i>Fusobacterium alocis</i>	<i>Filifactor alocis</i>
<i>Fusobacterium sulci</i>	<i>Eubacterium sulci</i>
<i>Grahamella peromysci</i>	<i>Bartonella peromysci</i>
<i>Grahamella talpae</i>	<i>Bartonella talpae</i>
<i>Haemobartonella canis</i>	<i>Mycoplasma haemocanis</i>
<i>Haemobartonella felis</i>	<i>Mycoplasma haemofelis</i>
<i>Haemobartonella muris</i>	<i>Mycoplasma haemomuris</i>
<i>Klebsiella mobilis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	<i>Raoultella ornithinolytica</i>
<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>rhinoscleromatis</i>
<i>Klebsiella terrigena</i>	<i>Raoultella terrigena</i>
<i>Legionella bozemanae</i>	<i>Fluoribacter bozemanae</i>
<i>Legionella dumoffii</i>	<i>Fluoribacter dumoffii</i>
<i>Legionella gormanii</i>	<i>Fluoribacter gormanii</i>
<i>Legionella maceachernii</i>	<i>Tatlockia maceachernii</i>
<i>Legionella micdadei</i>	<i>Tatlockia micdadei</i>
<i>Legionella pittsburghensis</i>	<i>Tatlockia micdadei</i>
<i>Listeria murrayi</i>	<i>Listeria grayi</i>
<i>Micrococcus halobius</i>	<i>Nesterenkonia halobia</i>
<i>Micrococcus kristinae</i>	<i>Kocuria kristinae</i>
<i>Micrococcus nishinomiyaensis</i>	<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>
<i>Micrococcus roseus</i>	<i>Kocuria rosea</i>
<i>Micrococcus sedentarius</i>	<i>Kytococcus sedentarius</i>
<i>Moraxella phenylpyruvica</i>	<i>Psychrobacter phenylpyruvica</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i> subsp. <i>abscessus</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> subsp. <i>caprae</i>	<i>Mycobacterium bovis</i> subsp. <i>caprae</i>
<i>Neisseria caviae</i>	<i>Moraxella caviae</i>
<i>Neisseria cuniculi</i>	<i>Moraxella cuniculi</i>
<i>Neisseria ovis</i>	<i>Moraxella ovis</i>
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>
<i>Peptococcus magnus</i>	<i>Fingoldia magna</i>
<i>Peptococcus prevotii</i>	<i>Anaerococcus prevotii</i>
<i>Peptococcus saccharolyticus</i>	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	<i>Fingoldia magna</i>
<i>Peptostreptococcus micron</i>	<i>Micromonas micron</i>
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	<i>Anaerococcus prevotii</i>
<i>Peptostreptococcus vaginalis</i>	<i>Anaerococcus vaginalis</i>
<i>Proteus rettgeri</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	<i>Delftia acidovorans</i>
<i>Pseudomonas aminovorans</i>	<i>Aminobacter aminovorans</i>
<i>Pseudomonas cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Pseudomonas diminuta</i>	<i>Brevundimonas diminuta</i>
<i>Pseudomonas facilis</i>	<i>Acidovorax facilis</i>
<i>Pseudomonas gladioli</i>	<i>Burkholderia gladioli</i>
<i>Pseudomonas mallei</i>	<i>Burkholderia mallei</i>
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>
<i>Pseudomonas pickettii</i>	<i>Ralstonia pickettii</i>
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
<i>Pseudomonas testosterone</i>	<i>Comamonas testosterone</i>
<i>Pseudomonas vesicularis</i>	<i>Brevundimonas vesicularis</i>

УДК 579.842.23

Возбудитель иерсиниоза и близкие к нему микроорганизмы

И.В. Смирнов

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Обзор литературы посвящен возбудителю иерсиниоза, – *Yersinia enterocolitica* и другим энтеропатогенным иерсиниям. В статье описаны основные биологические и биохимические свойства *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, указаны факторы вирулентности и механизм их генетического контроля. Отдельно рассмот-

рены эпидемиология, патогенез, а также клинические проявления и диагностика, описаны подходы к лечению и профилактике иерсиниоза.

Ключевые слова: *Yersinia*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, кишечные инфекции, иерсиниоз, псевдотуберкулез.

Yersinia enterocolitica and Related Microorganisms

I.V. Smirnov

Ryazan State Medical University named under I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

This literature review is devoted to *Yersinia enterocolitica* and other enteropathogenic *Yersinia* spp. The main biochemical and biological patterns of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* are listed, with the description of virulence factors and its genetic control. Epidemiology and pathogenesis

as well as clinical features and diagnosis are described in details. Approaches to the treatment and prophylaxis of yersiniosis are suggested.

Key words: *Yersinia*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, enteric infection, yersiniosis, pseudotuberculosis.

В течение последних 30 лет проблема заболеваний, вызываемых энтеропатогенными иерсиниями, остается в центре внимания не только микробиологов, но и врачей самых разных специальностей во всем мире [1, 2]. Среди причин этого можно отметить:

- повсеместное распространение и растущую заболеваемость иерсиниозом и псевдотуберкулезом;
- выраженный полиморфизм клинических проявлений и частое развитие осложнений в ходе инфекционного процесса;

• своеобразный патогенез иерсиниозной инфекции;

• фенотипическую и генотипическую близость *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* к *Yersinia pestis* – возбудителю чумы;

• сцепленность генов вирулентности иерсиний с детерминантами, кодирующими другие фенотипические признаки (аутоагглютинацию клеток, кальцийзависимость роста, морфологию колоний, сорбцию красителей и др.).

Естественно, в рамках журнальной статьи невозможно раскрыть все медико-биологические аспекты проблемы, связанные с энтеропатогенными иерсиниями и вызываемыми ими заболеваниями. Поэтому мы ставим целью лишь информировать широкую врачебную аудиторию о возбудителях

Контактный адрес:
Игорь Владимирович Смирнов
Эл. почта: i_sm@mail.ru

иерсиниоза и псевдотуберкулеза, а также об основных направлениях и тактике диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в отношении этих инфекций. Более грамотный подход к диагностике иерсиниоза позволит более адекватно оценивать заболеваемость этой инфекцией, эколого-эпидемиологические особенности ее возбудителя и, соответственно, реализовать более действенные меры контроля над инфекцией. В данном сообщении представлены обзор литературы и результаты собственных исследований, проводившихся в течение 20 лет в рамках работы Рязанской опорной базы ВНИЦ по иерсиниозам и псевдотуберкулезу.

Классификация и таксономия иерсиний

В 1944 г. возбудители чумы (*Pasteurella pestis*) и псевдотуберкулеза (*Pasteurella pseudotuberculosis*) были переведены из рода пастерелл в новый род *Yersinia*, названный в честь французского исследователя Александра Йерсена, впервые выделившего в 1894 г. из гноя бубона чистую культуру возбудителя чумы. Так иерсинии стали представителями семейства *Enterobacteriaceae*. В 1964 г., по предложению известного датского иерсиниолога В. Фредериксена, к роду иерсиний была отнесена *Y. enterocolitica*, ранее известная как *Pasteurella X*. В настоящее время род *Yersinia* включает 10 видов (табл. 1) [3, 4].

Следует отметить, что таксономическое положение представителей рода *Yersinia* является результатом постоянного совершенствования классификации и безоговорочно признается не всеми исследователями. По мере накопления данных положение и медицинское значение видов и вариантов иерсиний будет уточняться. Медицинское значение однозначно имеют три вида: *Y. pestis* (возбудитель чумы), *Y. pseudotuberculosis* (возбудитель псевдотуберкулеза) и *Y. enterocolitica* (возбудитель иерсиниоза). Иногда (не совсем корректно) понятием «кишечные» иерсиниозы обозначают две нозологические формы: иерсиниоз и псевдотуберкулез. Нежелательно также употребление термина «кишечный иерсиниоз» вместо термина «иерсиниоз». В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) у этого заболевания имеются следующие формы: энтерит, вызванный *Y. enterocolitica* (A04.6), и экстраинтестинальный иерсиниоз (A28.2) [5]. Микроорганизмы вида *Y. pseudotuberculosis* и определенные варианты *Y. enterocolitica*, в противоположность возбудителю чумы, нередко называют энтеропатогенными иерсиниями. Однако это не означает, что по взаимодействию с кишечником человека они идентичны энтеропатогенным штаммам кишечной палочки (ЭПКП). Клиническое значение остальных видов и вариантов иерсиний, кото-

Таблица 1. Дифференциация представителей рода *Yersinia* (реакции после инкубации при 25° С в течение 48 ч)

Виды*	Подвижность	Ацетон	Индол	Цитрат	Орнитин	Сахароза	Рамноза	Целлобиоза	Мелибиоза	Сорбоза	Фукоза
<i>Y. pestis</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. enterocolitica</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. intermedia</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. frederiksenii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. kristensenii</i>	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
<i>Y. aldovae</i>	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+
<i>Y. rohdei**</i>	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-
<i>Y. mollaretii</i>	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-
<i>Y. bercovieri</i>	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+

Примечание: шрифтом выделены виды с доказанным клиническим значением;

* «+» – положительно реагируют 90% штаммов; «Y» – от 11 до 89% штаммов реагируют положительно; «->» – 90% штаммов дают отрицательный результат; ** *Y. rohdei* биовар 1: мелибиоза – «+», раффиноза – «+»; *Y. rohdei* биовар 2: мелибиоза – «-», раффиноза – «->».

рых ранее называли *Y. enterocolitica*-like (*Y. enterocolitica*-подобные), остается неясным и будет уточняться, в том числе в результате совершенствования диагностики иерсиниоза.

Биологические свойства иерсиний

Биологические свойства возбудителя иерсиниоза имеют черты сходства с таковыми у возбудителя псевдотуберкулеза и других иерсиний и в то же время отличаются от свойств других энтеробактерий. Так, для энтеропатогенных иерсиний характерен ряд температурозависимых признаков, которые по-разному проявляются при температуре 37° С и ниже 30° С. Считают, что эти свойства могут быть следствием адаптации микроорганизма к разным местам обитания: организму теплокровного животного и внешней среде.

Морфология и культуральные свойства *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Грамотрицательные палочки (или коккобактерии) длиной 1–3 мкм и шириной 0,5–0,8 мкм без спор и капсул. При температуре ниже 30° С подвижны (за счет перитрихально расположенных жгутиков), при 37° С жгутики не образуют и неподвижны. На поверхности клеток вирулентных штаммов *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* в особых условиях образуется множество фибрилл диаметром 1,5–2,0 мкм и длиной 50–70 мкм. Установлено, что фибриллы обуславливают гидрофобность микробных клеток, их способность к аутоагглютинации, гемагглютинации, а также адгезии к клеткам хозяина. Вирулентные штаммы возбудителя иерсиниоза содержат плазмиду pYV (от англ. *plasmid of Yersinia virulence*). Поскольку в состав плазмиды pYV входят многие гены, контролирующие патогенные свойства микроба, ее часто называют *плазмидой вирулентности* [4].

Иерсинии относят к гетеротрофным факультативно-анаэробным микроорганизмам с психрофильными и олиготрофными свойствами. Они растут на простых питательных средах, через 24 ч образуют на агаре прозрачные или полупрозрачные колонии диаметром 0,1–1,0 мм. Температурный оптимум роста – 28–29° С (но могут расти в широком диапазоне температур – от 0° С до 45° С); оптимум pH – 7,6–7,9, диапазон pH – 4,6–9,0. На агаре Эндо в аэробных условиях при 26° С через 24 ч иерсинии образуют колонии диаметром 0,1–0,5 мм, выпуклые, округлые с ровным краем, бесцветные, гладкие, прозрачные, пастообразной консистенции; через 48 ч – до 1,5–2,0 мм, ровные, иногда с красноватым центром; при 37° С колонии pYV+ иерсиний могут быть несколько меньших размеров и менее прозрачны. На часто рекомендуемом к использованию в США CIN (цефсулодин-иргасан-новобио-

цин)-агаре через 48 ч инкубации при 25–30° С колонии достигают 2 мм в диаметре, при этом колонии *Y. enterocolitica* красные в центре и прозрачные по краям, что отличает их от *Y. pseudotuberculosis*. На агаре МакКонки через 24 ч инкубации при 25–30° С иерсинии формируют точечные (до 1 мм в диаметре) плоские лактоза(–) колонии [4].

Ввиду *психрофильных* свойств иерсинии способны довольно активно размножаться при низких температурах (в том числе от 0° С до +4° С). Для них характерна также *олиготрофность*: для роста и размножения достаточен минимум питательных веществ. Культуральные особенности иерсиний позволяют им накапливаться, например в воде, пищевых продуктах или донорской крови, сохраняемых в условиях бытового холодильника.

В наших исследованиях показано, что при культивировании на минимальной глюкозо-солевой среде возбудители иерсиниоза биоваров 2 и 4 обладают *температурозависимой аукоотрофностью* (потребностью в тиамине и серосодержащей аминокислоте). Будучи прототрофами при 26° С, возбудители иерсиниоза при 37° С, как правило, растут только в присутствии тиамина и метионина (или цистеина). Непатогенные *Y. enterocolitica* биовара 1, как и большинство других энтеробактерий и псевдомонад, либо оставались прототрофами при обеих температурах, либо имели потребность в иных факторах роста при 37° С. Полученные данные свидетельствуют, что у возбудителя иерсиниоза, как и у других патогенных иерсиний, при 37° С нарушается метаболизм некоторых аминокислот.

Для вирулентных (pYV+) иерсиний характерен ряд дополнительных культуральных особенностей: способность к аутоагглютинации (АА) и кальцийзависимому росту (КЗ), температурозависимая морфология колоний (ТМК). Феномен аутоагглютинации проявляется только при 37° С и коррелирует с образованием маннозорезистентного гемагглютинина, гидрофобностью клеток и вирулентностью. При этой же температуре и в отсутствие ионов кальция в среде наступает бактериостаз (феномен кальцийзависимости роста).

Биохимические и антигенные свойства. Оксидазоотрицательные, нитратредуцирующие, обладают каталазной активностью. Ферментируют глюкозу и другие углеводы до кислоты без образования (или с небольшим количеством) газа. Фенотипические характеристики более полно и быстро проявляются у культур, инкубированных при 25–29° С, но не при 35–37° С. Часть биохимических характеристик иерсиний имеет четкое температурозависимое выражение: образование ацетилметилкарбинола (тест Фогеса – Проскауэра), ферментация инозита, орни-

тиндекарбоксилазная и β -галактозидазная активности проявляются при 25° С, но не при 37° С.

Основные дифференциальные признаки видов рода *Yersinia* представлены в табл. 1. В отличие от возбудителя псевдотуберкулеза, представители вида *Y. enterocolitica* гетерогенны по метаболическому профилю, в соответствии с которым выделяют 5 биоваров этих микроорганизмов (табл. 2). Патогенными для человека считают представителей биоваров 1В, 2, 3 и 4. В отличие от них *Y. enterocolitica* биовара 5 вызывают заболевания только у животных, а *Y. enterocolitica* биовара 1А, как и представители «новых» видов *Yersinia*, в подавляющем большинстве случаев не связаны с заболеванием у человека. Признаком непатогенных для человека штаммов иерсиний считают положительные реакции (одновременно) на индол, ферментацию салицина и эскулина, а общим свойством патогенных вариантов *Y. enterocolitica* является отсутствие ферментации эскулина, L-фукозы и D-арабитола. Одним из биохимических признаков энтеропатогенных иерсиний считают отсутствие пиразинамидазной активности. Результаты теста не зависят от содержания рУV, но зависят от принадлежности к определенному виду, биовару или серовару, что позволяет считать его одним из методов дифференциации патогенных и непатогенных иерсиний [6].

Клетки возбудителя иерсиниоза обладают О- и К-антигенами (АГ), а при температуре инкубирования ниже 30° С – Н-антигенами. Отличительной особенностью микроорганизмов вида *Y. enterocolitica* является выраженное антигенное разнообразие (более 50 О-АГ и 20 Н-АГ) [4].

Известно, что структура *липополисахаридов* (ЛПС), формируемая *Y. enterocolitica* в условиях *in vivo*, в большей степени соответствует структуре, синтезируемой *in vitro* при 25° С, но не при 37° С. На практике О-серотипирование культур возбудителя иерсиниоза, выросших при 35–37° С, может приводить к сомнительным или отрицательным результатам. По-видимому, это связано не столько с изменением структуры ЛПС, сколько с «экранированием» ее поверхностными белковыми антигенами, синтезируемыми при температуре тела человека.

Некоторые антигены одинаковы у всех трех патогенных видов иерсиний, как, например, белок наружной мембраны YopH, препятствующий фагоцитозу. Патогенные иерсинии имеют также антигенное сродство с другими возбудителями инфекций: сальмонеллами некоторых серогрупп, вибрионами, но наиболее выраженное – между *Y. enterocolitica* серогруппы О9 и возбудителем бруцеллеза. Естественно, это осложняет серодиагностику соответствующих заболеваний. Следует отметить, что для патогенных иерсиний характерна также «антигенная мимикрия» (наличие общих антигенов с тканями и клетками хозяина), что является важным звеном механизма повреждения тканей в ходе инфекции или после нее. Так, например, установлено, что развитию у заболевших спондилоартропатий способствует гомология между антигеном лейкоцитов HLA-B27 и YadA-адгезином энтеропатогенных иерсиний [6].

Существует взаимосвязь между принадлежностью *Y. enterocolitica* к определенному биовару, серовару и источником их выделения (табл. 3). Извест-

Таблица 2. Биовары *Y. enterocolitica* (результаты тестирования после инкубации при 25° С в течение 48 ч)

Биохимический профиль	Биовары					
	1А	1В	2	3	4	5
Липаза	+	+	–	–	–	–
Эскулин	+	–	–	–	–	–
Салицин	+	–	–	–	–	–
Индол	+	+	(+)	–	–	–
Ксилоза	+	+	+	+	–	v
Трегалоза	+	+	+	+	+	–
Нитратредуктаза	+	+	+	+	+	–
ДНКаза	–	–	–	–	+	+
Пролинпептидаза	v	–	–	–	–	–
β -D-Глюкозидаза	+	–	–	–	–	–
Пиразинамидаза	+	–	–	–	–	–

Примечание. «+» – положительно реагируют 90% штаммов; «v» – от 11 до 89% штаммов реагируют положительно; «–» 90% штаммов дают отрицательный результат; «(+)» – слаболожительная реакция.

Таблица 3. Происхождение и распространенность патогенных вариантов *Y. enterocolitica*

О-антиген	Н-антиген	Биовар	Источник	Распространение
1,2a,3	a,b,c	3	Кролики	Европа, США
2a,2b,3	b,c	5	Зайцы, козы, кролики, обезьяны	Европа
3	a,b,c a,b,c,v a,b a,c b,c c	4	Человек, собаки, свиньи Собаки, кошки, крысы Человек Свиньи, свинина Человек Человек, свиньи, куриное мясо	Европа, Япония, Северная и Южная Америка, Южная Африка, Австралия
4,32	b,e,f,i	1В	Человек	США
5,27	a,b,c b,c b,c,v	2 или 3	Человек, собаки, свиньи, обезьяны Собаки, молоко, вода Человек	Европа, Япония, Северная Америка, Австралия
8	b,e,f,i b,e,f,i,v	1В	Человек, молоко, свиньи, питьевая вода Человек, свиньи	Северная Америка, Япония, Европа*
9	a,b a,b,c a,b,v	2 или 3	Человек, свиньи Человек, собаки, кошки, крысы Человек	Европа, Япония, Канада, Австралия
13a,13b	a,b,i	1В	Человек, обезьяны, молоко	Северная Америка
18	b,e,f,i	1В	Человек	США
20	b,e,f,i	1В	Человек, обезьяны, крысы, молоко	США
21	b,e,f,i	1В	Человек, блохи крыс	Северная Америка

Примечание. * – несколько штаммов в Италии и Голландии.

но, что штаммы возбудителя иерсиниоза, циркулирующие на территории европейских стран и России, относятся к серогруппам ОЗ; О5, О27 и О9 (биовары 4, 3 или 2 и 2, соответственно); в странах Северной Америки, наряду с указанными, часто выделяют другие «патогенные» серогруппы: О4, О32; О8; О13а; О13б; О18; О20; О21, принадлежащие к биовару 1В. Подавляющее большинство представителей других серогрупп относится к «непатогенному» биовару 1А [4].

Чувствительность к условиям внешней среды.

Как и другие представители *Enterobacteriaceae*, при действии прямых солнечных лучей иерсинии погибают в течение 30 мин, рассеянных – через 6–8 ч. Относительно быстро они погибают и при высушивании. Большинство штаммов иерсиний теряет жизнеспособность после прогревания культур при 56–58° С в течение 20–40 мин; при 60–80° С – через 5–20 мин, при кипячении – в течение нескольких секунд. Возбудитель иерсиниоза значительно более устойчив к действию низких температур, длительно сохраняя жизнеспособность при отрицательных температурах [7].

По нашим данным, перезимовавшие в почве культуры возбудителя иерсиниоза серогруппы ОЗ могут сохранять плазмиду рYV. В ходе изучения выживаемости *Y. enterocolitica* различных серова-

ров в почве, речной и колодезной воде японскими исследователями установлено, что серогруппы ОЗ, О5В и О9 более длительно сохраняли жизнеспособность в почве и речной воде при 4° С, чем при 20° С. Сроки выживания иерсиний в почве зависят не только от принадлежности к тому или иному серовару или температуры, но и от типа, состава почвы, активности ее микрофлоры.

По-видимому, выживаемость патогенных иерсиний в водной среде, как и других инвазивных микроорганизмов (например, легионелл или кампилобактеров), может обеспечиваться их внутриклеточной локализацией в организме водных простейших. Показано, что при совместной инкубации иерсиний могут захватываться клетками *Acanthamoeba castellanii* или *Tetrahymena pyriformis*, что приводит, например, к снижению чувствительности бактерий к действию хлора [7].

Немаловажное практическое значение имеют вопросы выживания возбудителей иерсиниоза в разнообразных продуктах питания. Так, в свинине при pH 6,8 рост иерсиний наблюдали в диапазоне от 0° С до 25° С. При 4–20° С эти микроорганизмы размножаются на поверхности сыра. В пастеризованном молоке *Y. enterocolitica* сохраняет жизнеспособность при 10° С более 120 дней, при 20–22° С – до 30–60 дней; в мороженом – от 1,5 до 8 мес. Сроки выживания

иерсиний в кисломолочных продуктах значительно короче (часы), но при исходно высоком уровне контаминации (10^5 – 10^7 КОЕ/мл) могут возрасти до 3 сут и более. Показано, что штаммы *Lactobacillus plantarum* и *Leuconostoc* spp. (продуценты молочной кислоты) при определенных условиях могут проявлять антагонизм в отношении *Y. enterocolitica*. Большинство исследователей считают, что термоустойчивость *Y. enterocolitica* в молоке не высока и правильное применение соответствующих режимов пастеризации обеспечивает безопасность продукта в отношении этих микроорганизмов. По данным Г. Славчева (1989 г.), 100% уничтожение *Y. enterocolitica* серогруппы О3 в коровьем молоке наблюдается при следующих режимах: при 50° С – 13 мин; 55° С – 10 мин; 57° С – 5 мин; 60° С – 3 мин; 62,5° С – 2 мин; 65° С – 30 с; 67,5° С – 20 с; 70° С – 10 с.

Заслуживает внимания тот факт, что возбудитель иерсиниоза может не только сохраняться, но и размножаться в донорской крови. В эксперименте показано, что *Y. enterocolitica* серогруппы О3 в течение 3 нед при 4° С может достичь концентрации 5 млн клеток в 1 мл свежей донорской крови [4].

Чувствительность возбудителей иерсиниоза к дезинфектантам и антисептикам не имеет существенных отличий по сравнению с другими энтеробактериями. Как и большинство грамотрицательных и неспорообразующих грамположительных бактерий, они обладают чувствительностью к хлорсодержащим препаратам, четвертичным аммониевым соединениям, спиртам и т.д.

Факторы патогенности и их генетический контроль

Для вирулентных возбудителей иерсиниоза характерно наличие всех основных факторов патогенности, свойственных эволюционно «продвинутому» паразитам, в том числе: 1) обеспечивающих взаимодействие с эпителием в воротах инфекции (адгезия, колонизация, пенетрация); 2) обеспечивающих преодоление специфических и неспецифических механизмов антиинфекционной защиты организма (антифагоцитарные, антикомплементарные свойства, способность к размножению *in vivo*); 3) токсинов и токсических продуктов, вызывающие патологические процессы. Некоторые из факторов патогенности возбудителя хорошо изучены, в том числе с использованием клонирования соответствующих генов [8]. Следует отметить, что у иерсиний обнаружено большое количество хромосомных и плазмидных генов, контролирующих патогенные свойства возбудителей (табл. 4). Высоковирулентные варианты возбудителя иерсиниоза (обычно относящиеся к биовару 1 В) имеют дополнительные фак-

торы патогенности: систему транспорта железа в микробную клетку и супероксиддисмутазу, придающую клетке устойчивость к фагоцитозу.

По содержанию двух основных кластеров генов патогенности иерсинии могут быть разделены на 3 группы (рис. 1). Хромосомный локус НР1 (от англ. high pathogenicity island – «остров высокой патогенности») содержит кластер генов, участвующих в синтезе, транспорте и регуляции сидерофора иерсиниабактина. Последний необходим для усвоения ионов железа и диссеминации возбудителя в организме хозяина. Показано, что НР1 имеет сходство с геномом бактериофага, встроенного в хромосому, с чем и связывают появление НР1 [9].

Молекулярно-генетические исследования последних лет указывают на то, что вид *Y. pseudotuberculosis* образовался в результате эволюции определенного клона *Y. enterocolitica*, а возбудитель псевдотуберкулеза серогруппы 1, в свою очередь, стал генетическим предшественником возбудителя чумы. Соответственно, *Y. pestis* считают самым «молодым» патогеном данного рода. Такое предположение согласуется с известным представлением о том, что наиболее «продвинутый» паразит наносит минимальный вред хозяину.

Эколого-эпидемиологические особенности иерсиний

Энтеропатогенные иерсинии распространены повсеместно, но чаще их выделяют в странах с умеренным или субтропическим климатом. Главным резервуаром *Y. pseudotuberculosis* в природе являются грызуны (мыши, крысы, зайцы, кролики) и дикие птицы. Эти микробы могут длительно сохраняться в почве и речной воде. Микроорганизмы вида *Y. enterocolitica* выделяют от очень многих теплокровных животных (диких, домашних, сельскохозяйственных), реже – от рептилий, рыб или моллюсков. Главным резервуаром патогенных для человека *Y. enterocolitica* серогрупп О3 и О9 являются свиньи (особенно часто они колонизируют миндалины этого животного). Хотя непатогенные *Y. enterocolitica* биовара 1А чаще встречаются в объектах внешней среды, возбудители иерсиниоза тоже могут достаточно долго сохраняться в них, создавая угрозу передачи инфекции в случае контаминации воды, почвы, растений, продуктов питания [10]. Основными входными воротами инфекции при иерсиниозе и псевдотуберкулезе является желудочно-кишечный тракт. Считают, что средняя инфицирующая доза для развития клинически выраженной формы составляет 1 млн клеток. Наиболее частыми путями заражения являются пищевая и водная (употребление свинины, молочных продуктов,

Таблица 4. Факторы патогенности *Y. enterocolitica* и их генетический контроль (Хр – хромосомные гены, рYV – плазмидные)

Фактор(ы)	Функция	Детерминанты
Уреаза	Нейтрализация кислоты в желудке (преодоление барьера)	<i>ure</i> (Хр)
Протеиназа(ы) муцина	Преодоление муцинового покрова энтероцитов	рYV
Адгезин YadA	<ul style="list-style-type: none"> • Адгезия и колонизация • Антифагоцитарная активность • Антикомплементарная активность (серорезистентность) • Персистенция в лимфоидной ткани и индукция воспаления 	<i>yadA</i> (рYV)
Белок VirF	Транскрипционный активатор генов <i>YadA</i>	рYV
Белки наружной мембраны <i>Yersinia</i> (YOPs) YopE, YopH YopB, YopD YopN, YopQ	<ul style="list-style-type: none"> • Антифагоцитарная активность (YopH), цитотоксичность • Вспомогательные для YopE и YopH, соответственно • Иммуносупрессия • Вспомогательные для YopE и YopH, YopB и YopH • Диссеминация в тканях хозяина 	<i>yop</i> -вирулон (рYV)
Белок YmoA	Транскрипция генов <i>yop</i> -вирулона (регуляция)	Хр
Белок Ysc (YscA-U), LcrD	Система секреции YOPs	<i>yop</i> -вирулон (рYV)
Каталаза	Антифагоцитарная активность	Хр
Белки HtrA, GsrA	Антифагоцитарная активность («стрессовые белки»)	Хр
Липополисахарид	Антикомплементарная активность	Хр
Белок наружной мембраны 103 кДа (Инвазин)	<ul style="list-style-type: none"> • Адгезия • Проникновение в клетки хозяина • Персистенция в лимфоидной ткани и индукция воспаления 	<i>inv</i> (Хр)
Белок наружной мембраны 17 кДа (Ail)	<ul style="list-style-type: none"> • Адгезия • Проникновение в клетки хозяина • Персистенция в лимфоидной ткани • Антикомплементарная активность (серорезистентность) 	<i>ail</i> (Хр)
Энтеротоксин Yst	Стимуляция гуанилатциклазы энтероцитов, накопление цГМФ	<i>yst</i> (Хр)
Белок RpoS	Вспомогательный для Yst	<i>rpoS</i> (Хр)
Иерсиниабактин (биовар 1В)	Сидерофор (перенос Fe ⁺⁺ в микробную клетку)	Хр
Белок FluA (биовар 1В)	Рецептор иерсиниабактина (перенос Fe ⁺⁺ в микробную клетку)	Хр
Супероксиддисмутата SodA (биовар 1В)	Антифагоцитарная активность	Хр

морепродуктов, инфицированной воды). Иногда заражение происходит при непосредственном контакте с инфицированными животными или людьми (например, в дошкольных учреждениях, школах, больницах). При внутрибольничном заражении наибольшее значение имеет иерсиниоз, связанный с переливанием инфицированной крови или эритроцитарной массы. Показано, что за 20 дней при 4° С иерсинии могут накапливаться в донорской крови до концентрации 5×10⁶ клеток/мл. Переливание такой крови почти в половине случаев приводит к летальному исходу.

Патогенез и клинические проявления иерсиниозной инфекции

В соответствии с современными представлениями возбудителей иерсиниоза относят к факультативно-внутриклеточным паразитам. Проникнув в организм алиментарным путем, возбудители иерсиниоза, проявляя адгезивные свойства в отношении эпителиоцитов (преимущественно М-клеток), ко-

лонизируют кишечник, могут в дальнейшем поражать его лимфоидный аппарат, захватываться фагоцитами с инициацией незавершенного фагоцитоза, диссеминировать в организме, формируя очаги инфекции в различных органах и тканях, что нередко сопровождается выраженными инфекционно-аллергическими реакциями и длительной персистенцией [8]. Размножение иерсиний в мезентериальных лимфоузлах и развивающееся в них воспаление могут вызывать симптомы, которые часто расценивают как проявление аппендицита. Диарейный синдром при иерсиниозе связывают с действием на эпителиоциты термостабильного энтеротоксина возбудителя.

Инкубационный период при иерсиниозе составляет 4–7 дней. Основными клиническими формами иерсиниоза (рис. 2) и псевдотуберкулеза являются энтероколит, острый мезентериальный лимфаденит, часто в сочетании с терминальным илеитом («псевдоаппендицит»). Водянистая диарея более характерна для иерсиниоза, нежели псевдотуберку-

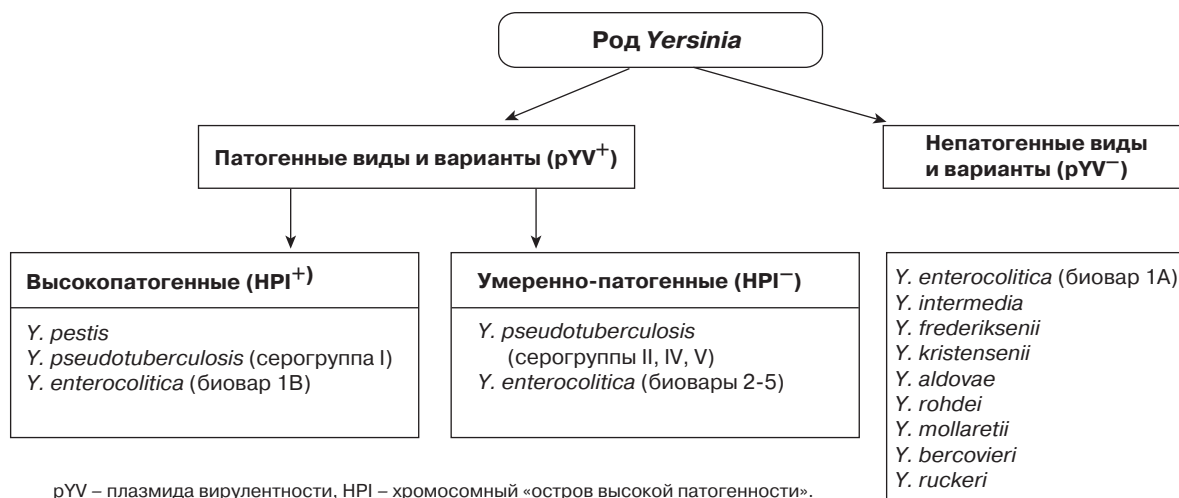


Рис. 1. Группирование иерсиний по патогенности для человека

леза. Стул с примесью крови может быть у взрослых и часто сопровождается болью в животе, лихорадкой, тошнотой и рвотой. Кишечные проявления иерсиниоза у взрослых обычно проходят в течение 1–2 нед, но у детей клинические проявления могут длиться в течение 1 мес. В разгаре заболевания может наблюдаться экзантема. Септицемия развивается редко и, главным образом, у взрослых лиц с предрасположенностью к заболеванию. В случае развития иерсиниозной септицемии летальность может

достигать 70%. У части больных вслед за кишечными проявлениями иерсиниоза развиваются внекишечные осложнения. Наиболее часто они наблюдаются у лиц, обладающих антигеном гистосовместимости HLA-B27 или больных, получающих препараты железа (см. рис. 2). Так, среди больных иерсиниозным артритом носители антигена HLA-B27 составляют до 80%. Указанные последствия иерсиниоза обычно имеют благоприятный прогноз, но нередко они остаются на месяцы и годы. В этом случае со-

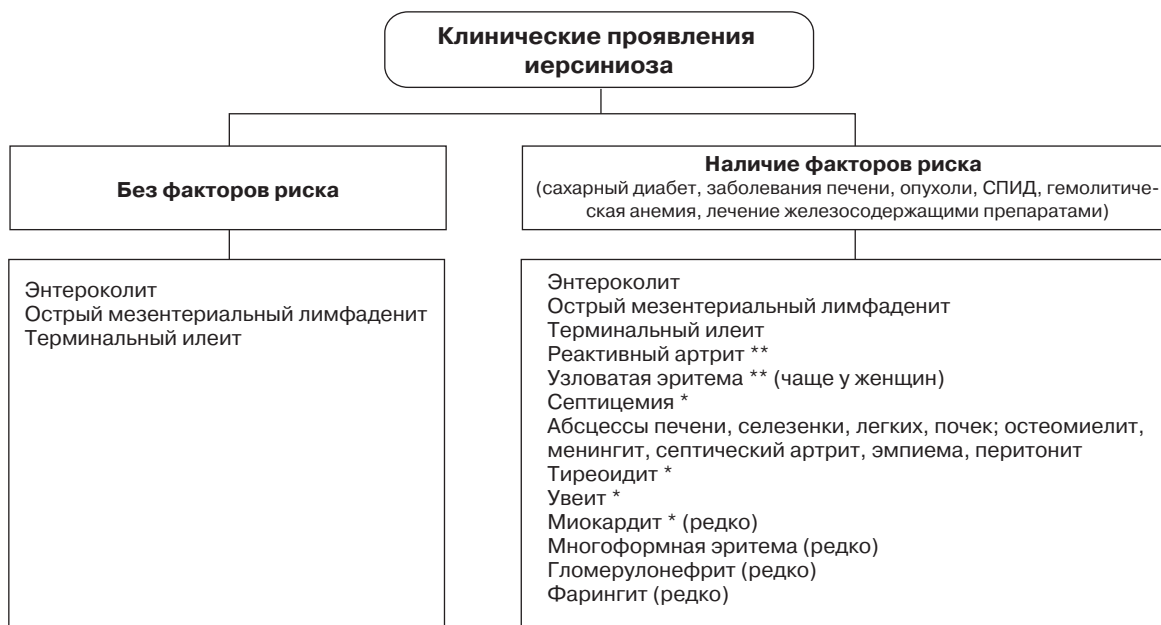


Рис. 2. Клинические проявления иерсиниоза в зависимости от состояния макроорганизма

Примечание. * – особенно часто у лиц с антигеном гистосовместимости HLA-B27; ** – наиболее частое осложнение

Таблица 5. Алгоритм идентификации и дифференциации подозрительных культур*

Тест (субстрат)	Результаты тестирования			
Цитрат Симмонса	–	–	–	–
Мочевина (уреаза)	+	–	–	+
Сахароза	+	–	–	–
Эскулин	–	–	–	–/+
Сорбит	+	–	–	–
Рамноза	–	–	–	+
Глицерин	+	–	–	+/-
Мальтоза	+	–	–	+
Вид	<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	
Индол**	+	–	–	–
Ксилоза	+	+	–	–
Биовар	2	3	4	Не определяют

Примечание. * – к подозрительным относят не обладающие оксидазой грамотрицательные палочки с характерными культуральными свойствами, ферментирующие глюкозу без образования газа;

** – для более четкой реакции у возбудителя иерсиниоза биовара 2 в среду для теста на индол рекомендуют добавлять триптофан.

стояние расценивают как хронический иерсиниоз. Его причиной является длительная персистенция возбудителя в организме и возникающие при этом иммунопатологические реакции. После нелеченного заболевания может иметь место реконвалесцентное носительство. Энтеропатогенные иерсинии у носителей выделяются с фекалиями, причем в некоторых случаях до нескольких месяцев.

Диагностика иерсиниоза и псевдотуберкулеза

Подозрительными на иерсиниоз или псевдотуберкулез являются лица с неясным энтеритом, длительными болями в животе (псевдоаппендицит, терминальный илеит, мезентериальный лимфаденит), развитием артрита вскоре после перенесенной кишечной инфекции. Вместе с тем клиническую диагностику спорадических заболеваний и, особенно, дифференциальный диагноз иерсиниоза и псевдотуберкулеза существенно осложняют выраженное разнообразие клинических проявлений этих заболеваний и отсутствие у них патогномичных симптомов. В этих условиях возрастает значение лабораторной микробиологической диагностики.

Микробиологический диагноз основан на обнаружении возбудителей иерсиниоза или псевдотуберкулеза в клиническом материале и на выявлении антител к ним в сыворотке крови. Для выделения возбудителя своевременно и в достаточном количестве отобраный материал (фекалии, кишечные биоптаты, лимфоузлы или ткань удаленного аппендикса, кровь, слизь из ротоглотки) засевают

на среды накопления для «холодового обогащения» и плотные дифференциальные среды (Эндо, агары CIN, Серова и т. п.). Идентификацию подозрительных культур ведут по биохимическим и антигенным свойствам, учитывая температуру физиологического оптимума иерсиний. Нами предложен алгоритм целенаправленного выявления и типирования возбудителей иерсиниоза и псевдотуберкулеза (табл. 5). Общеизвестным является положение о необходимости определения признаков вирулентности у выделенных культур *Y. enterocolitica*. Для этого чаще всего определяют биовар и/или серогруппу, а также используют тесты *in vitro*: определяют аутоагглютинацию, кальцийзависимость роста, плазмидассоциированные антигены (например, в реакции агглютинации на стекле с сывороткой СВИ), пиразинамидазный тест и др. [4, 11–13].

В случае выделения других вариантов иерсиний вопрос об их этиологическом значении должен решаться с учетом следующего. Известно, что в клиническом и другом материале нередко могут встречаться непатогенные иерсинии (*Y. enterocolitica* биовара 1А различных серогрупп, представители других видов иерсиний). В то же время показано, что они могут обладать отдельными факторами патогенности: многие из них образуют энтеротоксин, а некоторые варианты способны проникать внутриклеточно [14]. Поскольку иерсинии, не относимые к возбудителям иерсиниоза, чумы или псевдотуберкулеза, могут быть причиной пищевого отравления или более серьезных заболеваний (в том числе септицемии), их этиологическую роль необходимо подтверждать. На нее будут указывать: клинико-

эпидемиологические данные, отсутствие других возбудителей, повторность обнаружения таких иерсиний в материале или выделение их из «стерильных» тканей организма, массивность обсеменения ими материала и ее динамика, признаки иммунного ответа на антигены предполагаемого возбудителя (накопление антител).

Серологический диагноз иерсиниоза ставят на основании обнаружения высоких или нарастающих титров антител в реакции агглютинации или РПГА с корпускулярными диагностикумами из референс-штаммов возбудителей актуальных серогрупп (чаще всего O3 и O9). Это исследование имеет меньшую ценность ввиду накопления перекрестно реагирующих антител, латентного периода иммуногенеза, индивидуальных особенностей иммунного ответа. Более информативным может быть выявление антител (IgG, IgA, IgM) к «антигенам вирулентности» иерсиний, например, в ИФА или методом иммуноблоттинга.

В некоторых лабораториях обнаружение патогенных иерсиний в клиническом материале или пищевых продуктах может проводиться методами генодиагностики (ДНК-ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция).

Лечение и профилактика иерсиниоза

Большинство исследователей отмечают, что штаммы *Y. enterocolitica* проявляют *in vitro* чувствительность к хинолонам и фторхинолонам, антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином III–IV поколения, аминогликозидам, хлорамфениколу, карбапенемам, ко-тримоксазолу. В то же время данный микроорганизм устойчив или недостаточно чувствителен к таким препаратам, как бензилпенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины I поколения.

Таким образом, возбудители иерсиниоза, как правило, проявляют чувствительность к большинству антибиотиков, используемых в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 6).

Лечение инфекции, вызванной энтеропатогенными иерсиниями, должно проводиться с учетом формы и характера течения заболевания, принадлежности заболевшего к группе риска развития осложнений и, естественно, чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам.

У иммунокомпетентных лиц в большинстве случаев иерсиниозный энтероколит и даже острый мезентериальный лимфаденит проходят самостоятельно, не требуя специфической терапии. Применение антибактериальных препаратов для купирования диарейного синдрома, в том числе в контро-

лируемых исследованиях, не давало заметного эффекта [10, 16].

Более тяжелые, затяжные формы кишечной инфекции или мезаденита, особенно у лиц с предрасполагающими состояниями, как и генерализованные, внекишечные формы инфекции требуют назначения антимикробного лечения. Выбор препаратов производится не только с учетом данных по чувствительности возбудителя *in vitro*, но и его преимущественно внутриклеточной локализации в тканях [17].

Для лечения «инвазивного» (внекишечных форм) иерсиниоза у взрослых рекомендуют использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 500 мг внутрь каждые 12 часов), также возможно назначение цефалоспоринов III поколения (иногда в сочетании с аминогликозидами), ко-тримоксазола, доксициклина [10, 16]. Терапия внекишечных форм иерсиниоза у детей может проводиться цефалоспорином III поколения (возможно в сочетании с аминогликозидами) или ко-тримоксазолом [18].

В эксперименте на животных показано, что раннее назначение антибиотикотерапии предотвращало развитие иерсиниозного артрита, но не влияло на уже развившийся артрит [19]. Однако в одном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с доказанным *Y. enterocolitica*-ассоциированным артритом в группе получавших ципрофлоксацин (500 мг 2 раза/сут в течение 3 мес; период наблюдения 12 мес) наблюдалось достоверно более быстрое разрешение симптомов артрита по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [20].

Проявления мезентериального лимфаденита и терминального илеита при иерсиниозе или псевдотуберкулезе, псевдоаппендицит могут маскировать острый аппендицит, что требует дифференциации двух состояний и взвешенного подхода к назначению лечебных мероприятий.

В отличие от возбудителя псевдотуберкулеза, некоторые серогруппы *Y. enterocolitica* вырабатывают контролируемые хромосомными генами пенициллиназы и/или цефалоспоринолазы, поэтому при иерсиниозе нецелесообразно назначать бета-лактамы антибиотиков, за исключением цефалоспоринов III поколения. Как и при иерсиниозе, в случае выраженного псевдотуберкулезного мезаденита, терминального илеита или септицемии требуется антимикробная терапия. При псевдотуберкулезной инфекции можно использовать все вышеперечисленные антибиотики, активные против *Y. enterocolitica*, а также ампициллин и цефалоспорины I–II поколения. Следует отметить, что при псевдотуберкулезном сепсисе, несмотря на антимикробное лечение, летальность может достигать 75% [10].

Таблица 6. Чувствительность *Y. enterocolitica* к антимикробным препаратам [15]

Антимикробный препарат	Чувствительность
Пенициллины	
Бензилпенициллин	0
Антистафилококковые пенициллины (оксациллин)	0
Антисинегнойные пенициллины	
– тикарциллин	+/-
– пиперациллин	+
Ингибиторозащищенные пенициллины	
– амоксициллин/клавуланат	+/-
– ампициллин/сульбактам	+/-
– тикарциллин/клавуланат	+
Цефалоспорины	
I поколение (цефазолин)	0
II поколение (цефуроксим)	+/-
III поколение	
– цефотаксим	+
– цефтриаксон	+
– цефоперазон	+/-
– цефтазидим	+/-
IV поколение (цефепим)	+
Карбапенемы	
– имипенем	+
– меропенем	Н.д.
Аминогликозиды	
– гентамицин	+
– тобрамицин	+
– амикацин	+
Нефторированные хинолоны	
– налидиксовая кислота	+/-
Фторхинолоны	
– ципрофлоксацин	+
– офлоксацин	+
– левофлоксацин	+
– пефлоксацин	+
– моксифлоксацин	+
Препараты разных групп	
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	+
Хлорамфеникол	+
Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин)	0
Макролиды (эритромицин, кларитромицин)	0
Линкозамиды (клиндамицин, линкомицин)	0
Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин)	0
Фузидиевая кислота	0
Рифампицин	0
Метронидазол	0

Примечание. «+» – обычно клинически эффективен или > 60% штаммов чувствительны; «+/-» – нет данных клинических исследований или чувствительны 30–60% штаммов; «0» – клинически не эффективен или чувствительны < 30% штаммов; «Н.д.» – нет данных.

У предрасположенных лиц на период болезни отменяют железосодержащие препараты ввиду их отягощающего влияния на иерсиниозную инфекцию.

Несмотря на предсказуемую чувствительность возбудителей ко многим антибиотикам вопросы

антибиотикотерапии иерсиниоза и псевдотуберкулеза нуждаются в дальнейшем изучении.

Профилактические мероприятия при иерсиниозе в современных условиях должны быть основаны на предотвращении контаминации патогенными иерсиниями пищевых продуктов, воды, особенно подлежащих длительному хранению, а также препаратов крови. В ходе ветеринарно-санитарного контроля особое внимание необходимо уделять содержанию свиней и производству свинины, учитывать возможность заражения от домашних животных, при переливании крови или эритроцитарной массы. Для этого необходима система адекватных профилактических микробиологических исследований, проводимых не только санитарной, но и ветеринарной службами.

Заключение

Возбудитель иерсиниоза представляется достаточно изученным микроорганизмом, как в медицинском, так и в общепатологическом аспектах. Вместе с тем существуют проблемы практического характера в диагностике, выборе адекватных средств лечения и при проведении профилактических мероприятий в отношении этой инфекции. Немаловажное значение в решении этих проблем имеет дифференцированный подход к микроорганизмам этой группы. Внутри вида *Y. enterocolitica* необходимо различать: 1) безусловно-патогенные варианты (собственно возбудители иерсиниоза); 2) иерсинии, способные вызвать оппортунистическую инфекцию или пищевое отравление; 3) непатогенные для человека иерсинии. Без учета патогенного потенциала невозможно адекватно оценить клинико-эпидемиологическое значение того или иного штамма иерсиний. Следовательно, признаки (маркеры) патогенности необходимо определять у *Y. enterocolitica*, выделяемых не только из клинического материала, но и при проведении профилактических исследований материала от людей и животных, пищевых продуктов и объектов внешней среды [12].

Литература

1. Bottone E.J. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. Clin Microbiol Rev 1997; 10:257-76.
2. Helms M., Vastrup P., Gerner-Smidt P., Molbak K. Short and long term mortality associated with foodborn bacterial gastrointestinal infections: registry based study. BMJ 2003; 326:357-64.
3. Holt J.G., editor. Bergey`s manual of systematic bacteriology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1986.
4. Bockemuhl J., Wong J. Yersinia. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgansen J.H., Tenover F.C., Tenover K.C., editors. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington (DC): ASM Press; 2003. p. 672-83.
5. Международная классификация болезней. 10-й пересмотр. М.: Медицина; Т.1, с.105, 118.
6. Naktin J., Beavis K.G. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. Clin Lab Med 1999; 19:523-36.
7. Butler T. *Yersinia* species, including plague. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; p. 2404-14.
8. Koornhof H.J., Smego R.A., Nicol M.Jr. Yersiniosis II: the pathogenesis of *Yersinia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:87-112.
9. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island. Int J Microbiol 1999; 2(3):161-7.
10. Smego R.A., Frean J., Koornhof H.J. Yersiniosis: microbiological and clinicoepidemiological aspects of plaque and non-plaque *Yersinia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:1-15.
11. Инструкция по эпидемиологии, организации и проведению противоэпидемических мероприятий и лабораторной диагностике псевдотуберкулеза и иерсиниоза. МЗ СССР № 15-6/42 от 30.10.90. М.: МЗ СССР; 1990.
12. Смирнов И.В. Верификационные методы микробиологической диагностики иерсиниоза и псевдотуберкулеза. Рязань: РязГМУ; 1996.
13. Подунова Л.Г., Ясинский А.А., Опочинский Э.Ф. и др. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Раздел 9. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора МЗ РФ; 1998. с.4-19.
14. Grant T., Bennett-Wood V., Robins-Browne R.M. Identification of virulence-associated characteristics in clinical isolates of *Yersinia enterocolitica* lacking classical virulence markers. Infect Immun 1998; 66:1113-20.
15. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 33th ed. Hyde Park (USA): Antimicrobial Therapy Inc.; 2003.
16. Pai C.H., Gills F., Tuomanen E., Marks M.I. Placebo-controlled double-blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazol treatment of *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis. J Pediatr 1984; 104:308-11.
17. Gayraud M., Scavizzi M.R., Mollaret H.H., et al. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. Clin Infect Dis 1993; 17:405-10.
18. Abdel-Hoq N.M., Asmar B.I., Abuhammour W.M., Brown W.J. *Yersinia enterocolitica* infection in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:954-8.
19. Zhang Y., Gripenberg-Lerche C., Soderstrom K.O., et al. Antibiotic prophylaxis and treatment of reactive arthritis. Lessons from animal model. Arthritis-Rheum 1996; 39:1238-43.
20. Hoogkamp-Korstanje J.A., Moesker H., Bruyn G.A. Ciprofloxacin vs placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59:914-7.

УДК 616.2-022.7-085.281

Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров

М. Джекобс

Университет Кейс Вестерн Резерв и Университетские госпитали Кливленда, Кливленд, США

Чтобы понять зависимость между дозой препарата и эффективностью терапии, следует в совокупности рассмотреть фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) параметры. Существует два типа антимикробной активности: время-зависимый и концентрация-зависимый. К препаратам с время-зависимой активностью относятся β -лактамы и некоторые макролиды. Основным ФК/ФД параметром, определяющим эффективность антибиотиков первого типа, является концентрация препарата в сыворотке крови, определяемая в течение 40–50% от длительности интервала дозирования; именно эта концентрация является пограничной для используемого режима терапии. Концентрация-зависимый тип антимикробной активности характерен для аминогликозидов, фторхинолонов, некоторых макролидов и азалидов. Основным ФК/ФД параметром, определяющим эффективность этих антибиотиков, является соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (ПФК₂₄) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК), значение которого

должно быть ≥ 5 для нетяжелых инфекций (≥ 100 для тяжелых инфекций или у пациентов с иммунодефицитными состояниями). Таким образом, ФК/ФД пограничные концентрации для концентрация-зависимых антибиотиков могут быть вычислены по формуле ПФК/25. Для антибиотиков, используемых при эмпирической терапии, МПК₉₀ в отношении наиболее распространенных возбудителей должны быть ниже ФК/ФД пограничных концентраций. Это особенно важно при проведении пероральной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей, когда требуется высокая активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, включая штаммы со сниженной чувствительностью. В данной статье продемонстрировано применение ФК/ФД принципов в отношении штаммов пневмококков и гемофильной палочки, выделенных в России.

Ключевые слова: антибиотики, фармакокинетика (ФК), фармакодинамика (ФД), инфекции дыхательных путей, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Контактный адрес:
Michael R. Jacobs
Department of Pathology, University Hospitals of Cleveland
11100 Euclid Ave, Cleveland, OH 44106, USA
Факс: 216 844 56 01
Эл. почта: mrj6@cwru.edu

New Approaches to the Optimization of Antimicrobial Therapy of Respiratory Tract Infections Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters

M. Jacobs

Case Western Reserve University and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, USA

To understand the relationship between drug dose and efficacy, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics need to be integrated. There are two patterns of antimicrobial activity: time-dependent killing and concentration-dependent killing. Time-dependent killing is characteristic of β -lactams and some macrolides. The major PK/PD parameter correlating with efficacy of time-dependent antimicrobials is the serum concentration present for 40–50% of the dosing interval, and this concentration is the susceptibility limit or breakpoint for the dosing regimen used. Concentration-dependent killing is seen with aminoglycosides, quinolones, some macrolides and azalide. The major PK/PD parameter correlating with efficacy of these agents is the 24-hour area under the curve to MIC ratio, which should be ≥ 5 for less severe infections (≥ 10 in more severe infections or

in immunocompromised hosts). PK/PD breakpoints for concentration-dependent agents can therefore be calculated from the formula $AUC/25$. For an antimicrobial to be useful empirically the MIC_{90} of the agent against the common pathogens responsible for the disease being treated should be below the PK/PD breakpoint. This is particularly important for oral therapy of respiratory tract infections, where efficacy against predominant pathogens (*S. pneumoniae* and *H. influenzae*, including strains with emerging resistance) is required. PK/PD principles have been applied to recent Russian isolates of these species in this article.

Key words: antimicrobials, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), respiratory tract infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Введение

Имеет ли фармакокинетика (ФК) какое-нибудь отношение к лечению пациентов?

Безусловно, имеет. Изученная за последние 20–30 лет взаимосвязь фармакокинетических и фармакодинамических (ФД) свойств лекарственных препаратов применяется для разработки оптимальных режимов терапии [1]. На режимы дозирования антибиотиков в значительной степени влияют как ФК, так и ФД характеристики. В течение двух последних десятилетий детально изучались ФК параметры антимикробных препаратов: процессы, происходящие с лекарством в организме, и его распределение в различных тканях и биологических жидкостях. В большинстве случаев эти процессы отображаются в виде кривой «время–концентрация» (профиль концентраций препарата в сыворотке крови). Особый интерес представляет также проникновение препарата в очаги инфекции.

Тем не менее лекарственные средства чаще всего назначаются исходя преимущественно из их ФД, которая характеризует действие лекарства на организм [1–10]. При этом чувствительность микроорганизма к антимикробному препарату, определяе-

мая путем измерения минимальной подавляющей концентрации (МПК), является основополагающей для суждения об эффективности препарата. Однако для того чтобы понять, каким образом эффективность препарата зависит от его дозы и использовать это на практике, необходимо в совокупности с ФД свойствами препарата рассматривать и его ФК характеристики.

Постоянное увеличение числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов значительно усложняет интегральное изучение ФК и ФД характеристик и оказывает влияние на эффективность существующих подходов к терапии инфекций дыхательных путей [11–25]. Очевидно, что с ростом резистентности возбудителей к антимикробным препаратам будет снижаться и эффективность стандартных режимов дозирования. Все это стимулирует разработку новых схем терапии и новых антибиотиков.

В данной статье особое внимание уделено вопросу о том, какие новые способы оценки чувствительности микроорганизмов и режимов дозирования антимикробных препаратов предоставляет изучение взаимосвязи между ФК и ФД показателями.

Типы антимикробной активности

Отсутствие четких ФК/ФД критериев (пограничных концентраций) определенное время было одной из основных проблем антимикробной терапии. Несмотря на многолетнюю историю исследований, в которых проводилось измерение сывороточных концентраций антибиотиков, клиническое значение полученных данных часто оставалось неясным. Во многих недавно проведенных исследованиях показано, что значения ФК/ФД параметров, определяющие эффективность антибиотика, сходны у различных видов животных и человека. Таким образом, результаты экспериментов на животных моделях позволяют предсказать эффективность антибиотиков и у человека. Эти результаты могут быть очень полезными при разработке режимов дозирования антимикробных препаратов в тех ситуациях, когда сложно собрать достаточное количество клинических данных. К таким случаям можно отнести, например, появление нового антибиотикорезистентного штамма, а также некоторые инфекции, характеризующиеся высокой частотой спонтанного разрешения без лечения, такие как острый средний отит и синусит.

Несмотря на существование многих классов антибактериальных препаратов, можно выделить всего два основных типа антимикробной активности: *время-зависимый* и *концентрация-зависимый*.

Время-зависимая активность

Время-зависимая бактерицидная активность характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели конкретного микроорганизма. Основная цель при разработке режимов дозирования время-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении оптимальной длительности воздействия антибиотика на патоген [1]. У препаратов с данным типом бактерицидной активности *постантибиотический эффект* (сохранение антимикробного действия после прекращения контакта с препаратом) практически отсутствует. Время-зависимая антимикробная активность характерна для β -лактамов (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) и некоторых макролидов. Основным ФК/ФД параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является *время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает МПК для данного возбудителя («время > МПК», $T > МПК$)*.

В настоящее время β -лактамы антибиотики наиболее часто используются в клинической прак-

тике, особенно для лечения инфекций дыхательных путей. В экспериментах на животных моделях было установлено, что различные классы β -лактамов имеют различный показатель $T > МПК$, требуемый для достижения максимальной и поддержания «достаточной» бактерицидной концентрации. Как и предполагалось, $T > МПК$ зависит от вида возбудителя, локализации очага инфекции и особенностей антимикробного препарата, однако обычно составляет 40–50% длительности интервала дозирования. Такой же показатель $T > МПК$ требуется для достижения частоты эрадикации возбудителя, равной 80%, при лечении β -лактамами антибиотиками острого среднего отита и синусита, вызванных *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Сходные результаты были получены в экспериментах на животных моделях, в которых для изучения взаимосвязи между клинической эффективностью пенициллинов и цефалоспоринов и $T > МПК$ использовался такой критерий, как летальность на 4-й день терапии. Приведенные данные могут служить основанием для установления ФД корреляций между показателем $T > МПК$ и исходами лечения (микробиологической и клинической эффективностью).

Далее необходимо выяснить, позволяют ли существующие режимы дозирования достичь сывороточных концентраций антибиотиков, достаточно высоких для того, чтобы превышать МПК для данного возбудителя в течение 40–50% времени интервала дозирования. На основании этой информации, а также данных о *периоде полувыведения препарата* ($T_{1/2}$) можно предсказать, является ли данный режим дозирования адекватным. В табл. 1 и 2 представлены стандартные режимы дозирования парентеральных и пероральных антибиотиков, наиболее часто используемых у детей и взрослых, а также пограничные значения, рассчитанные на основании ФК/ФД параметров, которые указывают на концентрацию антибиотика, поддерживаемую в крови в течение 40–50% длительности интервала дозирования при данном режиме. Например, при приеме амоксицилина внутрь в дозе 0,5 г через каждые 8 часов $T_{1/2}$ этого антибиотика составляет 30–45 минут. При таком режиме дозирования концентрация препарата, равная 2 мг/л, поддерживается в крови в течение 3,3 ч каждого 8-часового интервала (или 9,9 ч в сутки), что составляет 41% длительности интервала дозирования. Следовательно, при назначении амоксицилина в этом режиме, сывороточная концентрация препарата, равная 2 мг/л, поддерживается в течение более чем 40% длительности интервала дозирования. Таким образом, амоксициллин должен быть активным в отношении

Таблица 1. **ФК/ФД пограничные концентрации для пероральных β -лактамов, наиболее часто используемых для лечения инфекций дыхательных путей (значения МПК₉₀ приведены для штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в России) [26]**

Антибиотик	Суточный режим дозирования		МПК ₉₀ , мг/л, для <i>S. pneumoniae</i> [27]	ФК/ФД пограничные концентрации, мг/л
	Взрослые	Дети		
Амоксициллин	По 500 мг 3 раза	По 40 мг/кг 3 раза	0,03	2
Амоксициллин	По 875 мг 2 раза	По 45 мг/кг/сут 2 раза	0,03	2
Амоксициллин/клавуланат*	По 500 мг 3 раза	По 40 мг/кг 3 раза	0,03	2
Амоксициллин/клавуланат*	По 875 мг 2 раза	По 45 мг/кг 2 раза	0,03	2
Цефаклор	По 500 мг 3 раза	По 40 мг/кг 3 раза	1	0,5
Цефуросксим	По 500 мг 2 раза	По 30 мг/кг 2 раза	0,12	1

Примечание. * – по амоксициллину.

Таблица 2. **ФК/ФД пограничные концентрации для парентеральных β -лактамов, наиболее часто используемых для лечения инфекций дыхательных путей (значения МПК₉₀ приведены для штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в России) [26]**

Антибиотик	Суточный режим дозирования	МПК ₉₀ , для <i>S. pneumoniae</i> , мг/л [27]	ФК/ФД пограничные концентрации, мг/л
Бензилпенициллин	По 2 млн ЕД 4 раза	0,06	4
Цефуросксим	По 0,75 г 3 раза	0,12	4
Цефотаксим	По 1,0 г 3 раза	0,06	2
Цефтриаксон*	По 1,0 г 1 раза	0,06	2
Цефепим	По 1,0 г 2 раза	0,06 [28]	4
Имипенем	По 0,5 г 4 раза	0,06 [28]	1

Примечание. * – рассчитано по сывороточной концентрации свободного (несвязанного) препарата.

микроорганизмов с МПК \leq 2 мг/л. При назначении в дозе 875 мг каждые 12 часов концентрация амоксициллина в сыворотке крови превышает 2 мг/л в течение 4,5 ч каждого 12-часового интервала (или 9 ч в сутки). Следовательно, при таком режиме дозирования сывороточная концентрация препарата, равная 2 мг/л, поддерживается в течение около 40% длительности интервала дозирования. Таким образом, для обоих режимов дозирования амоксициллина пограничная концентрация, рассчитанная на основании ФК/ФД параметров, может быть определена как 2 мг/л.

Каким же образом эти данные могут оказывать помощь при принятии решения в конкретной клинической ситуации?

Зная режимы дозирования и принимая во внимание существование определенной зависимости между ФД параметрами и концентрацией, поддерживаемой в крови в течение 40–50% длительности интервала дозирования, можно вычислить ФК/ФД пограничные концентрации для режимов дозирования различных β -лактамовых антибиотиков

(см. табл. 1, 2). Затем эти пограничные концентрации можно сопоставить с известной МПК для конкретного возбудителя или группы штаммов. Это позволит решить, является ли МПК для данного штамма или МПК₉₀ для группы штаммов равной или меньше ФК/ФД пограничной концентрации (микроорганизм чувствителен к антибиотику) или выше ФК/ФД пограничной концентрации (микроорганизм резистентен к антибиотику). Для некоторых парентеральных β -лактамов, таких как бензилпенициллин, МПК₉₀ для штаммов *S. pneumoniae*, распространенных в настоящее время в США, находится ниже ФК/ФД пограничной концентрации, на основании чего можно предполагать клиническую и микробиологическую эффективность терапии этим антибиотиком. Для других препаратов, таких как цефуросксим и цефтазидим, МПК₉₀ для штаммов пневмококков, циркулирующих на территории США, выше ФК/ФД пограничной концентрации, что и определяет клиническую неэффективность этих антибиотиков при лечении инфекций, вызванных резистентными штаммами.

Необходимо отметить, что приведенные примеры касаются только тех инфекций, при которых концентрация антибиотика в пораженной ткани соответствует определяемой в сыворотке крови, и соответственно не могут быть применимы к ситуациям, когда проникновение препарата в очаг инфекции ограничено (например, инфекции центральной нервной системы). Следовательно, при выборе режима дозирования для лечения менингита должны использоваться более низкие значения ФК/ФД пограничных концентраций для данных антибиотиков.

Как можно использовать приведенные выше ФК/ФД пограничные концентрации против наиболее распространенных возбудителей инфекций?

В табл. 3 указан процент времени от длительности интервала дозирования, в течение которого сывороточные концентрации пероральных β -лактамов

макролидов (в не связанной с белками форме), превышающая МПК₉₀ для чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, поддерживается в течение минимум 50% длительности интервала дозирования (табл. 4). В то же время она не превышает МПК для *H. influenzae* или макролидорезистентных штаммов *S. pneumoniae*. Это может служить объяснением многих проблем, которые отмечаются при использовании макролидов в терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*.

Концентрация-зависимая активность

Основная цель при разработке режимов дозирования для концентрация-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении максимальной концентрации и создании предельно возможной концентрации в очаге инфекции. Препараты с данным механизмом бактерицидной активнос-

Таблица 3. **Время (в % от длительности интервала дозирования), в течение которого сывороточная концентрация пероральных β -лактамов превышает МПК₉₀ для некоторых возбудителей**

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
	пенициллино-чувствительные	умеренно-резистентные	пенициллино-резистентные		
Амоксициллин	100	59	46	0	0
Амоксициллин/клавуланат	100	59	46	41	70
Цефуроксим аксетил	75	35	0	33	33
Цефаклор	60	0	0	0	35

ных антибиотиков превышают значения МПК₉₀ для наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей. Расчеты сделаны для режимов дозирования, представленных в табл. 1. Из табл. 1 видно, что амоксициллин/клавуланат является единственным пероральным β -лактамом, концентрация в сыворотке крови которого превышает МПК₉₀ для всех трех возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) в течение $\geq 0\%$ длительности интервала дозирования. Несмотря на то, что цефалоспорины сохраняют высокую активность в отношении пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae*, однако они не действуют или обладают низкой активностью против пенициллинорезистентных штаммов пневмококка и штаммов с промежуточной устойчивостью. Некоторые из антибиотиков этой группы не обладают также достаточной активностью и в отношении *H. influenzae* и/или *M. catarrhalis*.

Показатель $T > \text{МПК}$ представляет собой важный параметр для определения эффективности некоторых макролидов. Сывороточная концентрация

ти часто характеризуются наличием длительного постантибиотического эффекта, сохраняющегося даже после снижения их концентрации ниже МПК. К концентрация-зависимым антимикробным препаратам относятся аминогликозиды, фторхинолоны, азалиды (азитромицин), кетолиды и ванкомицин. Основными ФК/ФД параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, являются: соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (ПФК₂₄) и МПК – ПФК₂₄/МПК и соотношение между максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (C_{max}) и МПК – C_{max}/МПК. При этом для расчета данных показателей используются значения сывороточных концентраций свободного (не связанного) препарата. Таким образом, МПК при наличии корреляции с соответствующим показателем остается основным ФД критерием эффективности антибиотика.

О клинической и микробиологической эффективности препарата свидетельствуют следующие значения ФК/ФД параметров: соотношение

Таблица 4. **ФК/ФД пограничные концентрации для макролидов**

Антибиотик	Суточный режим дозирования	Пограничные концентрации, мг/л		
		ФК/ФД	по данным NCCLS*	
			<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Эритромицин	По 0,5 г 3 раза	0,25	0,25	С
Кларитромицин	По 0,25 г 2 раза	0,25	0,25	8
Азитромицин	По 0,5 г 1 раз	0,12	0,5	4

Примечание. * NCCLS – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США.

ПФК/МПК $\geq 5-30$ у пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и $\geq 100-125$ – у иммунокомпрометированных пациентов, а также соотношение $C_{max}/МПК \geq 10-12$ [1, 5, 17, 25]. ФК/ФД пограничные концентрации, таким образом, могут быть рассчитаны по формуле ПФК/25 для пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и по формуле ПФК/125 – для иммунокомпрометированных пациентов. Так, например, для азитромицина, ПФК которого равна 3 мг/(л \times ж), ФК/ФД пограничная концентрация для пациентов с нормальным функционированием иммунной системы составляет 0,12 мг/л (3 разделить на 25), что позволяет предположить клиническую эффективность этого препарата при лечении инфекций, вызванных макролидочувствительными штаммами *S. pneumoniae* (МПК₉₀ 0,12 мг/л), но не *H. influenzae* (МПК₉₀ 1–2 мг/л) или макролидорезистентными штаммами *S. pneumoniae* (МПК₉₀ >8 мг/л) [6, 7]. Для антибиотиков из группы фторхинолонов соотношение ПФК/МПК, равное 25, также было использовано для определения ФК/ФД пограничных концентраций (табл. 5). Так, МПК₉₀ для *H. influenzae* оказалась значительно ниже пограничных concentra-

ций, рассчитанных для всех фторхинолонов. Однако МПК₉₀ для *S. pneumoniae* превышает ФК/ФД пограничные концентрации ципрофлоксацина и офлоксацина и в то же время находится ниже ФК/ФД пограничных концентраций новых фторхинолонов [1, 5, 25, 29].

Чувствительность наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей

Чувствительность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах значительно отличается. В то же время в большинстве стран штаммы пневмококков сохраняют чувствительность к β -лактамам, макролидам, доксициклину и триметоприму/сульфаметоксазолу [21, 23]. Тем не менее в настоящее время наблюдается рост резистентности среди штаммов *S. pneumoniae* к фторхинолонам, которая может принять значительные масштабы [23]. Штаммы *H. influenzae* имеют различия по степени чувствительности только к амоксициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу. В то же время практически отсутствуют географические различия в чувствительности к антибиотикам у *M. catarrhalis*.

Таблица 5. **Значения ПФК₂₄, ФК/ФД пограничных концентраций и соотношения ПФК₂₄/МПК₉₀ для некоторых фторхинолонов [26]**

Антибиотик	Суточный режим дозирования	ПФК ₂₄ , мг/(л \times ч)	Связывание с белками, %	ФК/ФД пограничные концентрации, мг/л*	<i>S. pneumoniae</i>	
					МПК ₉₀ , мг/л*	ПФК ₂₄ /МПК ₉₀ **
Ципрофлоксацин	По 0,5 г 2 раза	23	30	1/0,5	2	12/8
Ципрофлоксацин	По 0,75 г 2 раза	40	30	1/1	2	20/14
Офлоксацин	По 0,4 г 2 раза	70	31	2/2	2	35/23
Левифлоксацин	По 0,5 г 1 раз	48	31	2/1	1	50/35
Моксифлоксацин	По 0,4 г 1 раз	48	50	2/1	0,25	192/96

Примечание. * – представленные значения рассчитаны для ПФК по общей/свободной сывороточной концентрации препарата с использованием ПФК=25 в качестве референтного значения по отношению к значению МПК;

** – представленные значения рассчитаны для ПФК по общей/свободной сывороточной концентрации препарата.

Использование ФК/ФД параметров для интерпретации данных по чувствительности микроорганизмов, выделенных в России

ФК/ФД параметры были использованы для интерпретации результатов исследования чувствительности штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных в 14 городах России (табл. 6).

В целом, наблюдался низкий уровень резистентности штаммов *S. pneumoniae* к пероральным и парентеральным β -лактамным антибиотикам, за исключением цефаклора, к которому были резистентны 8,1% штаммов пневмококков. Активность макролидов и азалидов была также высокой: частота резистентности варьировала от 2,6 до 6,2%. Не было выявлено штаммов, резистентных к новым фторхинолонам, таким как левофлоксацин и моксифлоксацин. Наиболее высокий уровень резистентности отмечался к доксициклину (33,5%) и ко-тримоксазолу (42,9%), что в значительной степени ограничивает использование этих препаратов в качестве эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Таблица 6. Чувствительность выделенных в России штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на основании расчетных ФК/ФД пограничных концентраций [27, 30]

Антибиотик	% чувствительных штаммов	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Бензилпенициллин	93,8-95,9	–
Амоксициллин/клавуланат	100	100
Амоксициллин	100	95,8
Цефаклор*	91,9	0,7
Цефуроксим	98,8	83,2
Цефотаксим	100	100
Цефтриаксон	100	100
Эритромицин	93,8–97,4	0
Азитромицин	93,8–97,4	1,4
Кларитромицин	93,8–97,4	0
Клиндамицин*	96,9–98,9	–
Доксициклин	66,5	35
Офлоксацин	95,7	100
Левофлоксацин	100	100
Моксифлоксацин	100	100
Триметоприм/сульфаметоксазол*	57,1	80,4

Примечание. * – на основании пограничных концентраций, рекомендованных NCCLS.

В отношении *H. influenzae*, которая является важным возбудителем инфекций дыхательных путей, большинство β -лактамов обладали высокой активностью. Однако цефаклор, макролиды и доксициклин, учитывая их ФК/ФД пограничные концентрации, имели низкую активность против *H. influenzae*. Не было выявлено штаммов, резистентных как к старым, так и к новым фторхинолонам. К триметоприму/сульфаметоксазолу были чувствительны 80,4% штаммов.

Взаимосвязь между ФК/ФД параметрами и микробиологической и клинической эффективностью

Несмотря на ограниченное количество исследований у людей, при проведении которых определялась частота эрадикации возбудителя, результаты многих из них указывают на четкую взаимосвязь между микробиологической эффективностью препарата и его ФК/ФД профилем. В табл. 7 и 8 представлены результаты исследований у пациентов с острым средним отитом [6, 7] и обострением хронического бронхита [13, 31, 32], в которых была подтверждена такая корреляция.

Так, S. Preston и соавт. [25] провели исследование, включавшее 134 госпитализированных пациента с лабораторно подтвержденными инфекциями дыхательных путей, кожи или осложненными инфекциями мочевыводящих путей, которые получали левофлоксацин в/в в дозе 0,5 г/сут в течение 5–14 дней. Авторы исследования попытались установить корреляцию между клинической эффективностью терапии левофлоксацином и ФК/ФД параметрами на 3-и сутки лечения, с учетом значений МПК препарата для возбудителей, выделенных у соответствующих пациентов [25]. Оказалось, что у пациентов с соотношением ПФК/МПК >100 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} >12$ неудовлетворительный ответ на терапию был зарегистрирован в 1% случаев, в то время как у пациентов с соотношением ПФК/МПК, равным 25–100, или соотношением $C_{\max}/\text{МПК}$, равным 3–12, этот показатель составил 12%. У пациентов с соотношением ПФК/МПК <25 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} <3$ частота неэффективности тера-

Таблица 7. Микробиологическая эффективность различных режимов терапии острого среднего отита [6, 7]

Препараты	Суточный режим дозирования	Частота микробиологической неэффективности, %		
		<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>
		пенициллино-чувствительные	пенициллино-резистентные	
Плацебо	–	84	Нет данных	52
Цефаклор	40 мг/кг в 3 приема	10	62	40
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг в 2 приема	9	21	15
Амоксициллин	40–50 мг/кг в 2–3 приема	10	20	23/63*
Амоксициллин/клавуланат	45 мг/кг в 2 приема	10	0	23
Амоксициллин/клавуланат	90 мг/кг в 2 приема	0	9	4
Цефтриаксон (1 сут)	50 мг/кг в одно введение	0	53	0
Цефтриаксон (3 сут)	50 мг/кг в одно введение	0	9	0
Азитромицин	10 мг/кг в один прием в течение 3 дней, или 10 мг/кг в один прием в 1-й день, затем 5 мг/кг в один прием со 2-го по 5-й день	Азитромицино-чувствительные	92	57
		Азитромицино-резистентные	5	
Триметоприм/сульфаметоксазол	–	Триметоприм/сульфаметоксазоло-чувствительные	79	0/50**

Примечание. * – для штаммов, не являющихся/являющихся продуцентами β-лактамаз;
** – для штаммов, чувствительных (резистентных) к триметоприму/сульфаметоксазолу.

Таблица 8. Микробиологическая эффективность различных режимов терапии обострения хронического бронхита

Ссылка	Антибиотик	Частота микробиологической неэффективности, %		
		<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	все возбудители
Beghi G., et al., 1995 [13]	Азитромицин	30	50	33
	Амоксициллин/клавуланат	0	0	1
Chodosh S.J., et al., 1998 [31]	Ципрофлоксацин	10	0	4
	Цефуроксим аксетил	0	14	18
Chodosh S.J., et al., 1998 [32]	Ципрофлоксацин	17	0	8
	Кларитромицин	7	35	23

Примечание. * – p<0,01 для всех микроорганизмов во всех трех исследованиях.

пии левофлоксацином оказалась еще выше и достигала 43%.

Заключение

ФК и ФД параметры – важнейшие критерии, определяющие эффективность антимикробной терапии и являющиеся рациональной основой для ус-

тановления клинически значимых пограничных концентраций. В ранних исследованиях *in vitro* активность не была в достаточной степени связана с фармакокинетикой. В настоящее время ясно, что следует учитывать ФК/ФД характеристики, так как они позволяют использовать оптимальные режимы дозирования антибиотиков и определять

клинически значимые пограничные концентрации. При разработке адекватных режимов дозирования антибиотиков и выборе оптимальной эмпирической терапии следует предусматривать возможность сопоставления режимов дозирования антибиотиков с ФК/ФД параметрами, необходимыми для эффективной терапии инфекций, вызванных новыми антибиотикорезистентными штаммами. Определение пограничных концентраций на основании

ФК/ФД профиля препарата требует изменения многих пограничных концентраций, использующихся в настоящее время. Этот процесс начался еще в 2000 году в США с пересмотра пограничных концентраций для *S. pneumoniae* и пограничных концентраций пероральных β -лактамов. Более того, последние рекомендации по лечению инфекций дыхательных путей основаны главным образом на данных о ФК/ФД профилях препаратов.

Литература

- Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
- Craig W.A. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:89-96.
- Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:213-7.
- Craig W.A. Postantibiotic effects and dosing of macrolides, azalides, and streptogramins. In: Zinner S.H., Young L.S., Acar J.F., Neu H.C., editors. Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 27-38.
- Craig W.A., Dalhoff A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlman J., Dalhoff A., Zeiler H.J., editors. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer Verlag; 1997.
- Dagan R., Leibovitz E., Leiberman A., Yagupsky D. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:S57-S65.
- Dagan R., Johnson C.E., McLinn S., et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:95-104.
- De Abate C.A., Henry D., Bensch G., et al. Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study. Sparfloxacin Multicenter ABECB Study Group. *Chest* 1998; 114:120-30.
- Dowell S.F., Butler J.C., Geibink G.S., Jacobs M.R., Jernigen D., Musher D.M., Rakowsky A., Schwartz B., and the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1-9.
- Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 1997; 9(Suppl 3):38-44.
- Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Clin Ther* 1998; 20:885-900.
- Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
- Beghi G., Berni F., Carratu L., et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* 1995; 7:146-52.
- Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol* 1996; 25:249-56.
- Campbell D.G. Overview of community acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin North Am* 1994; 78:1035-48.
- Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275:134-41.
- Forrest A.D., Nix E., Ballou C.H., et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1073-81.
- Goldstein F., Bryskier A., Appelbaum P.C., et al. The etiology of respiratory tract infections and the antibacterial activity of fluoroquinolones and other oral antibacterial agents against respiratory pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 2):2S8-2S18.
- Goldstein F.W. Choice of an oral beta-lactam antibiotic for infections due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:255-7.
- Grossman R.F. How do we achieve cost-effective options in lower respiratory tract infection therapy? *Chest* 1998; 113 (Suppl 3):205-10.
- Gr neberg R.N., Felmingham D., and the Alexander Project Group. Results of the Alexander Project: a continuing, multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:169-81.
- Hoberman A., Paradise J.L., Block S., et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media: relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:955-62.
- Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A., et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on phar-

- macodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1901-8.
24. Marchant C.D., Carlin S.A., Johnson C.E., Shurin P.A. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the 'Polyanna phenomenon'. *J Pediatr* 1992; 120:72-7.
25. Preston S.L., Drusano G.L., Berman A.L., et al. Prospective development of pharmacodynamic relationships between measures of levofloxacin exposure and measures of patient outcome. *JAMA* 1998; 279:125-9.
26. Jacobs M.R. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:589-96.
27. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:229-46.
28. Kozlov R.S., Kretchikova O.I., Sivaya O.V., et al. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Different Regions of Russia: Results of prospective Multicentre Study (phase A of project PeHAS-I). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Russian)* 2002; 3:267-77.
29. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123 (Suppl 1, Part 2):S1-S32.
30. Kozlov R.S., Bogdanovitch T.M., Appelbaum P.C., et al. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2963-8.
31. Chodosh S., McCarty J., Farkas S., et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722-9.
32. Chodosh S., Schreurs A., Siami G., et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:730-8.

УДК [615.33:577.182.99].032.13

Постоянная инфузия β -лактамов как альтернатива традиционным методам введения

Л.С. Страчунский, А.Е. Мягков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Исследования *in vitro* и эксперименты на животных показали, что клиническая эффективность β -лактамовых антибиотиков зависит от времени (Т), в течение которого концентрация препарата превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) его в отношении данного возбудителя ($T > \text{МПК}$). В среднем считается, что поддержание $T > \text{МПК}$ в течение примерно 50% интервала дозирования позволяет получить удовлетворительные результаты терапии. Эти данные были подтверждены в клинических исследованиях. Для пациентов с иммунодефицитными состояниями необходимо стремиться к более высоким показателям: $T \geq 5\text{МПК}$ в течение всего интервала дозирования. Постоянная инфузия (ПИ) позволяет поддерживать необходимую концентрацию антибиотика в крови на протяжении всей инфузии. Клинические иссле-

дования у пациентов с муковисцидозом, грамположительными инфекциями, нейтропенической лихорадкой и грамотрицательным сепсисом продемонстрировали, по крайней мере, сходную эффективность этого режима терапии и традиционного интермиттирующего введения (ИВ), а также возможность снижения суточной дозы препарата при одинаковых исходах лечения без увеличения числа нежелательных лекарственных реакций. ПИ имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед ИВ. Однако для получения окончательных выводов необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Ключевые слова: β -лактамы, антибиотики, постоянная инфузия, интермиттирующее введение.

Continuous Infusion of β -Lactam Antibiotics as an Alternative to Conventional Methods of Administration

L.S. Stratchounski, A.E. Myagkov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

In vitro studies and animal models have shown that clinical efficacy of β -lactams depends on the duration of time plasma drug concentration needed to exceed the minimal inhibitory concentration for causative microorganism (time above MIC). In general, time above MIC for about 50% of the dosing interval is strongly associated

with successful treatment outcomes. Several clinical trials have also confirmed these data. This PK-PD parameter should be more strict for immunocompromised patients – time above 5MIC for 100% of the dosing interval. Continuous infusion of β -lactams provides adequate plasma drug concentration for 100% of the dosing interval. Clinical studies of patients with cystic fibrosis, gram-positive infections, febrile neutropenia, and gram-negative sepsis have shown that continuous infusion is at least as effective as conventional intermittent bolus infusion. Continuous infusion also permits daily dose of drug to be

Контактный адрес:
Леонид Соломонович Страчунский
Факс: 0812-611294
Эл. почта: les@antibiotic.ru

reduced without deterioration of treatment outcomes and increase in adverse drug reactions rate. Continuous infusion appears to have some pharmacokinetic, economic and clinical advantages compared to intermittent admin-

istration. However, benefits of this approach require further clinical investigations to be conducted.

Key words: β -lactams, continuous infusion, intermittent bolus infusion.

Введение

По мере внедрения антибиотиков в клиническую практику менялись взгляды врачей относительно доз антибактериальных препаратов, кратности и способов их введения, а также продолжительности курсов. Так, в течение первого десятилетия использования пенициллина режимы его дозирования менялись от 15 000–25 000 ЕД 8 раз в сутки до 200 000–300 000 ЕД 2–3 раза в течение дня. Иногда суточная доза доводилась до 60 млн и даже 90–100 млн ЕД [1], что в наши дни считается неприемлемым. В подавляющем большинстве случаев в настоящее время антибиотики назначают не более 3–4 раз в сутки. Альтернативным вариантом введения антимикробных препаратов (АМП) является *постоянная инфузия (ПИ)*, которая проводится на протяжении нескольких суток. В последние годы интерес к этому методу существенно возрос, что объясняется появлением новых данных, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях.

Стратегия поиска и критерии отбора исследований

Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed по ключевым словам «continuous infusion of beta-lactam antibiotics», «continuous infusion of penicillins», «continuous infusion of cephalosporins» и в пристатейных списках литературы по соответствующей тематике.

Особенности фармакодинамики разных классов антибиотиков

Клиническая эффективность любого препарата неразрывно связана с его фармакокинетикой и фармакодинамикой. Фармакокинетика включает в себя абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию антибиотика. Именно эти процессы определяют концентрацию АМП в крови и тканях, включая очаг инфекции. Для АМП под фармакодинамикой понимают воздействие препарата на возбудителя в очаге инфекции и зависимость антимикробного эффекта от концентрации и времени действия.

Согласно исследованиям, проведенным в течение последних десятилетий, антибактериальные препараты на основании их фармакодинамики могут быть разделены на две группы [2]:

1. **Препараты с концентрация-дозозависимым эффектом.** Представителями этой группы являются

аминогликозиды, фторхинолоны, кетолиды и метронидазол. Для них характерна корреляция между эффективностью и величиной отношения максимальной концентрации препарата (C_{\max} в сыворотке крови) к его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК), т. е. $C_{\max}/\text{МПК}$, или величины отношения *площади под фармакокинетической кривой* (ПФК) к МПК, т. е. ПФК/МПК (рис. 1) [2–4]. Кроме того, эти антибиотики обладают *постантибиотическим эффектом* (ПАЭ) – способностью предотвращать размножение микроорганизмов в течение еще некоторого времени после удаления препарата из среды, в которой растут микроорганизмы [5].

2. **Препараты с время-зависимым эффектом.** К ним относятся β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы), гликопептиды, тетрациклины, ко-тримоксазол, линезолид, клиндамицин, многие макролиды (кроме азитромицина). Для этих АМП важнейший фармакодинамический параметр – это время (Т), в течение которого концентрация препарата превышает МПК ($T > \text{МПК}$) [2–4, 6]. В опытах *in vitro* и на животных было показано, что β -лактамы обладают максимальной антимикробной активностью при концентрации, в 4–5 раз превышающей МПК возбудителя (рис. 1) [3, 7, 8]. Дальнейшее повышение концентрации β -лактамов не ведет к увеличению их антимикробной активности. Эти данные убедительно опровергают довольно распространенную точку зрения о том, что для получения гарантированного клинического эффекта следует применять АМП в максимальных дозах.

Вторым широко распространенным убеждением является представление о том, что при тяжелых инфекциях антибиотики необходимо вводить по возможности более часто. Однако эта точка зрения, исходящая больше из житейского здравого смысла, не находит подтверждения в научных исследованиях. В опытах на животных продемонстрирована зависимость между эффективностью β -лактамов и временем, в течение которого концентрация препарата превышала его МПК в отношении возбудителя инфекции [9]. При лечении цефотаксимом пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у мышей с нейтропенией, минимальный бактериостатический эффект достигался при $T > \text{МПК}$, составляющем 30–40% от интервала между введениями антибиотика. Максимальное действие антибиотика наблю-

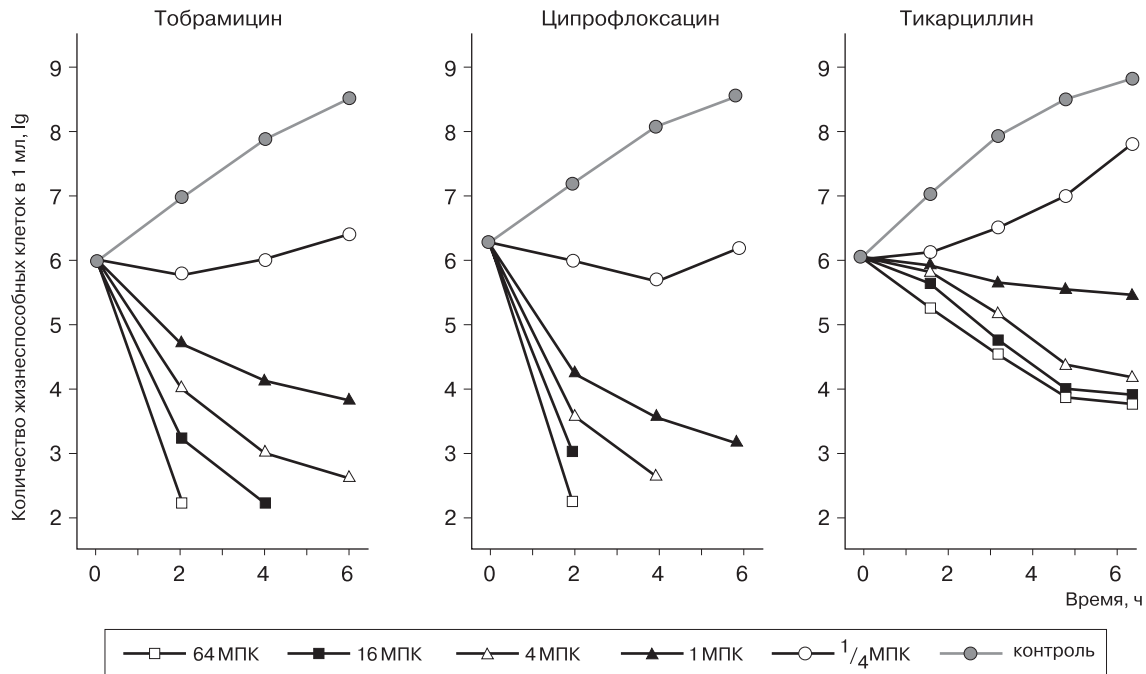


Рис. 1. Влияние увеличения концентрации тобрамицина, ципрофлоксацина и тикарциллина (от $1/4$ МПК до 64 МПК) на их бактерицидную активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa in vitro* [3].

далось при $T > \text{МПК}$, составляющем 60–70% интервала дозирования [10]. Подобные результаты показаны и для животных с пневмококковой инфекцией при лечении разными цефалоспоридами (рис. 2) [11]. Таким образом, многочисленные опыты на животных подтвердили, что $T > \text{МПК}$, в среднем равное 50%, позволяет получить удовлетворительные результаты терапии [6, 12].

Минимальная величина $T > \text{МПК}$ зависит непосредственно от двух участников комбинации: β -лактама – возбудителя [13]. Для разных групп β -лактамов этот показатель отличается из-за наличия или отсутствия у антибиотика ПАЭ в отношении конкретного микроорганизма. Пенициллины и цефалоспорины не обладают ПАЭ в отношении грамотрицательных бактерий, но проявляют его *in vivo* в отношении стафилококков [5, 14]. Пенициллин и цефалоспорины оказывают умеренный ПАЭ в отношении *S. pneumoniae in vitro*, но не *in vivo* [14–16]. Из всех β -лактамовых антибиотиков только карбапенемы демонстрируют продолжительный ПАЭ, проявляющийся в отношении и грамотрицательных, и грамположительных микроорганизмов [17–19]. Таким образом, минимальный интервал, когда $T > \text{МПК}$, для пенициллинов и карбапенемов меньше (30–40% и 20–30% соответственно), чем для цефалоспоринов (40–50%) [20–22]. Интервал $T > \text{МПК}$ также может быть уменьшен при терапии

стафилококковой инфекции по сравнению с инфекциями, вызванными грамотрицательными микроорганизмами и стрептококками [21]. Однако, когда используются β -лактамы антибиотиками, не проявляющие ПАЭ в отношении возбудителя, для получения максимального эффекта $T > \text{МПК}$ должно приближаться к 100% [9].

Сходные данные, несмотря на сложность их получения, были продемонстрированы и в клинических исследованиях. Например, у детей с острым средним отитом эрадикация *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* из жидкости среднего уха отмечалась в 80–85% случаях при $T > \text{МПК}$ для возбудителей, равном 40–50% (рис. 3) [23]. Поддержание концентрации β -лактамов в течение такого интервала дозирования подходит для пациентов с нормально функционирующей иммунной системой [13]. У пациентов с иммунодефицитом для достижения клинического эффекта необходимо стремиться к более высоким параметрам: $T > 5\text{МПК}$ в течение 100% интервала дозирования [6].

Таким образом, эффективность β -лактамовых антибиотиков, бактерицидное действие которых носит зависимый от времени характер, достигается при относительно низких концентрациях [24]. Поддерживать такие концентрации можно или путем более частых инъекций, или при постоянной инфузии антибиотика. При этом во многих клинических

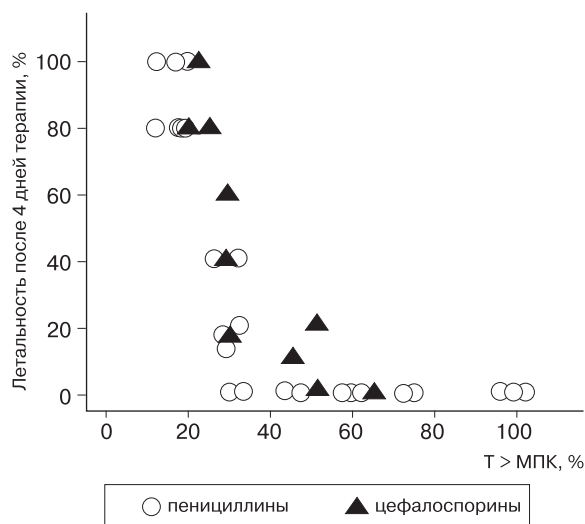


Рис. 2. Зависимость между временем, в течение которого концентрация пенициллинов и цефалоспоринов превышала МПК для *Streptococcus pneumoniae* ($T > \text{МПК}$), и выживаемостью животных. Усредненные данные, полученные для нескольких β -лактамов [11].

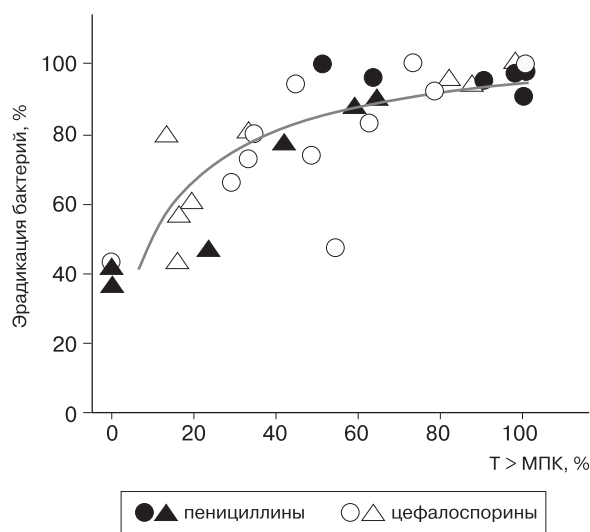


Рис. 3. Зависимость между $T > \text{МПК}$ и эрадикацией *S. pneumoniae* (○) и *H. influenzae* (△) для разных β -лактамов у детей с острым средним отитом [11]. Усредненные данные, полученные для 10 β -лактамов.

ситуациях совсем не обязательно стремиться к показателю $T > \text{МПК}$, равному 100%, т. е. возможны перерывы в инфузии. Для интермиттирующего введения (ИВ) характерны пиковые подъемы концентрации, значительно превышающие МПК в отношении возбудителя (при этом бактерицидная активность β -лактамов значительно не возрастает), и падение концентрации в крови между инъекциями

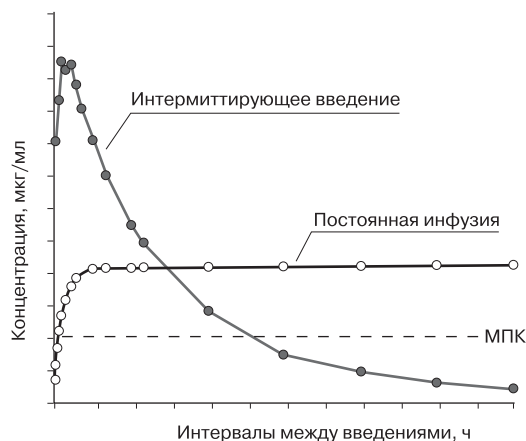


Рис. 4. Изменение концентрации β -лактама в крови при ПИ с нагрузочной дозой и при ИВ [28]

ниже МПК (рис. 4), что может привести к возобновлению размножения бактерий. Полагают, что непрерывная инфузия β -лактамов позволяет достичь максимального бактерицидного эффекта и улучшить исходы терапии [25–27].

Исследования фармакокинетики при ПИ *in vitro* с использованием динамических моделей

Исследования *in vitro* на фармакодинамических моделях имитируют фармакокинетические параметры АМП в живом организме. Разработано несколько различных моделей, некоторые из которых применялись для сравнения ПИ и ИВ β -лактамов.

В двух работах показана более высокая эффективность ПИ цефтазида и цефепима в сравнении со стандартным методом введения этих антибиотиков [7, 29], в то же время в исследовании D.M. Carpelletty и соавт. разницы между режимами дозирования не найдено [30] (табл. 1).

Исследования эффективности ПИ на лабораторных животных

Исследования на животных показали, что ПИ β -лактамов имеет оптимальный фармакокинетический профиль: более продолжительное время, в течение которого концентрация антибиотика остаётся выше МПК [31]. Для быстрого достижения бактерицидной концентрации предложено введение нагрузочной болюсной дозы (НД) [24, 31, 32].

Опыты проводились на различных животных моделях с разными сочетаниями «инфекция – β -лактамы». В подавляющем большинстве исследований продемонстрировано преимущество ПИ β -лактамов перед ИВ по следующим показателям:

Таблица 1. Сравнительные исследования эффективности постоянной инфузии и интермиттирующего введения β -лактамов *in vitro* (на фармакодинамических моделях)

Антибиотик	Режим дозирования	Эффективность	Ссылка
Цефтазидим	ПИ: 300 мг/л ИВ: 100 мг 3 р/сут	ПИ=ИВ для <i>P. aeruginosa</i> с МПК=16 мг/л ПИ>ИВ для <i>P. aeruginosa</i> с МПК=1 и 4 мг/л	[7]
Цефепим	ПИ: НД 1 г, ПД 2 г/сут. ИВ: 1 г 2 р/сут \pm тобрамицин	ПИ>ИВ для <i>P. aeruginosa</i>	[29]
Цефтазидим	ПИ: НД 2 г, ПД 5, 10 и 20 мг/л. ИВ: 2 г 2 и 3 р/сут \pm амикацин 15 мг/кг/сут	ПИ (10 и 20 мг/л)=ИВ (8 и 12 ч интервалы) для <i>P. aeruginosa</i>	[30]

Примечание. Здесь и в табл. 2–7: ПИ – постоянная инфузия. ИВ – интермиттирующее введение. НД – нагрузочная доза. ПД – поддерживающая доза. ПИ=ИВ – одинаковая эффективность режимов; ПИ>ИВ – более выраженный бактерицидный эффект постоянной инфузии.

уменьшение суточной дозы препарата при одинаковых исходах лечения, лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции, снижение летальности [33–39] (табл. 2). Только в работе W.C. Hellinger и соавт. не выявлено преимуществ ПИ при лечении ампициллином экспериментального эндокардита у кроликов, вызванного чувствительными и резистентными к аминогликозидам штаммами *Enterococcus faecalis* [40].

Показано, что животные с иммунодефицитом нуждаются в более высоких дозах АМП, а также в поддержании $T > \text{МПК}$ в течение всего интервала дозирования. ПИ β -лактамов в таких случаях наиболее привлекательный метод введения, позволяющий уменьшить дозу антибиотика в несколько раз [34, 35]. В то же время увеличение дозы ампициллина при ПИ у крыс с энтерококковым эндокардитом не повышало эффективность лечения, что подтверждает время-зависимый характер действия β -лактамов и возможность использования их в относительно низких дозах [36].

Исследования эффективности ПИ на добровольцах

Несмотря на довольно оптимистичные результаты, полученные на животных, прямой перенос их на человека полностью не возможен. Прежде всего, имеются различия в фармакокинетике препаратов. Так, у мышей период полувыведения большинства β -лактамов гораздо короче (около 20 мин), и плазменная концентрация падает ниже МПК уже через 1–2 ч после инъекции [25].

Изучение фармакокинетики на здоровых добровольцах практически всегда предшествует исследованиям у больных людей, так как в этом случае можно получить идеальную фармакокинетическую картину, не искаженную патологическими процессами. Из последних наибольшее значение имеют нарушения функции органов экскреции, прежде

всего почек. Например, у пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями клиренс цефтазидима и объем его распределения больше, чем у добровольцев [41].

Исследования на добровольцах показали, что ПИ обычной суточной дозы β -лактамов позволяет поддерживать концентрацию выше МПК (для некоторых штаммов микроорганизмов $>4\text{МПК}$) в течение всего интервала дозирования [42–44] (табл. 3). Для получения одинаковых концентраций в плазме при ПИ используется меньшая доза β -лактамов, чем при ИВ [45, 46]. Так, при использовании цефтазидима суточная доза может быть уменьшена в 2 раза с сохранением бактерицидной активности плазмы [45].

Сходные данные получены и для ингибиторозащищенных β -лактамов. Бактерицидная активность плазмы при интермиттирующем введении пиперацилина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата в обычных суточных дозировках проявляется в пределах менее 50% интервала дозирования в отношении *P. aeruginosa*. Такие же данные получены и для ампициллина/сульбактама в отношении *E. faecalis* [47]. Авторы предполагают, что ПИ улучшит бактерицидный профиль этих антибиотиков для микроорганизмов с высоким значением МПК. В исследовании K.Q. Vui и соавт. [48] продемонстрирована возможность снижения суточной дозы тикарциллина/клавуланата, назначенного в инфузионном режиме, на 30% по сравнению с ИВ, при этом без снижения бактерицидной активности плазмы.

Учитывая, что именно концентрация АМП в очаге инфекции определяет его бактерицидные свойства, представляет интерес исследование U. Hollenstein и соавт. [49], в котором показано, что ПИ цефпинома позволяет получить более высокие концентрации антибиотика в мышечной ткани и подкожножировой клетчатке по сравнению с ИВ такой же дозы.

Таблица 2. Сравнительные исследования эффективности постоянной инфузии и интермиттирующего введения β -лактамов на животных

Антибиотик	Режим дозирования	Животная модель, инфекция, возбудитель	Результаты исследований	Ссылка
Меропенем Цефпиром	ПИ: 250 мг в течение 8 ч. ИВ: 250 мг за 30 мин. ПИ: 500 мг за 6 ч. ИВ: 1 г	Свиньи	При ИВ концентрации препаратов <МПК для <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> между введениями. При ПИ Т > МПК составляет 100% при использовании НД для этих микроорганизмов	[31]
Цефтазидим	Н.у.	Крысы, пневмония, <i>K. pneumoniae</i>	ПИ 0,36 мг/кг= ИВ 1,42 мг/кг для крыс без иммунодефицита. ПИ 1,52 мг/кг= ИВ 24,37 мг/кг для крыс с иммунодефицитом	[33, 34]
Пенициллин	ПИ: 3,5 мг/кг ИВ: 2 мг/кг 2 р/сут в/м; 100–102 мг/сут 2–3 р/сут в/м	Крысы, пневмония, <i>S. pneumoniae</i>	ПИ=ИВ 4 мг/сут для нормальных крыс. ПИ=ИВ 100–102 мг/сут для крыс с иммунодефицитом	[35]
Ампициллин	ПИ ₁ : 450 мг/кг; ПИ ₂ : 4,5 г/кг. ИВ: 150 мг/кг 3 р/сут в/м	Крысы, эндокардит, <i>E. faecalis</i>	ПИ ₁ >ИВ в снижении уровня летальности, количестве бактериемий, большей частоте стерилизации сердечных вегетаций. ПИ ₁ =ПИ ₂	[36]
Цефазолин	ПИ ₁ : 90 мг/кг; ПИ ₂ : 180 мг/кг и/п. ИВ ₁ : 30 мг/кг 3 р/сут и/п; ИВ ₂ : 60 мг/кг 3 р/сут и/п	Крысы, подкожный абсцесс, <i>S. aureus</i>	ПИ>ИВ в снижении числа абсцес-сов, в уменьшении их диаметра, луч-шем проникновении антибиотика в ткани	[37]
Цефтазидим	ПИ ₁ : 4 г/сут; ПИ ₂ : 6 г/сут; ПИ ₃ : 8 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут + ами- кацин 15 мг/кг/сут	Кролики, эндокардит, <i>P. aeruginosa</i>	ПИ ₁ =ИВ для чувствительных штам- мов с МПК 1 мг/л; ПИ ₂ =ИВ для продуцентов оксацил- линазы с МПК 8 мг/л; ПИ ₃ >ИВ для продуцентов TEM-2 с МПК 4 мг/л. При ПИ концентрация в очаге ин- фекции >МПК в течение всего времени введения	[38]
Цефазолин	ПИ: 180 мг/кг и/п. ИВ: 60 мг/кг 3 р/сут и/п	Мыши, инфекция мягких тканей, <i>K. pneumoniae</i>	ПИ>ИВ в снижении уровня леталь- ности (19 и 80% соответственно)	[39]
Ампициллин	Н.у.	Кролики, эндокар- дит, аминоглико- зидорезистентные и аминогликозидо- чувствительные штаммы <i>E. faecalis</i>	ПИ=ИВ	[40]

Примечание. Н.у. – нет указаний; и/п – интраперитонеально.

ПИ=ИВ – одинаковая клиническая эффективность двух методов;

ПИ>ИВ – преимущество постоянной инфузии, более высокая клиническая эффективность ПИ.

Исследования ПИ на пациентах

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры β -лактамов, назначенных в виде ПИ у разных групп пациентов

имеют свои особенности (табл. 4). Наибольшее число исследований посвящено изучению цефтазидима [50–54]. В большинстве работ отмечается преимущество ПИ в достижении максимального показателя Т > МПК [50, 52] или Т > 4МПК [53, 54]. Если оба режима характеризовались одинаковыми

Таблица 3. Сравнительные фармакодинамические исследования, проведенные на добровольцах, при ПИ и ИВ β -лактамов

Антибиотик	Режим дозирования	Дизайн исследования	Количество добровольцев ПИ/ИВ	Результаты исследования	Источник
Цефтазидим	ПИ: НД 0,5 г, ПД: 3 г/сут	О	12	$T > \text{МПК} = 100\%$ для <i>P. aeruginosa</i> с МПК 1 мг/л	[42]
Азтреонам	ПИ: 6 г/сут	О	8	$T \geq 4\text{МПК}$ для <i>Escherichia coli</i> и <i>P. aeruginosa</i>	[43]
Цефтазидим	ПИ ₁ : 2 г/сут; ПИ ₂ : 3 г/сут; ИВ ₁ : 1 г 2 р/сут; ИВ ₂ : 1 г 3 р/сут	О, Ср, Р	12/12	$T > \text{МПК} = 100\%$ в отношении <i>E. coli</i> для всех 4 режимов дозирования. При ИВ ₁ $T > \text{МПК}$ для <i>P. aeruginosa</i> – 52%, при ИВ ₂ – 82%, при ПИ – 100%	[44]
Цефтазидим	ПИ: 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Ср	6/6	ПИ=ИВ по бактерицидной активности плазмы для <i>P. aeruginosa</i>	[45]
Цефепим	ПИ ₁ : 3 г/сут; ПИ ₂ : 4 г/сут. ИВ: 2 г 2 р/сут	О, Ср, ИВ→ПИ	12/12	В отличие от ИВ при ПИ $T > \text{МПК}$ для <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. cloacae</i> и <i>S. aureus</i> . При ПИ ₂ – $T > 4\text{МПК}$ для штаммов с МПК 4 мг/л	[46]
Тикарциллин/ клавуланат	ПИ: НД 3 г, ПД 12 г/сут (по тикарциллину). ИВ: 3 г 6 р/сут	О, Ср,	9/12	ПИ=ИВ	[48]
Цефпиром	ПИ: 2 г за 8 ч. ИВ: 2 г болюсное введение	О, Ср, Р	12/12	При ПИ концентрация цефпинома в мышцах и подкожной жировой клетчатке выше, чем при ИВ	[49]

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4, 6: О – открытое, Ср – сравнительное, Р – рандомизированное исследование. ИВ→ПИ – пациенты сначала получали антибиотик в интермиттирующем режиме, а затем этим же пациентам препарат назначался в виде постоянной инфузии; ПИ=ИВ – одинаковая бактерицидная активность плазмы.

показателями $T > \text{МПК}$, то для инфузионного введения использовалась меньшая суточная доза β -лактама [50, 51, 55].

В нескольких исследованиях оценивалось проникновение антибиотиков при ПИ в очаг инфекции. Так, ПИ цефтазидима у пациентов с тяжёлыми интраабдоминальными инфекциями обеспечивает поддержание оптимальных концентраций препарата ($>4\text{МПК}$) в перитонеальной жидкости на протяжении практически всего интервала дозирования, в отличие от ИВ равной суточной дозы [54]. В двух других исследованиях сравнивались концентрации антибиотиков в плазме и в жидкости, выстилающей альвеолы, у пациентов с тяжёлыми нозокомиальными пневмониями. Было показано, что при ПИ цефепима и цефтазидима концентрация в жидкости, выстилающей альвеолы, составляет 87,7 и 20,6% от плазменной соответственно [56, 57]. Такие концентрации превышают МПК для большинства чувствительных микроорганизмов. Для бактерий с высоким значением МПК, например *P. aeruginosa*, необходимо назначение более высоких доз цефтазидима.

В нескольких работах применялось компьютерное моделирование для расчетов фармакокинетических параметров ПИ β -лактамов в разных клинических ситуациях. В исследовании E. Castagnola [58] была показана возможность применения ПИ цефтазидима у пациентов с нейтропенической лихорадкой. Несмотря на двухчасовые перерывы в инфузии (через каждые 22, 10 или 6 ч), плазменная концентрация антибиотика поддерживалась на уровне, превышающем 5МПК для чувствительных микроорганизмов в течение 65–80% всего курса терапии. Такой режим позволяет транспортировать пациентов в другие отделения для выполнения диагностических процедур.

В работе J.L. Kutí и соавт. [59] оценивалась возможность использования ПИ стандартных доз пиперацилина/тазобактама (от 9 до 13,5 г/сут) для лечения синегнойной инфекции. Было подсчитано, что $T > \text{МПК}$ для *P. aeruginosa* составляет 97%, а $T > 5\text{МПК}$ – 81%.

По данным J. Liptan и соавт. [60], также выявлены фармакокинетические преимущества ПИ це-

фепима – увеличение остаточной концентрации в плазме у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Несравнительные клинические исследования

Количество клинических работ по изучению эффективности ПИ β -актамных антибиотиков ограничено. В обзор включены 14 исследований, из них несравнительных – 6. Во всех неконтролируемых исследованиях показана хорошая клиническая эффективность β -лактамов, назначенных для ПИ (табл. 5). Большая часть работ также посвящена ПИ цефтазида. Доказана его хорошая эффективность у такой трудной для терапии категории больных, как пациенты с нейтропенией. Клиническое выздоровление отмечено у 50–68%, а улучшение у 95% больных [61–63]. В недавно проведенном исследовании показана возможность применения ПИ цефтазида у детей с нейтропенической лихорадкой после химиотерапии [64]. Сходные данные получены и у пациентов с муковисцидозом: ремиссия наблюдалась в более чем 90% случаев [65, 66].

В двух исследованиях изучалась ПИ антистафилококкового пенициллина флуклосациллина при инфекциях, вызванных метициллиночувствительным *S. aureus* [67, 68]. Инфузионное назначение препарата позволило добиться клинического излечения в 82–96% случаев

В 5 работах пациенты получали ПИ цефтазида или флуклосациллина амбулаторно [63–68]. Они не меняли свой обычный образ жизни и предпочитали такой вид терапии на дому госпитализации.

В исследовании S.E. Pass и соавт. [69] ПИ цефуроксима использовалась для профилактики раневой инфекции после коронарного шунтирования. Не было отмечено ни одного случая инфекционного осложнения.

Сравнительные клинические исследования

В настоящее время сравнительные клинические исследования ПИ проводятся в основном для ответа на два вопроса:

- позволит ли ПИ снизить суточную дозу антибиотика по сравнению с ИВ;
- повысится ли эффективность антибактериальной терапии при лечении заболеваний, вызванных микроорганизмами со сниженной чувствительностью [6].

Все найденные в литературе сравнительные исследования были открытыми, из них цефтазиду посвящены 4 зарубежных [41, 70–72] (табл. 6) и 1 отечественное исследование [73]. В рандомизиро-

ванном исследовании S.D. Hanes и соавт. [41] у травматологических пациентов с нозокомиальной пневмонией для ПИ использовалась в 2 раза меньшая суточная доза цефтазида. Не было получено статистически значимой разницы в исходах лечения, в длительности искусственной вентилизации легких (ИВЛ), продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре. Автор отмечает, что экстраполяция этих результатов на больных с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter calcoaceticus* – микроорганизмов с большой величиной МПК – вряд ли возможна. При ИВ, в отличие от ПИ, концентрация антибиотика в плазме будет меньше МПК для этих микроорганизмов в течение значительного интервала времени, что может привести к возобновлению роста бактерий и клинической неэффективности.

Похожая работа была выполнена D.P. Nicolau и соавт. [70]. У пациентов в ОРИТ с нозокомиальными пневмониями суточная доза цефтазида также была в 2 раза меньше, при этом клиническая эффективность составила 94% при ПИ и 83% – для ИВ, однако статистические различия незначимы. Не выявлено различий и в длительности госпитализации.

В открытом сравнительном исследовании ПИ цефтазида применялась у детей с муковисцидозом [71]. За 4–9 месяцев до этого все они получили курс цефтазида в обычном интермиттирующем режиме, но в 2 раза более высокой суточной дозе. Дополнительно в обеих группах применялся амикацин. Из 11 клинических и лабораторных параметров статистически значимые различия получены только для изменения преальбумина, уровень которого был больше в группе ПИ, что, по мнению авторов, говорит о преимуществе ПИ. Концентрация цефтазида в мокроте была сравнима при обоих методах введения.

В недавно опубликованном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивалась клиническая эффективность цефтазида у пациентов ОРИТ с вентилятор-ассоциированной пневмонией [72]. Для ПИ использовалась на одну треть меньшая суточная доза препарата. Статистически значимых отличий между группами не найдено, тем не менее авторы считают, что такой дозы цефтазида, применяемой для ПИ, может оказаться недостаточно при инфекциях, вызванных возбудителями с МПК > 4 мг/л.

Найденное в отечественной литературе одно проспективное рандомизированное исследование эффективности различных режимов терапии цефтазидом включало 40 пациентов с подтвержденной нозокомиальной пневмонией, вызванной

Таблица 4. Исследования фармакокинетики β -лактамов, вводимых постоянной инфузией, у различных категорий пациентов

Антибиотик	Заболевание	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число пациентов	Результаты исследования	Ссылка
Цефтазидим	Тяжелые грам-отрицательные инфекции	ПИ: НД 2 г, ПД 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Ср, Р	12	Т > МПК для <i>P. aeruginosa</i> – 92 и 100% для ИВ и ПИ соответственно. По фармакокинетическим параметрам ИВ 6 г = ПИ 3 г.	[50]
Цефтазидим	Инфекции в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 4 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	Ср, Р, П	34	Т > МПК для <i>P. aeruginosa</i> – 100% для ПИ. По фармакокинетическим параметрам ПИ 4 г = ИВ 6 г.	[51]
Цефтазидим	Инфекции в ОРИТ	ПИ: НД 12 мг/кг, ПД 6 г/сут. ИВ: НД 12 мг/кг, ПД 2 г 3 р/сут	О, Ср, Р	18	При ПИ концентрация >40 мг/л в течение всего интервала дозирования у всех пациентов. ИВ достигала таких же цифр только у 20–30% пациентов	[52]
Цефтазидим	Мелиоидоз	ПИ: НД 12 мг/кг, ПД 4 мг/кг/ч. ИВ: 40 мг/кг 3 р/сут	О, Ср, Р	34	При ИВ концентрация падает ниже 4МПК для <i>B. pseudomallei</i> между введениями. При ПИ концентрация >4МПК	[53]
Цефтазидим	Тяжелые интра-абдоминальные инфекции	ПИ: НД 1,5 г, ПД 4,5 г/сут. ИВ: 1,5 г 3 р/сут	О, Ср, Р, П	18	При ПИ Т > 4МПК в плазме и перитонеальной жидкости для умеренно-резистентных возбудителей – 90%. При ИВ – 44%	[54]
Цефтазидим	Нозокомиальные пневмонии в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 4 г/сут	Н.у.	15	Концентрация в жидкости, выстилающей альвеолы, составляет 20,6% от плазменной	[57]
Меропенем	Инфекции в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Ср, Р, П	15	В обеих группах концентрация > МПК для большинства микроорганизмов	[55]
Цефепим	Нозокомиальные пневмонии в ОРИТ	ПИ: НД 2 г, ПД 4 г/сут	Н.у.	28	Концентрация в жидкости, выстилающей альвеолы, составляет 87,7% от плазменной	[56]

Примечание. Здесь и в табл. 6 и 7: П – проспективное исследование; Н.у. – не указано.

P. aeruginosa [73]. Пациенты первой группы получали цефтазидим в дозе 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно капельно (ИВ); во второй группе – в первые сутки внутривенно струйно в дозе 2,0 г, затем путем ПИ (3,0 г за 24 ч), в последующие дни путем ПИ в том же режиме. Клиническая эффективность терапии оценивалась и сравнивалась по динамике показателя степени тяжести состояния по шкале SAPS. Статистически значимых различий показателя SAPS в обеих группах при оценке через 72 ч, на 6-е и 10-е сутки от начала терапии цефтазидимом в этом исследовании не получено, что, вероятно, связано с недостаточным количеством пациентов.

В одном из первых исследований, проведенном в 1979 году, G.P. Vodey и соавт. [74], сравнивали эффективность ПИ и ИВ цефамандола в сочетании

с карбенициллином у онкологических пациентов с нейтропенической лихорадкой. Частота излечения была одинакова в обеих группах, однако дополнительный анализ показал преимущества ПИ цефамандола у пациентов с тяжелой нейтропенией <100 нейтрофилов/мм³ (65 и 21%, $p=0,03$) и при инфекциях, вызванных чувствительными к цефамандолу микроорганизмами (92 и 63%, $p=0,04$).

Н. Lagast и соавт. [75] сравнивали эффективность цефоперазона, назначенного ПИ и ИВ в одинаковой суточной дозе, при лечении грам-отрицательного сепсиса. Не было получено статистически значимой разницы.

Одна работа посвящена применению цефалоспоринов IV поколения цефепима [76]. В открытом рандомизированном исследовании участвовали

Таблица 5. Несравнительные исследования эффективности постоянной инфузии β -лактамов у различных категорий пациентов

Антибиотик	Диагноз	Режим дозирования*	Число пациентов (курсов) и категория	Результаты исследования	Ссылка
Цефтазидим	Муковисцидоз	100 мг/кг/сут (21)	23 (37), амбулаторные	Клиническая эффективность – 95 %	[65]
Цефтазидим	Муковисцидоз	НД 15 мг/кг, ПД 100 мг/кг/сут (14–24)	17 (33), амбулаторные	Клиническая эффективность – 91 %	[66]
Цефтазидим	Нейтропеническая лихорадка	НД 0,5 г, ПД 100 мг/кг/сут \pm ванкомицин 1 г/сут	12	Клиническая эффективность – 50 %	[61]
Цефтазидим	Нейтропения с низким риском развития лихорадки	НД 1 г, ПД 2 г/сут (2–20)	135 (180)	Клиническая эффективность – 68 %. В 95% случаев состояние больных улучшилось	[62]
Цефтазидим	Нейтропеническая лихорадка	НД 65 мг/кг, ПД 200 мг/кг/сут + амикацин 25 мг/кг/сут + ванкомицин 50 мг/кг/сут	23, дети	Н.у.	[64]
Цефтазидим	Нейтропеническая лихорадка	НД 2 г, ПД 4 г/сут \pm ванкомицин 1 г 2 р/сут или тейкопланин 400 мг/сут	87, амбулаторные	Клиническая эффективность – 63 %. Еще у 24 % – после добавления гликопептидного антибиотика	[63]
Флуклоксациллин	Сепсис, вызванный MSSA	8–12 г/сут (4–60)	17, амбулаторные**	Клиническая и микробиологическая эффективность – 82 %	[67]
Флуклоксациллин	MSSA инфекции и целлюлит	4–8 г/сут (2–13), у 5 пациентов + рифампицин	62, амбулаторные	Клиническая эффективность – 96 и 92 % для стафилококковых инфекций и целлюлита соответственно.	[68]
Цефуросксим	Профилактика раневой инфекции после коронарного шунтирования	НД 1,5 г, ПД 3 г/сут (1–13)	53	Не было инфекционных осложнений	[69]

Примечание. MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*; * – в скобках указано число дней приема; ** – пациенты сначала получали флуклоксациллин путем ИВ в стационаре в течение 5–56 сут, а затем в виде ПИ – амбулаторно.

14 пациентов с тяжёлыми пневмониями и 4 – с бактериемией, вызванными грамотрицательными микроорганизмами. Суточная доза антибиотика, клинические исходы, длительность ИВЛ и госпитализации были сходны при обоих режимах.

В проспективном контролируемом исследовании Е.М. Grant и соавт. [77] изучали клинические, микробиологические и фармакоэкономические исходы терапии пиперациллином/тазобактамом. В первой группе пациентов антибиотик сначала назначался в интермиттирующем режиме, а затем при ПИ, во второй группе использовалось только ИВ. Доза подбиралась в соответствии с видом инфекции и функцией почек. Хотя клиническая и микробиологическая эффективность была выше при ис-

пользовании ПИ, статистически значимой разницы не получено. Однако при ПИ быстрее наступает нормализация температуры тела (соответственно на $1,2 \pm 0,8$ и $2,4 \pm 1,5$ сутки, $p=0,012$).

Таким образом, во всех проведенных исследованиях не отмечено статистически значимой разницы в клинической и бактериологической эффективности между ПИ и ИВ (за исключением исследования G.P. Vodey [74], проведенном на малом числе пациентов). Однако сходные результаты достигались при ПИ цефтазидима в меньшей на $1/3-1/2$ суточной дозе, чем при ИВ. Близкие данные получены в отношении продолжительности ИВЛ, длительности нахождения в ОРИТ, госпитализации. Для получения более достоверных

Таблица 6. Сравнительные клинические исследования постоянной инфузии и интермиттирующего введения β-лактамов

Антибиотик	Диагноз	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число пациентов (эпизодов инфекций) ПИ/ИВ	Результаты исследования	Ссылка
Цефтазидим	Нозокомиальная пневмония у пациентов с тяжелыми травмами	ПИ: НД 2 г, ПД 60 мг/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут	О, Р	15/16	ПИ=ИВ (56 и 71%). Одинаковая продолжительность ИВЛ, длительность нахождения в ОРИТ и госпитализации	[41]
Цефтазидим	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ	ПИ: НД 1 г, ПД 3 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут + тобрамицин 7 мг/кг/сут	О, Р, П	17/18	ПИ=ИВ (94 и 83%). Одинаковая микробиологическая эффективность, длительность госпитализации	[70]
Цефтазидим	Муковисцидоз (дети)	ПИ: 100 мг/кг/сут. ИВ: 200 мг/кг 3 р/сут + амикацин 20 мг/кг/сут (14 сут)	О, ИВ→ПИ	14/14	ПИ=ИВ. Изменение концентрации преальбумина было статистически выше при ПИ. Концентрация цефтазида в мокроте одинакова при обоих методах. При ИВ T > МПК для <i>P. aeruginosa</i> – 68%, при ПИ – 100%.	[71]
Цефтазидим	Вентилятор-ассоциированные пневмонии в ОРИТ	ПИ: 4 г/сут. ИВ: 2 г 3 р/сут + амикацин 15 мг/кг/сут	О, Р, П	25/25	ПИ=ИВ (60 и 48%). Выздоровление – 20 и 28%, улучшение – 40 и 20%, неэффективность – 12 и 20%, летальный исход – 12 и 8%.	[72]
Цефамандол	Инфекции у онкопациентов	ПИ: НД 3 г, ПД 12 г/сут. ИВ: 3 г 4 р/сут + карбенициллин 5 г 6 р/сут	О, Р, П	(74/92)	ПИ=ИВ (65 и 57%). ПИ>ИВ в снижении уровня летальности у пациентов с тяжелой нейтропенией; инфекциями, вызванными чувствительными к цефамандолу микроорганизмами	[74]
Цефоперазон	Грамотрицательный сепсис	ПИ: НД 1 г, ПД 4 г/сут. ИВ: 2 г 2 р/сут	О, Р	20/25	ПИ=ИВ (70 и 80%)	[75]
Цефепим	Грамотрицательные инфекции в ОРИТ	ПИ: 4 г/сут. ИВ: 2 г 2 р/сут + амикацин 15 мг/кг/сут	О, Р, П	9/9	ПИ=ИВ Одинаковая продолжительность ИВЛ и длительность госпитализации. При ПИ T > МПК выше.	[76]
Пиперацillin/тазобактам	Инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями	ПИ: НД 2 г по пиперациллину, ПД 8 г/сут; 12 г/сут при <i>P. aeruginosa</i> . ИВ: 3 г 4 р/сут или 4 г 3 р/сут	О, П	47/51	ПИ=ИВ (94 и 82%). Микробиологическая эффективность 89 и 73%. Время до нормализации температуры тела и стоимость терапии меньше при ПИ	[77]

Примечание. ИВ→ПИ – пациенты сначала получали антибиотик в интермиттирующем режиме, а затем этим же пациентам препарат назначался в виде постоянной инфузии;
 ПИ=ИВ – одинаковая клиническая эффективность двух методов;
 ПИ>ИВ – преимущество постоянной инфузии.

Таблица 7. Сравнение стоимости терапии при постоянной инфузии и интермиттирующем введении β-лактамов

Антибиотик	Категория пациентов	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число пациентов ПИ/ИВ	Разница в стоимости терапии на 1 пациента между ПИ и ИВ	Ссылка
Цефтазидим	Больные с нозокомиальными пневмониями (в ОРИТ)	ПИ: НД 1 г, ПД 3 г/сут + тобрамицин 7 мг/кг/сут ИВ: 2 г 3 р/сут + тобрамицин 7 мг/кг/сут	О, Ср, Р, П	17/18	I уровень –45% II уровень –38% III уровень +14%	[83]
Пиперацillin/тазобактам	Больные с инфекциями, вызванными чувствительными к препарату микроорганизмами	ПИ: НД 2 г по пиперацillinу, ПД 8 г/сут или 12 г/сут при <i>P. aeruginosa</i> ИВ: 3 г 4 р/сут или 4 г 3 р/сут	О, Ср, П,	47/49	I уровень –21% II уровень –24%	[77]
Тикарциллин/клавуланат	Добровольцы*	ПИ: НД 3 г, ПД 12 г/сут по тикарциллину ИВ ₁ : 3 г 4 р/сут ИВ ₂ : 3 г 6 р/сут	О, Ср	9/12	Стоимость антибиотиков, расходных материалов, приготовления и выполнения назначений –10% (для ИВ ₁) и – 40% (для ИВ ₂)	[48]
Пенициллин	Н.у.	ПИ: 12 млн. ЕД за 12 ч ИВ: 3 млн. ЕД каждые 3 ч	Н.у.	Н.у.	Стоимость расходных материалов, приготовления и выполнения назначений – 60–75%	[86]

Примечание. * – предполагаемая стоимость терапии при замене ИВ тикарциллина/клавуланата на ПИ.

результатов необходимы дополнительные исследования и увеличение численности изучаемых популяций.

ПИ предполагает использование специального насоса. Тем не менее ни в одной работе нет указаний на появление технических проблем, так же как и на увеличение нежелательных лекарственных реакций (НЛР), связанных с ПИ. Более того, флебит в месте постановки венозного катетера развивается при ИВ раньше, чем при ПИ [78].

Влияние постоянной инфузии на развитие резистентности

Известно, что существует определенный уровень концентрации антимикробного препарата в очаге инфекции, при достижении которого не происходит селекции резистентных к нему штаммов [79, 80]. Время, в течение которого концентрация антибиотика превышает его МПК в отношении возбудителя, но ниже вышеупомянутого уровня, называется «окном селекции» [81].

Е. Bernard и соавт. [20], суммируя данные, полученные *in vitro*, пришли к заключению, что при ИВ цефепима в дозе 1 или 2 г, вводимой каждые 8 или 12 ч, между инъекциями появляется окно селекции для чувствительных микроорганизмов на период до

6 ч [20]. Авторы предлагают использовать ПИ цефепима как стратегию, направленную на предотвращение размножения резистентных штаммов. Действительно, при ПИ будет только 2 окна селекции – в начале инфузии, пока концентрация АМП не достигнет необходимого уровня, и в конце введения. Однако использование нагрузочной дозы позволит быстро достичь высокой концентрации антибиотика и избежать начального периода размножения микроорганизмов с более высокими значениями МПК.

G.L. Drusano [82] приводит аналогичные расчеты для карбапенемов. Он считает, что их назначение в относительно больших дозах путем непрерывной инфузии позволит снизить вероятность появления резистентных штаммов *P. aeruginosa*.

Клинических исследований, подтверждающих эту точку зрения, пока недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы. В работе А.А. Vinks и соавт. [66] не отмечено увеличения числа резистентных штаммов в процессе лечения муковисцидоза в домашних условиях. В сравнительном рандомизированном исследовании ПИ и ИВ цефтазида у пациентов ОРИТ с нозокомиальной пневмонией не было разницы между группами по частоте выделения резистентных микроорганизмов,

хотя для ПИ использовали в 2 раза меньшую дозу β -лактама [83].

Фармакоэкономические аспекты постоянной инфузии

Снижение стоимости антибактериальной терапии может привести к значительной экономии средств в связи с тем, что расходы на антибиотики составляют до 50% бюджета лечебного учреждения, затрачиваемого на лекарственные препараты [84].

Известно, что для проведения фармакоэкономического анализа используют 3 уровня оценки стоимости лечения [85]:

I уровень – стоимость непосредственно АМП;

II уровень – стоимость антибиотика плюс затраты на подготовку препарата к введению, само введение исследуемого препарата, а также стоимость лекарств, назначенных в случае неадекватности терапии или для лечения НЛР;

III уровень – стоимость стационарного лечения, связанного с назначением исследуемого препарата, и дополнительной терапией при его неэффективности или НЛР.

Очевидно, что стоимость терапии I уровня для ПИ будет меньше, что обусловлено более низкой суточной дозой β -лактама в сравнении с ИВ.

Более важной является разница в уменьшении стоимости терапии ПИ β -лактамов при оценке II уровня, что объясняется сокращением времени занятости медицинского персонала, необходимого для приготовления растворов, выполнения инъекций, снижением затрат на дополнительную терапию в случае НЛР или неэффективности лечения [77, 83] (табл. 7).

Хотя в работе J.J. McNabb и соавт. [83] продемонстрировано существенное снижение стоимости терапии I и II уровня, однако статистически значимых отличий между разными режимами дозирования при расчете стоимости стационарного лечения, связанного с назначением β -лактамов, не найдено (III уровень).

В исследовании K.Q. Vui и соавт. [48] рассчитана экономическая выгода от замены ИВ тикарциллина/клавуланата на ПИ, включающая стоимость антибиотиков, расходных материалов, подготовки и выполнения назначений. Экономия может составить 10% на одного пациента при использовании одинаковой суточной дозы или 40% при применении меньшей дозы, обладающей сходным клиническим эффектом [48]. Подобные расчеты выполнены и для пенициллина [86]. При этом отмечено снижение стоимости терапии на 60–70%.

ПИ антибиотика может проводиться в домашних условиях, что намного уменьшает стоимость

терапии [62, 63, 65–68, 71]. Так, лечение цефтазидимом амбулаторных больных с нейтропенией в суточной дозе 4 г обходится дешевле стоимости пребывания пациента в специализированном гематологическом стационаре [63].

Все исследования, посвященные экономическим аспектам ПИ, выполнены за пределами России, где наличие инфузионных насосов, очевидно, является стандартным оснащением ОРИТ и других отделений [52]. Для нашей страны стоимость амортизации этого довольно дорогого оборудования может быть существенной.

В единственном отечественном исследовании, посвященном сравнительной экономической оценке ИВ и ПИ цефтазидима [73], стоимость курса терапии в режиме ПИ оказалась на 52,4% ниже, чем при ИВ препарата. С учетом других затрат при ведении пациентов с нозокомиальной пневмонией экономия расходов на их лечение предположительно еще выше, однако, как подчеркивают сами авторы, небольшое число наблюдений ($n=40$) не позволяет однозначно оценить полученные результаты.

Выбор антибиотика для постоянной инфузии

Антибиотики, применяемые для ПИ, должны обладать определёнными физико-химическими и фармакологическими характеристиками. Главные из них следующие.

Стабильность в растворе при комнатной температуре в течение длительного времени (минимум 12 ч, а лучше 24 ч) [22, 27]. От этого зависит сохранение активности препарата, снижение риска инфицирования при смене шприца с раствором антибиотика, экономия времени занятости среднего медперсонала. При инактивации или деградации антибиотика потенциально возможно увеличение НЛР, связанных с продуктами распада [87].

Короткий период полувыведения. Препараты с коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$), требующие частого дозирования (3–6 раз в сутки) подходят для непрерывного инфузионного введения [22, 26, 27], в то время как, например, цефтриаксон с $T_{1/2}$ 8,5 ч при дозировании 1 раз в сутки сохраняет высокую концентрацию в плазме в течение 24 ч, поэтому нет явных преимуществ при назначении этого антибиотика путем ПИ.

Физическая и химическая совместимость с препаратами, назначаемыми параллельно через тот же венозный катетер и обычно применяемыми при лечении данного конкретного заболевания.

В отношении современных АМП имеются рекомендации фирм-изготовителей о возможности хра-

Таблица 8. Характеристики β-лактамов, влияющие на возможность их применения постоянной инфузией, указанные фирмами-производителями [88]

Антибиотик	T _{1/2} , ч*	Стабильность в растворе при комнатной температуре, ч	Несовместимость физическая и химическая
Цефазолин	1,4–2	48	Аминогликозиды
Цефуросим	1,2–1,9	24	Аминогликозиды
Цефтизоксим	1,4–1,7	48	Аминогликозиды
Цефотаксим	1	24	Аминогликозиды
Цефоперазон	1,6–2,4	48	Аминогликозиды
Цефоперазон/сульбактам	1,6–2,4/1	24	Аминогликозиды
Цефтазидим	1,4–2	24	Аминофиллин, флуконазол, ванкомицин, аминогликозиды
Цефепим	2	24	Ампициллин, аминофиллин, метронидазол, аминогликозиды, ванкомицин
Пенициллин (натриевая соль)	0,5–0,7	24	Аминогликозиды, этиловый спирт
Оксациллин	0,4–0,7	48	Аминогликозиды
Ампициллин	1–1,5	2–8**	Аминогликозиды
Карбенициллин	1–1,5	24	Аминогликозиды
Тикарциллин	1–1,2	48	Аминогликозиды
Азлоциллин	1		Аминогликозиды
Пиперациллин	0,6–1,2	24	Бикарбонат натрия, аминогликозиды
Ампициллин/сульбактам	1/1	2–8** (в зависимости от концентрации и типа растворителя)	Аминогликозиды
Амоксициллин/клавуланат	1–1,5/1	3–4	Аминогликозиды
Тикарциллин/клавуланат	1/1	6–24 (в зависимости от концентрации)	Бикарбонат натрия, аминогликозиды
Пиперациллин/тазобактам	1/1	24	Аминогликозиды, Рингера лактат
Имипенем/циластатин	1/1	4–10 (в зависимости от типа растворителя)	Аминогликозиды
Меропенем	1	1–2** (в зависимости от типа растворителя)	
Азтреонам	1,4–2,2	48	Метронидазол, ванкомицин

Примечание. * – при нормальной функции почек; ** – при температуре 4° С время хранения увеличивается.

нения разведенных антибиотиков, их совместимости с другими препаратами (табл. 8) [88]. Выполнен ряд дополнительных исследований на эту тему. Например, 4–12% раствор цефтазидима стабилен при температуре 25° С в течение 24 ч [89], его деградация составляет менее 10% [90]. В опытах показана его физическая и химическая совместимость с гентамицином, тобрамицином, амикацином, флуконазолом, кетамином, фуросемидом и стандартными растворами аминокислот. При совместном использо-

вании с ванкомицином, мидазоламом и пропофолом он проявляет физическую несовместимость. Химически несовместим с N-ацетилцистеином, эритромицином и кларитромицином [89].

Подобные исследования посвящены и цефепиму. При концентрации антибиотика <50 г/л через 24 ч при 25° С в растворе остается 90% препарата. Цефепим не совместим с N-ацетилцистеином, мидазоламом, теофиллином, ванкомицином, пиритрамидом, фенитоином, пропофолом, макролидами и

добутамином [91]. В другой работе показана стабильность цефепима в течение 24 ч в растворе при температуре до 29 °С с сохранением антибактериальной активности [92].

Что касается бензилпенициллина, то за 24 ч в растворе остаётся только 53% препарата [87]. Кроме того, продукты его деградации могут вызвать реакции гиперчувствительности [93]. Однако C.S. Вуан и соавт. [86] считают оптимальным применение инфузионного введения пенициллина для лечения пневмококковой пневмонии [86], но при этом раствор антибиотика должен готовиться каждые 12 ч. Данных о клинических преимуществах использования пенициллина путем ПИ не получено, однако этот режим позволяет снизить стоимость терапии [86].

Несмотря на рекомендации производителя (нестабильность меропенема в растворе при комнатной температуре в течение суток) показана возможность его применения путем ПИ [55]. Свежие растворы антибиотика необходимо готовить каждые 8 ч. Меропенем проявляет ПАЭ в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, поэтому время, когда плазменная концентрация препарата превышает его МПК, может быть менее 100%, т.е. возможны перерывы в инфузии для транспортировки, выполнения лечебных и диагностических манипуляций.

Флуклоксациллин устойчив в растворе, имеет $T_{1/2}$ 1,2 ч, следовательно, вполне подходит для ПИ. Имеется опыт успешного его применения в амбулаторных условиях [67, 68].

Среди других β -лактамов, которые применялись методом ПИ у людей – пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, цефазолин, цефуроксим, цефтизоксим, цефепим, азтреонам [43, 48, 69, 76, 94–96].

Таким образом, исходя из фармакокинетических и физико-химических свойств, большинство β -лактамов можно применять в режиме непрерывной инфузии. Исключения составляют ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, имипенем/циластатин. Хотя все они имеют короткий $T_{1/2}$, их растворы нестабильны при комнатной температуре, поэтому эти препараты предпочтительно назначать в интермиттирующем режиме [27]. Однако более частое приготовление растворов и их хранение при низких температурах, возможно, позволят вводить эти β -лактамы методом ПИ.

Нагрузочная доза при ПИ

При ПИ препарата его концентрация в плазме крови нарастает постепенно и в первое время остаётся ниже МПК в отношении возбудителя. Для до-

стижения оптимальной концентрации, составляющей $>4-5$ МПК, с первых минут терапии необходимо использовать нагрузочную дозу (НД), которую вводят струйно – боллосом [20, 24, 32, 45].

Кроме того, низкие концентрации β -лактама в начале инфузии могут приводить к селекции резистентных штаммов. Очевидно, что для микроорганизмов с высокими МПК окно селекции шире. Вероятность селекции зависит также от самого АМП. Показана возможность размножения антибиотикорезистентных микроорганизмов при ПИ без НД для цефтазидима, но не для цефепима [97]. Однако клинических исследований, в которых бы сравнивались ПИ с применением НД и без нее относительно такой селекции, не проводилось. По мнению E. Bernard и соавт. [20], НД необходима при использовании цефтазидима для терапии инфекций, вызванных микроорганизмами с высокими значениями МПК, а также у пациентов в критическом состоянии.

Преимущества постоянной инфузии β -лактамов:

- оптимальный фармакодинамический профиль – плазменная концентрация поддерживается на уровне $>4-5$ МПК в течение всего интервала дозирования [50, 52–55, 71, 76];
- более легкий контроль плазменной концентрации у пациентов с вариабельными фармакокинетическими параметрами [20];
- лучшее проникновение антибиотика в очаг инфекции [49, 54];
- уменьшение риска селекции антибиотикорезистентных штаммов, особенно при использовании НД [20];
- меньшая трудоемкость выполнения назначений [20, 48, 86];
- клиническая эффективность ПИ, по меньшей мере, не уступает назначению β -лактамов по стандартным схемам [41, 70–72, 76, 77];
- вероятность лучшей переносимости пациентами по сравнению с потенциально токсичной высокой боллосной дозой и предупреждения передозировки [20, 26, 78];
- возможность применения ПИ β -лактамов в амбулаторных условиях с сохранением высокого качества жизни [65–68, 71];
- снижение стоимости терапии [48, 77, 83, 86].

Потенциальные проблемы постоянной инфузии β -лактамов:

- использование НД в начале инфузии превышает обычную суточную дозу антибиотика в первый день назначения;
- необходимость дополнительного оборудования – инфузионных насосов [25, 52, 63, 65, 66–68, 71];

- необходимость отдельной линии для внутривенного введения или возможная физико-химическая несовместимость с одновременно применяемыми препаратами [26];

- ограничение мобильности пациента в стационаре, особенно учитывая рекомендации не прерывать инфузию при инфекциях, вызванных микроорганизмами с высокими значениями МПК [26, 58];

- ограничение в выборе β -лактамов антибиотиков. Хотя большинство β -лактамов подходят для ПИ, некоторые из них не могут быть назначены путем ПИ [22, 27].

Заключение

Результаты проведенных *in vitro*, на животных, у здоровых добровольцев и ряда клинических исследований подтверждают, что ПИ может быть оп-

тимальным методом назначения β -лактамов [7, 29, 33-39, 42-46]. Уже сейчас ПИ показала свою эффективность в лечении муковисцидоза [65, 66, 71] и инфекций, вызванных метициллиночувствительным *S. aureus* [67, 68], нейтропенической лихорадки [61, 62, 63, 74], грамотрицательного сепсиса [41, 70, 72, 75-77]. ПИ β -лактамов имеет существенные микробиологические, клинические и экономические преимущества перед обычным дозированием [48, 74, 77, 83, 86], может использоваться в амбулаторных условиях [63, 65, 66-68]. Однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения категорий больных, выбора оптимальных доз и препаратов, изучение НЛР, стоимости терапии и, самое главное, исходов лечения (летальности, времени пребывания в стационаре, длительности ИВЛ и др.).

Литература

1. Плоткин В.И. Современное лечение антибиотиками. Казанский медицинский журнал 1975; (2):26-9.
2. Shah P., Junghann W., Stille W. Dosis-wirkungsbeziehung, der bacterizide bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. Dtsch Med Wochenschr 1976; 101:325-8.
3. Craig W.A., Ebert S.C. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: a review. Scand J Infect Dis 1991; 74 (Suppl):63-70.
4. Craig W.A., Anders D. Differences in the *in vivo* pharmacodynamics of telithromycin and azithromycin against *Streptococcus pneumoniae*. Proceedings of the 40th ICAAC; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 2000. Abstract 2141.
5. Craig W.A., Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V., editor. Antibiotics in laboratory medicine. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 296-329.
6. Craig W.A. Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications. In: Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G., editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002. p. 1-22.
7. Mouton J.W., den Hollander J.G. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an *in vitro* pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38, 931-6.
8. Xiong Y.Q., Potel G., Caillon J., et al. Determination of the *in vivo* efficacious serum concentrations of ceftazidime administered as continuous infusion on an experimental model of *Pseudomonas aeruginosa* rabbit model. Proceeding of the 34th ICAAC; 1994 Oct 4-7; Orlando, Florida. Washington: ASM Press; 1994. Abstract A88.
9. Vogelman B., Gudmundsson S., Leggett J., et al. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J Infect Dis 1988; 158:831-47.
10. Craig W.A. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22:89-96.
11. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:213-7.
12. Onyeji C.O., Nicolau D.P., Nightingale C.H., Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:1112-7.
13. Nightingale C.H., Murakawa T. Microbiology and pharmacokinetics. In: Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G., editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002. p. 23-39.
14. Vogelman B., Gudmundsson S., Turnidge J., et al. *In vivo* postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J Infect Dis 1988; 157:287-98.
15. Craig W.A. Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to *in-vitro* phenomena and to treatment of infections in man. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl D):149-58.
16. Tauber M.G., Zak O., Scheld W.M., et al. The postantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. J Infect Dis 1984; 149:575-83.
17. Bustamante C.I., Drusano G.L., Tatem B.A., Standiford H.C. Post-antibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26:678-82.
18. Nadler H.L., Pitkin D.H., Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. J Antimicrob Chemother 1989; 24 (Suppl A):225-31.
19. Odenholt-Tornqvist I. Studies on the postantibiotic effect and the postantibiotic sub-MIC effect of meropenem. J Antimicrob Chemother 1993; 31:881-92.
20. Bernard E., Breilh D., Bru J.P., et al. Is there a rationale

- for the continuous infusion of cefepime? A multidisciplinary approach. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:339-48.
21. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12.
 22. Anders D. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Baddour L. M., Gorbach S. L., editors. *Therapy of infectious diseases*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2003. p. 1-22.
 23. Craig W.A., Anders D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:255-9.
 24. Vogelmann B., Craig W.A. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986; 108: 835-40.
 25. Mouton R.W., Vinks A.A. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? – efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:5-15.
 26. A Consensus Document by the PharmPK List. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: a potential strategy to improve parenteral antimicrobial therapy. Available from URL: <http://www.boomer.org/pkin/consensus/bl.html>
 27. Speers D. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. Available from URL: <http://www.usyd.edu.au>
 28. Quintiliani R., Nicolau D.P., Nightingale C.H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in antibiotic usage. In: Johnson J.T., Yu V.L., editors. *Infectious diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 48-55.
 29. Tessier P.R., Nicolau D.P., Onyeji C.O., Nightingale C.H. Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* infection model. *Chemotherapy* 1999; 45:284-95.
 30. Cappelletty D.M., Kang S.L., Palmer S.M., Rybak M.J. Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1797-801.
 31. Elkhaili H., Peter J.D., Pompei D., et al. Pharmacokinetics *in vivo* and pharmacodynamics *ex vivo/in vitro* of meropenem and ceftipime in the Yucatan micropig model: continuous infusion versus intermittent injection. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:18-26.
 32. MacGowan A.P., Bowker K.E. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 391-402.
 33. Roosendaal R., Bakker-Woudenberg I.A., van den Berg J.C., Michel M.F. Therapeutic efficacy of continuous versus intermittent administration of ceftazidime in an experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats. *J Infect Dis* 1985; 152:373-8.
 34. Roosendaal R., Bakker-Woudenberg I.A., van den Bergh-van Raffe M., Michel M.F. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in normal and leukopenic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:403-8.
 35. Bakker-Woudenberg I.A., van den Berg J.C., Fontijne P., Michel M.F. Efficacy of continuous versus intermittent administration of penicillin G in *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in normal and immunodeficient rats. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3:131-5.
 36. Thauvin C., Eliopoulos G.M., Willey S., et al. Continuous-infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:139-43.
 37. Livingston D.H., Wang M.T. Continuous infusion of cefazolin is superior to intermittent dosing in decreasing infection after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1993; 165:203-7.
 38. Robaux M.A., Dube L., Caillon J., et al. *In vivo* efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of ceftazidime alone or in combination with amikacin relative to human kinetic profiles in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:617-22.
 39. Naziri W., Cheadle W.G., Trachtenberg L.S., et al. Second place winner of the Conrad Jobst Award in the gold medal paper competition. Increased antibiotic effectiveness in a model of surgical infection through continuous infusion. *Am Surg* 1995; 61:11-5.
 40. Hellinger W.C., Rouse M.S., Rabadan P.M., et al. Continuous intravenous versus intermittent ampicillin therapy of experimental endocarditis caused by aminoglycoside-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1272-5.
 41. Hanes S.D., Wood G.C., Herring V., et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000; 179:436-40.
 42. Couldry R., Sanborn M., Klutman N.E., Strayer A.H. Continuous infusion of ceftazidime with an elastomeric infusion device. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:145-9.
 43. Burgess D.S., Summers K.K., Hardin T.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther* 1999; 21:1882-9.
 44. Nicolau D.P., Nightingale C.H., Banevicius M.A., et al. Serum bactericidal activity of ceftazidime: continuous infusion versus intermittent injections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:61-4.
 45. Lemmen S.W., Engels I., Daschner F.D. Serum bactericidal activity of ceftazidime administered as continuous infusion of 3 g over 24 h versus intermittent bolus infusion of 2 g against *Pseudomonas aeruginosa* in healthy volunteers [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:841-2.
 46. Burgess D.S., Hastings R.W., Hardin T.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000; 22:66-75.
 47. Klepser M.E., Marangos M.N., Zhu Z., et al. Comparison of the bactericidal activities of piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, and ampicillin-sulbactam against clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus fae-*

- calis, Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:435-9.
48. Bui K.Q., Ambrose P.G., Grant E.M., et al. Pharmacokinetics and pharmacoeconomic evaluation of ticarcillin-clavulanate administered either as continuous or intermittent infusion with once-daily gentamicin. Inf Dis Clin Pract 1999; 8:449-55.
 49. Hollenstein U., Brunner M., Mayer B.X., et al. Target site concentrations after continuous infusion and bolus injection of cefpirome to healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2000; 67:229-36.
 50. Benko A.S., Cappelletty D.M., Kruse J.A., Rybak M.J. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:691-5.
 51. Houlihan H.H., Mercier R.C., McKinnon P.S. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with gram-negative infection. Proceeding of the 37th ICAAC; 1997 Sep 28-Oct 1; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 1997. Abstract A-42.
 52. Lipman J., Gomersall C.D., Gin T., et al. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother 1999; 43:309-11.
 53. Angus B.J., Smith M.D., Suputtamongkol Y., et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicaemic melioidosis. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:184-91.
 54. Buijk S.E., Gyssens I.C., Mouton J.W., et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemother 2002; 49:121-8.
 55. Thalhammer F., Traunmuller F., Menyawi I.E., et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 1999; 43:523-7.
 56. Boselli E., Allaouchiche B., Breilh D., et al. Diffusion into lung tissue of cefepime administered in continuous infusion in patients with nosocomial pneumonia. Proceeding of the 42nd ICAAC; 2002 Sep 27-30; San Diego, USA. Washington: ASM Press; 2002. Abstract A-1260.
 57. Boselli E., Breilh D., Rimmel T., et al. Diffusion into lung tissue of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. Proceeding of the 43rd ICAAC; 2003 Sep 14-17; Chicago, USA. Washington: ASM Press; 2003. Abstract A-32.
 58. Castagnola E. Temporary interruption of ceftazidime continuous infusion without reduction of activity: a computer-assisted simulation. J Chemother 2001; 13:395-401.
 59. Kuti J.L., Nightingale C.H., Quintiliani R., Nicolau D.P. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44:51-7.
 60. Lipman J., Wallis S.C., Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2559-61.
 61. Daenen S., Erjavec Z., Uges D.R., et al. Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:188-92.
 62. Marshall E., Smith D.B., O'Reilly S.M., et al. Low-dose continuous-infusion ceftazidime monotherapy in low-risk febrile neutropenic patients. Support Care Cancer 2000; 8:198-202.
 63. Egerer G., Goldschmidt H., Hensel M., et al. Continuous infusion of ceftazidime for patients with breast cancer and multiple myeloma receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002; 30:427-31.
 64. Dalle J.H., Gnansounou M., Husson M.O., et al. Continuous infusion of ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24:714-6.
 65. Bakker W., Vinks A.A., Mouton J.W., et al. [Continuous intravenous home treatment of airway infections using ceftazidime administration via portable pump in patients with cystic fibrosis; a multicenter study][Dutch] Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137:2486-91.
 66. Vinks A.A., Brimicombe R.W., Heijerman H.G., Bakker W. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother 1997; 40:125-33.
 67. Leder K., Turnidge J.D., Korman T.M., Grayson M.L. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. J Antimicrob Chemother 1999; 43:113-8.
 68. Howden B.P., Richards M.J. The efficacy of continuous infusion flucloxacillin in home therapy for serious staphylococcal infections and cellulitis. J Antimicrob Chemother 2001; 48:311-4.
 69. Pass S.E., Miyagawa C.I., Healy D.P., Ivey T.D. Serum concentrations of cefuroxime after continuous infusion in coronary bypass graft patients. Ann Pharmacother 2001; 35:409-13.
 70. Nicolau D.P., McNabb J., Lacy M.K., et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2001; 17:497-504.
 71. Rappaz I., Decosterd L.A., Bille J., et al. Continuous infusion of ceftazidime with a portable pump is as effective as thrice-a-day bolus in cystic fibrosis children. Eur J Pediatr 2000; 159:919-25.
 72. Laterre P.F., Baririan N., Spapen H., et al. Continuous infusion of ceftazidime vs conventional schedule for treatment of ventilator-associated pneumonia in intensive care units. Proceeding of the 42nd ICAAC; 2002 Sep 27-30; San Diego, USA. Washington: ASM Press; 2002. Abstract A-1402.
 73. Зайцев А.А., Карпов О.И., Суисси Р. Клинико-экономическая оценка оптимизации введения цефтазидима.

- Качественная клиническая практика 2003; (2):81-6.
74. Bodey G.P., Ketchel S.J., Rodriguez N. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 1979; 67:608-16.
75. Lagast H., Meunier-Carpentier F., Klustersky J. Treatment of gram-negative bacillary septicemia with cefoperazone. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2:554-8.
76. Georges B., Archambaud M., Saivin S., et al. [Continuous versus intermittent cefepime infusion in critical care. Preliminary results][French] *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47:483-5.
77. Grant E.M., Kuti J.L., Nicolau D.P., et al. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacother* 2002; 22:471-83.
78. Owens C.A., Ambrose P.G., Quintiliani R., et al. Infusion phlebitis relative incidence associated with cefuroxime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Drug Invest* 1998; 15:531-5.
79. Graderski E., Fung-Tomc J., Huczko E., Kessler R.E. Development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* to broad-spectrum cephalosporins via step-wise mutations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 (Suppl B):75-80.
80. Fung-Tomc J., Graderski E., Huczko E., et al. Differences in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1289-93.
81. Zhao X., Drilca K. Restricting the selecting of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S147-56.
82. Drusano G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 1):42-50.
83. McNabb J.J., Nightingale C.H., Quintiliani R., Nicolau D.P. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacother* 2001; 21:549-55.
84. McNabb J.J. β -Lactam pharmacodynamics. In: Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G. editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002. p. 99-123.
85. Paladino J.A., Fell R.E. Pharmacoeconomic analysis of cefmenoxime dual individualization in the treatment of nosocomial pneumonia. *Ann Pharmacother* 1994; 28:384-9.
86. Bryan C.S., Talwani R., Stinson M.S. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. *Chest* 1997; 112:1657-64.
87. Neftel K., Walti M., Spengler H., DeWeek A. Effect of storage of penicillin-G solutions on sensitization of penicillin-G after intravenous administration. *Lancet* 1982; 1:986-8.
88. Drug information for the health care professional. Vol. 1. 23rd ed. Taunton: Micromedex; 2003.
89. Servais H., Tulkens P.M. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2643-7.
90. Jaruratanasirikul S., Sriwiriyan S. Stability of ceftazidime in normal saline solution after exposure to light. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32:216-8.
91. Baririan N., Viaene E., Servais H., et al. Stability and compatibility of cefepime for administration by continuous infusion in cystic fibrosis and intensive care patients. *Proceeding of the 42nd ICAAC; 2002 Sep 27-30; San Diego, USA*. Washington: ASM Press; 2002. Abstract A-1399.
92. Sprauten P., Beringer P., Louie S., et al. Stability and antibacterial activity of cefepime during continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1991-4.
93. Smith H., Dewdney J.M., Wheeler A.W. A comparison of the amounts and the antigenicity of polymeric materials formed in aqueous solutions by some beta-lactam antibiotics. *Immunol* 1971; 21:527-33.
94. Hitt C.M., Patel K.B., Nicolau D.P., et al. Influence of piperacillin-tazobactam on pharmacokinetics of gentamicin given once daily. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:2704-8.
95. Connors J.E., DiPiro J.T., Hayter R.G., et al. Assessment of cefazolin and cefuroxime tissue penetration by using a continuous intravenous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1128-31.
96. Facca B., Frame B., Triesenberg S. Population pharmacokinetics of ceftizoxime administered by continuous infusion in clinically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1783-7. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:197.
97. Negri M.C., Baquero F. *In vitro* selective concentrations of cefepime and ceftazidime for AmpC β -lactamase hyperproducer *Enterobacter cloacae* variants. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:585-8.

УДК 616.523-085.281.8

Новые аспекты применения валацикловира при герпесвирусных инфекциях

С.В. Сехин

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск, Россия

New Aspects of Valacyclovir Use in Herpesvirus Infections

S.V. Sekhin

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Герпесвирусные инфекции широко распространены в популяции: от 60 до 95% населения инфицированы одним или более из представителей семейства герпесвирусов [1]. Наиболее часто встречаются вирусы простого герпеса (*Herpes simplex*) 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вызывающие орофациальный и генитальный герпес, вирус *Varicella-Zoster* (VZV), вызывающий ветряную оспу и опоясывающий лишай.

За последние десятилетия было разработано всего несколько противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью. Ацикловир был первым средством для системного применения, эффективным против ВПГ-1 и ВПГ-2. Однако он обладает относительно низкой биодоступностью (10–20%), что ограничивает возможности его перорального приема.

Проблему низкой биодоступности удалось решить путем разработки валацикловира, который является валиновым эфиром ацикловира, предназначенным для приема внутрь. При его пероральном приеме в процессе всасывания в ЖКТ и прохождения через печень он превращается в ацикловир, биодоступность которого превышает 50%, что позволяет достичь концентраций препарата в крови, сравнимых с достигаемыми при применении парентеральной формы ацикловира. Кроме того, благодаря высокой биодоступности, стало возможным уменьшение кратности дозирования. Все это способствует увеличению комплаентности и экономической эффективности при лечении герпетических инфекций валацикловиrom по сравнению с ацикловиrom.

Валацикловир относительно недавно появился в клинической практике. Вначале показания к его

применению не отличались от показаний ацикловира. Однако после регистрации препарата клинические исследования, направленные на разработку новых режимов дозирования и новых показаний для применения были продолжены, что позволило уточнить место валацикловира в современной терапии герпесвирусных инфекций.

Генитальный герпес

В результате двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого сравнительного исследования было доказано, что лечение обострения генитального герпеса валацикловиrom по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 3 дней по эффективности равно 5-дневному приему препарата в той же дозе [2]. В настоящее время 3-дневный курс лечения генитального герпеса в большинстве стран, в том числе и в России, внесен в список показаний к применению валацикловира.

Валацикловир, как и ацикловир, помимо купирования обострений генитального герпеса, способен их предупреждать (супрессировать). Однако ацикловир для достижения подобного эффекта необходимо принимать 3 раза в сутки, а валацикловир всего лишь однократно. Так, в одном из исследований ежедневный прием 0,5 г препарата предотвращал до 85% обострений по сравнению с плацебо [3].

Еще более впечатляющими являются недавно опубликованные результаты большого ($n=1484$) многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по профилактике передачи ВПГ-2 в моногамных гетеросексуальных парах, в которых один из партнеров страдал обост-

рениями генитального герпеса. Впервые было показано, что при ежедневном приеме 0,5 г валацикловира инфицированным партнером риск передачи ВПГ-2 незащищенному партнеру снижается на 48% [4]. Новое показание для валацикловира о профилактике передачи генитального герпеса половым партнерам было одобрено FDA 14 мая 2003 года. Следует отметить, что в данном исследовании принимали активное участие российские центры.

Орофациальный (простой) герпес

Стандартом лечения орофациального герпеса является местное применение противовирусных препаратов в виде кремов и мазей. Наиболее часто с этой целью используется крем ацикловира. Однако такое лечение не вполне удовлетворяет пациентов из-за необходимости частого нанесения препарата на пораженные участки и невысокой эффективности. Было проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследования по лечению обострений орофациального герпеса с применением коротких курсов препарата. В обоих исследованиях пациенты ($n=1856$) были случайным образом разделены на 3 группы. В первой группе валациклоvir назначался по 2 г 2 раза в день в течение 1 дня (однодневное лечение); во второй группе – по 2 г 2 раза в день в течение 1-го дня, затем 1 г 2 раза в день в течение 2-го дня (двухдневное лечение); третья группа получала плацебо. Прием препарата было рекомендовано начинать при появлении начальных симптомов обострения. В первом из двух исследований медиана продолжительности обострения уменьшилась на 1 день при однодневном лечении ($p=0,001$) и на 0,5 дня – при двухдневном лечении ($p=0,009$) по сравнению с плацебо. Средняя продолжительность эпизода статистически достоверно уменьшилась на 1,1 дня при однодневном лечении и на 0,7 дня при двухдневном. Число пациентов, у которых развитие обострения орофациального герпеса было предотвращено и/или остановлено, увеличилось на 6,4% ($p=0,096$) при однодневном приеме валацикловира и на 8,5% ($p=0,061$) при двухдневном приеме по сравнению с плацебо. Время заживления поражений и продолжительность болей и/или дискомфорта также статистически значимо уменьшались в группах пациентов, принимавших валациклоvir по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Во втором исследовании были получены сходные результаты.

Таким образом, полученные в описанных исследованиях данные подтверждают безопасность и эффективность сверхкороткого однодневного лечения обострений орофациального герпеса валацикловиrom, что предоставляет пациентам удобную

альтернативу местному (в виде мазей и кремов) лечению данного заболевания. Однодневный курс валацикловира по 2 г (4 таблетки по 0,5 г) 2 раза в день для лечения обострений орофациального герпеса был одобрен FDA и дополнил список показаний к применению препарата [5].

Опоясывающий лишай

При более тяжелых герпетических инфекциях, вызываемых VZV, клинические исследования показали равную эффективность валацикловира и ацикловира. Кроме того, валациклоvir по сравнению ацикловиrom ускорял исчезновение герпес-ассоциированной боли и снижал частоту постгерпетической невралгии у пациентов старше 50 лет. При проведении плацебо-контролируемого исследования у пациентов младше 50 лет с VZV-инфекцией валациклоvir ускорял заживление кожных элементов, предотвращал появление новых, но не влиял на частоту и длительность постгерпетической невралгии [6].

Профилактика цитомегаловирусной инфекции

Эффективность применения валацикловира для профилактики *цитомегаловирусной* (ЦМВ) инфекции у больных СПИДом и при трансплантации почек была подтверждена в нескольких клинических исследованиях (снижение риска на 33% по сравнению с ацикловиrom и на 78% по сравнению с плацебо соответственно) [7, 8]. Предварительные обнадеживающие результаты по эффективности валацикловира в качестве профилактики ЦМВ инфекции получены в клинических исследованиях у пациентов с трансплантацией костного мозга и сердца [9, 10].

В настоящее время в России зарегистрированы следующие показания к применению валацикловира:

- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес;
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПГ, включая генитальный герпес;
- лечение опоясывающего герпеса;
- профилактика ЦМВ инфекции при трансплантации органов.

Ниже приведены основные показания и схемы применения ацикловира у пациентов без серьезной сопутствующей патологии.

Место валацикловира в терапии герпесвирусных инфекций

Валациклоvir пришел на смену ацикловиру после многих лет использования последнего при ВПГ-, VZV- и ЦМВ-инфекциях. Валациклоvir при

Генитальный герпес	
Первичный эпизод	0,5 г 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
Эпизодическая терапия (лечение рецидива)	0,5 г 2 раза в сутки в течение 3–5 дней
Супрессивная терапия (предупреждение рецидивов)	0,5 г ежедневно
Орофациальный герпес	
Эпизодическая терапия (лечение рецидива)	2 г 2 раза в сутки 1 день
Инфекция, вызываемая VZV	
Опоясывающий герпес	1 г 3 раза в сутки в течение 7 дней
ЦМВ инфекция	
Профилактика при трансплантации органов	2 г 4 раза в сутки в течение 90 дней и более

сохранении безопасности ацикловира обладает значительно более высокой биодоступностью, делающей его применение более удобным.

Проведенные контролируемые клинические исследования позволяют рекомендовать валацикловира при орофациальном, рецидивирующем генитальном герпесе, как для лечения эпизодов инфекции, так и для их профилактики. Кроме того, при инфекции, вызываемой ВПГ-2, супрессивная терапия валацикловиrom может быть рекомендована в качестве профилактики передачи заболевания серонегативному партнеру, что очень важно для со-

хранения приемлемого качества жизни и психосоциальной адаптации пациентов с генитальным герпесом. Валацикловира представляет также более удобную альтернативу ацикловиру при лечении VZV-инфекции и при профилактике ЦМВ инфекции у больных СПИДом и в трансплантологии.

Таким образом, валацикловира не только вытесняет ацикловира при пероральной терапии герпетических инфекций, но и позволяет расширить возможности врача в лечении этих чрезвычайно распространенных и небезопасных заболеваний.

Литература

- World Health Organisation. Prevention and control of herpesvirus diseases. Part 1. Clinical and laboratory diagnosis and chemotherapy. A WHO meeting. Bull WHO 1985; 63(2):185-201.
- Leone P.A., Trottier S., Miller M. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. Clin Infect Dis 2002; 34:958-62.
- Patel R., Bodsworth N., Woolley P., et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once-daily therapy. Genitourin Med 1997; 73:105-9.
- Corey L., Wald A., Patel R., et al. Once daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004; 1:11-20.
- Spruance S.L., Jones T.M., Blatter M.M., et al. High-Dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1072-80.
- Beutner K.R., Friedman D.J., Forszpaniak C., et al. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:1546-53.
- Feinberg J.E., Hurwitz S., Cooper D., et al. A randomized, double-blind trial of valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1998; 177:48-56.
- Lowance D., Neumayer H.H., Legendre C.M., et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. N Engl J Med 1999; 340:1462-70.
- Ljungman P., de la Camara R., Milpied N., et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood 2002; 99:3050-6.
- Egan J.J., Carroll K.B., Yonan N., et al. Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplantation: a randomized trial. J Heart Lung Transplant 2002; 21(4):460-6.

УДК 579.882.//.044+615.33.015.8

Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам *in vitro*: методологические аспекты и клиническое значение

Е.В. Шипицина¹, А.М. Савичева¹, Т.А. Хуснутдинова¹, К.В. Шалепо¹, О.Ю. Мисюрина², В.М. Говорун², М. Домейка³

¹НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия

²НИИ физико-химической медицины Минздрава России, Москва, Россия

³Институт клинической бактериологии Уппсальского университета, Уппсала, Швеция

Охарактеризована чувствительность 25 клинических штаммов *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам, наиболее широко применяемым для лечения хламидийной инфекции. Из 25 штаммов 10 были определены как устойчивые *in vitro* к доксициклину, 10 – к азитромицину, 11 – к джозамицину, 11 – к спирамицину и 11 – к офлоксацину. Множественную резистентность проявили 12 изолятов, причем 6 из них оказались устойчивыми ко всем протестированным антибиотикам. Показан гетеротипический характер резистентности: только небольшая часть популяции хламидий (<1%) выживала в присутствии высоких концентраций антибиотика. Сопоставлены результаты контрольных исследований с данными тестирования чувствительности хламидий к антибиотикам *in vitro* и показано отсутствие связи между эффективностью антихламидийной тера-

пии и гетеротипической резистентностью хламидий. Так, 9 человек из 25 принимали препарат, к которому хламидии, выделенные до лечения, были устойчивы *in vitro*. Ни у одного из этих пациентов хламидии после лечения в культуре клеток не выделялись. Напротив, в единственном случае выделения хламидий в культуре клеток после лечения клинический изолят, полученный до лечения, был чувствительным к препарату, который использовался для антихламидийной терапии. Таким образом, тестирование чувствительности хламидий к антибиотикам при выборе препарата для лечения хламидийной инфекции представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, определение чувствительности, гетеротипическая резистентность, антихламидийная терапия

Контактный адрес:

Елена Васильевна Шипицина

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,

Менделеевская линия, 3,

199034, Санкт-Петербург, Россия

Факс 7 – 812 – 323-75-44

Эл. почта: savitcheva@mail.ru

In vitro Antimicrobial Resistance of *Chlamydia trachomatis*: Methodological Aspects and Clinical Significance

E.V. Shipitsina¹, A.M. Savicheva¹, T.A. Khusnutdinova¹, K.V. Shalepo¹, O.Y. Misyurina², V.M. Govorun², M. Domeika³

¹ *Off Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg, Russia*

² *Research Institute of Physicochemical Medicine of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia*

³ *Institute of Clinical Bacteriology, Uppsala University, Uppsala, Sweden*

Susceptibility of 25 clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* to the most commonly used antimicrobials for the treatment of chlamydial infections was studied. Of 25 isolates, 10 were determined as *in vitro* resistant to doxycycline, 10 – to azithromycin, 11 – to josamycin, 11 – spiramycin, and 11 – to ofloxacin. Multiple drug resistance was observed in 12 isolates; 6 of them were resistant to all tested antimicrobials. *Chlamydia* tested were found to express heterotypic resistance – only a small proportion of cells (<1%) demonstrated survival after exposure to high levels of antimicrobials. A comparison of the results of follow-up microbiological tests with the *in vitro* antimicrobial susceptibility of the isolated strains of *C. trachomatis* was made. No

correlation between clinical efficacy and heterotypic resistance of isolated strains was found. Of 25 included patients, 9 received antimicrobials, to which *chlamydia* isolated before treatment were *in vitro* resistant, but no *chlamydia* were isolated from these patients after treatment. Conversely, the only strain that was isolated from the patient after treatment was susceptible to antichlamydial agent used. Therefore, antimicrobial susceptibility testing of *chlamydia* is an unreasonable method to guide the choice of appropriate agents for the treatment of chlamydial infection.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, susceptibility testing, heterotypic resistance, therapy of chlamydial infections.

Введение

Облигатные внутриклеточные бактерии *Chlamydia trachomatis* относятся к числу самых распространенных инфекционных агентов, передающихся половым путем. Неспецифичность симптомов и частое бессимптомное течение заболевания способствуют быстрому распространению *C. trachomatis* в популяции, так как инфицированные хламидиями мужчины и женщины не обращаются за медицинской помощью. Кроме того, отсутствие своевременной диагностики и лечения может способствовать переходу возбудителя в верхние отделы урогенитального тракта и инициации патологических процессов, влекущих за собой тяжелые последствия: воспалительные заболевания органов малого таза [1], внематочную беременность [2], невынашивание беременности и трубное бесплодие [3]. Существуют также данные, хотя и весьма ограниченные, свидетельствующие о возможной связи хламидийной инфекции и мужского бесплодия [3, 4].

Для лечения хламидийной инфекции широко используются тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [5]. Сообщения последних лет свидетельствуют о возникновении проблемы резистентности хламидий к антибиотикам, проявляющейся как в неэффективности антихламидийной терапии, так и в выделении клинических изолятов *C. trachomatis*, устой-

чивых к антибиотикам *in vitro* [6–8]. Оценка масштаба и клинической актуальности этой проблемы представляет собой нелегкую задачу в силу нескольких причин. Во-первых, микробиологический контроль излеченности далеко не везде является общепринятой практикой. Во-вторых, реинфекция занимает значительное место среди случаев выявления хламидий после лечения [9]. В-третьих, определение чувствительности хламидий к антибиотикам лабораторными методами сопряжено с серьезными трудностями стандартизации процедуры тестирования и интерпретации его результатов [10]. Наконец, сведения о клинической значимости антибиотикоустойчивости хламидий *in vitro* весьма противоречивы [8, 11].

Планируя данное исследование, мы ставили перед собой задачу определить чувствительность клинических изолятов хламидий к антибиотикам, наиболее часто используемым для лечения хламидийной инфекции, и сопоставить результаты тестирования с результатами антихламидийной терапии.

Материал и методы исследования

Штаммы *Chlamydia trachomatis*

Референс-штамм D/UW-3/Cx (ATCC VR-885) был любезно предоставлен доктором Eva Hjelm из Упсальского университета (Швеция). Клиничес-

кие изоляты были получены от пациентов НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, обратившихся в научно-поликлиническое отделение в 2002–2003 гг.

При выделении хламидий в культуре клеток пациента приглашали на повторное исследование с рекомендацией провести его не ранее, чем через 3–4 недели после окончания лечения. Антибактериальную терапию назначали врачи – акушеры-гинекологи и урологи. При взятии материала (соскобов эпителия цервикального канала у женщин и уретры у мужчин) и направлении его на контрольное исследование врач указывал препараты, которые использовались для антихламидийной терапии, а также последний день приема антибиотиков. Затем клинический материал исследовали с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуры клеток (КК). Изоляты хламидий, выделенные до лечения, хранили при -70°C . После получения материала для контрольного исследования эти изоляты размораживали, культивировали и определяли их чувствительность к антибиотикам.

Антибактериальные препараты

В работе были использованы следующие антибиотики: доксициклин (Sigma Chemical Co., США), азитромицин (Pfizer/МАСК, Германия), джозамицин (Pfizer/МАСК, Германия), кларитромицин (Abbot Laboratories Ltd., Англия), спирамицин (3900 МЕ/мл, Sigma Chemical Co., США) и офлоксацин (ICN Pharmaceuticals Inc., США). Растворы антибиотиков готовили в соответствии с инструкциями производителей. В экспериментах по определению МПК и МБК использовали двукратные разведения антибиотиков в диапазоне: 0,01–5,12 мкг/мл (для доксициклина, азитромицина, джозамицина); 0,0025–1,28 мкг/мл (для кларитромицина); 0,5–32 МЕ/мл (для спирамицина); 0,5–32 мкг/мл (для офлоксацина). Разведения антибиотиков готовили непосредственно перед каждым экспериментом.

Культивирование клеток McCoу

Клетки линии McCoу выращивали в пластиковых матрасах на 75 см^2 (Sarstedt Inc., США) при 36°C в среде RPMI 1640 (ICN Pharmaceuticals Inc., США) с добавлением 10% сыворотки эмбрионов коровы (ICN Pharmaceuticals Inc., США), 20 мМ НЕРЕС (ICN Pharmaceuticals Inc., США) и 2 мМ глутамина (ICN Pharmaceuticals Inc., США).

Культивирование *Chlamydia trachomatis*

Цервикальные и уретральные образцы собирали в пластиковые пробирки вместимостью 5 мл

(ELKAY, США), содержащие 1 мл транспортной среды (сахарозо-фосфатный буфер) и хранили при 4°C в течение 24 часов; в случае необходимости более длительного хранения пробы замораживали до -70°C . Клетки McCoу вносили в 24-луночные пластиковые планшеты (Sarstedt Inc., США) в количестве $\sim 10^5$ на лунку и инкубировали в течение 24 часов при 36°C в 5% CO_2 в CO_2 -инкубаторе HERA cell (Heraeus, Германия). Затем среду удаляли и вносили по 0,5 мл клинического образца в лунку, добавляли 0,5 мл инкубационной среды (среда RPMI 1640, содержащая 0,5% глюкозы, 10% сыворотки эмбрионов коровы, 25 мкг/мл ванкомицина (ICN Pharmaceuticals Inc., Irvine, США), 25 мкг/мл гентамицина (ICN Pharmaceuticals Inc., США), 2,5 мкг/мл амфотерицина В (ICN Pharmaceuticals Inc., США)) и центрифугировали при 1700 g в течение 1 часа в центрифуге BR 3.11 (Joan, Франция). После этого планшеты инкубировали при 36°C в 5% CO_2 в течение 2 часов, затем среду удаляли, добавляли в каждую лунку 1 мл инкубационной среды, содержащей циклогексимид (ICN Pharmaceuticals Inc., США) в концентрации 1 мкг/мл, и инкубировали пробы при 36°C в 5% CO_2 в течение 72 часов.

Визуализацию и подсчет хламидийных включений производили с помощью микроскопа Zeiss Axiolab (Германия) при 200-кратном увеличении, используя меченные флюоресцеином видоспецифические моноклональные антитела (Chlamyset antigen FA, Orion Diagnostica, Финляндия).

С целью получения большого количества хламидий, необходимого для тестирования чувствительности к антибиотикам, производили от 5 до 10 пассажей клинических изолятов. Как минимум два последних пассажа проводили без добавления антибиотиков.

Определение чувствительности клинических изолятов хламидий к антибиотикам

Для тестирования чувствительности к антибиотикам использовали 96-луночные планшеты (Sarstedt Inc., США); клетки McCoу вносили в планшеты в количестве $\sim 10^4$ на лунку и инкубировали в течение 24 часов при 36°C в 5% CO_2 . Клетки заражали хламидиями в разведении, при котором образовывалось приблизительно 10^3 включений на монослой (20–40 включений в поле при 200-кратном увеличении). Планшеты центрифугировали при 1700 g в течение 1 часа и инкубировали при 36°C в 5% CO_2 в течение 2 часов. Затем содержимое лунок удаляли и вносили в лунки инкубационную среду, содержащую соответствующие концентрации антибиотиков; каждую концентрацию тести-

вали в двух лунках. В качестве контроля использовали две лунки, в которые добавляли инкубационную среду без антибиотиков. После этого планшеты инкубировали при 36°С в 5% CO₂ в течение 72 часов, затем клетки фиксировали 96% этанолом в течение 10 мин, отмывали фосфатно-солевым буфером и окрашивали флюоресцирующими антителами. *Минимальную подавляющую концентрацию* (МПК) определяли как наименьшую концентрацию антибиотика, при которой не наблюдалось ни одного типичного включения, МПК₉₀ – как наименьшую концентрацию антибиотика, при которой наблюдалось уменьшение количества включений на 90% и более по сравнению с контролем. *Минимальную бактерицидную концентрацию* (МБК) определяли как наименьшую концентрацию антибиотика, при которой не наблюдалось ни одного типичного включения после пассажей без антибиотиков.

Полимеразная цепная реакция

Выделение ДНК из клинических проб проводили с использованием тест-систем ДНК-экспресс (НПФ «Литех», Москва), амплификацию – ПОЛИМИК-Хл (НПФ «Литех», Москва) в соответствии с инструкциями производителя.

Типирование хламидий

Серотипы хламидий определяли секвенированием фрагмента гена, кодирующего главный белок наружной мембраны хламидий – МОМР (*Major Outer Membrane Protein*). Для этого использовали праймеры, комплементарные одной из переменных областей гена (Se-прямой: 5'ССААТАТГСТ-СААТСТААССЗ', Se-обратный: 5'ААТТГСААГ-

GAGACGATATTTG3'). ПЦР проводили в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 10 мМ трис HCl (pH 8,3), 50 мМ KCl, 2 мМ MgCl₂, 0,2 мМ каждого дНТФ (Promega Corporation, США), 10 пмоль каждого праймера (НПФ «Литех», Москва), 1 единицу *Taq*-полимеразы (Promega Corporation, США), 50 нг ДНК *C. trachomatis*. Реакцию проводили в программируемом термостате Gene Amp 2400 (Perkin Elmer, США) при следующем режиме: 93°С – 40 сек, 55°С – 30 сек, 72°С – 1 мин, количество циклов – 40.

Продукты амплификации разделяли электрофорезом в 3% агарозном геле. Ампликоны вырезали из геля и очищали, используя Wizard PCR Preps DNA Purification System (Promega Corporation, США). Нуклеотидную последовательность ампликонов определяли, используя *fmol* DNA Cycle Sequencing System (Promega Corporation, Madison, WI, США), согласно инструкциям производителя.

Методы статистической обработки результатов

Для представления данных тестирования чувствительности клинических изолятов хламидий к антибиотикам использовали средства описательной статистики пакета Excel 2000.

Результаты исследования

Из 150 пациентов, приглашенных нами на контрольное исследование, явились только 25: 20 женщин и 5 мужчин. Результаты тестирования антибиотикочувствительности клинических изолятов хламидий, выделенных от этих пациентов до лечения, суммированы в табл. 1. Из табл. 1 видно, что значе-

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам клинических изолятов *C. trachomatis* (n=25), выделенных до лечения

Показатель	Доксициклин	Азитромицин	Джозамицин	Спирамицин	Офлоксацин
МПК					
диапазон	0,08–>5,12	0,02–>5,12	0,02–>5,12	1–>32	0,5–>32
медiana	0,64	0,16	0,04	2	1
для референс-штамма	0,08	0,02	0,04	1	1
МПК₉₀					
диапазон	0,08–0,16	0,01–0,02	0,02–0,04	0,5–1	0,5–1
значение для референс-штамма	0,08	0,01	0,04	1	0,5
МБК					
диапазон	0,08–>5,12	0,02–>5,12	0,02–>5,12	1–>32	0,5–>32
медiana	0,64	0,32	0,16	2	2
значение для референс-штамма	0,16	0,02	0,08	2	2

Примечание. Концентрации антибиотиков приводятся в мкг/мл (спирамицин – в МЕ/мл).

ния МПК и МБК варьируют в очень широких пределах для всех антибиотиков. Напротив, значения МПК₉₀ всех антибиотиков находятся в очень узком диапазоне – это значит, что резкое уменьшение количества включений (на 90% и более) происходит при близких концентрациях антибиотика. Значения МБК незначительно превышают значения МПК: наибольшее отличие в медианах значений МБК и МПК зафиксировано для джозамицина – в 4 раза. В табл. 1 также представлены значения МПК и МБК антибиотиков для контрольного чувствительного штамма VR-885. Их сравнение с медианами значений МПК и МБК антибиотиков для клинических изолятов показывает, что значения МПК и МБК доксициклина, азитромицина и джозамицина, полученные при исследовании клинических изолятов, превышают значения МПК и МБК этих антибиотиков, полученные для референс-штамма: для доксициклина МПК – в 8 раз, МБК – в 4 раза; для азитромицина МПК – в 8 раз, МБК – в 16 раз; для джозамицина МБК – в 4 раза. Кроме того охарактеризована чувствительность к кларитромицину двух изолятов (18362Сх и 906Сх), выделенных от пациентов, которым было назначено комбинированное лечение: оба изолята были определены как чувствительные к данному антибиотику, так как для них значения МПК и МБК (0,005 мкг/мл) не превышали МПК и МБК для референс-штамма (0,01 мкг/мл).

Путем сравнения МПК и/или МБК в отношении клинического изолята с МПК и/или МБК для

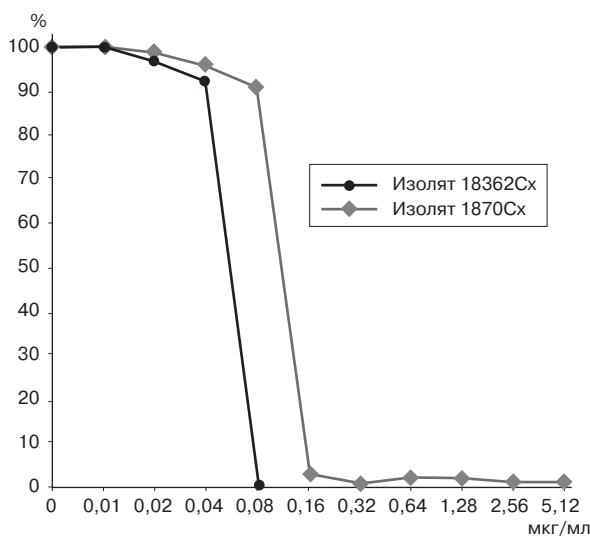


Рис. 1. Кривые роста клинических изолятов 18362Сх (чувствительный) и 1870Сх (устойчивый) в присутствии доксициклина. По оси абсцисс – концентрация доксициклина, по оси ординат – количество включений (в % по отношению к контролю).

чувствительного референс-штамма каждый изолят был определен как чувствительный или устойчивый к антибиотику. Изолят считали устойчивым, если значения МПК и/или МБК для него превышали значения МПК и/или МБК, определенные для референс-штамма, в 10 и более раз. Из 25 изолятов 10 продемонстрировали высокий уровень резистентности к доксициклину и азитромицину; и по 11 изолятов оказались устойчивыми к джозамицину, спирамицину или офлоксацину. Множественную резистентность (устойчивость к двум и более антибиотикам) проявили 12 изолятов, причем 6 из них оказались устойчивыми ко всем протестированным антибиотикам.

Особого внимания заслуживает вопрос о характере резистентности: значения МПК и МБК, определенные для устойчивых изолятов хламидий, выходили за пределы исследованного диапазона концентраций антибиотиков, тогда как значения МПК₉₀ для них не превышали значения МПК₉₀, определенного для контрольного чувствительного штамма. Механизмы такого типа резистентности, когда при высоких концентрациях антибиотика выживает лишь около 1% микроорганизмов, не известны. Ранее показано, что селекции антибиотикоустойчивых бактерий при этом не происходит, так как с каждым пассажем в присутствии антибиотика выживает только небольшая часть популяции [12]. Для иллюстрации этого явления представлены кривые роста 2 изолятов, один из которых мы определили как чувствительный (18362Сх), другой – как резистентный (1870Сх) к доксициклину в присутствии возрастающих (от 0,01 до 5,12 мкг/мл) концентраций этого антибиотика (рис. 1). Из графика видно, что ингибирование всей популяции изолята 18362Сх произошло в очень узком диапазоне концентраций доксициклина – от 0,04 до 0,08 мкг/мл. Кривая роста изолята 1870Сх показывает, что в диапазоне концентраций доксициклина от 0,08 до 0,16 мкг/мл происходит ингибирование приблизительно 99% популяции хламидий, а далее – с возрастанием концентрации антибиотика количество включений практически не изменяется. С этой же целью представлены микрофотографии, изображающие рост изолятов 18362Сх и 1870Сх на разных концентрациях доксициклина (рис. 2).

Для выявления ассоциации между гетеротипической резистентностью хламидий и эффективностью антихламидийной терапии мы провели сравнительный анализ результатов антибактериальной терапии пациентов и чувствительности хламидий к антибиотикам *in vitro*. В табл. 2 представлены данные о проведенной терапии и результаты контрольного исследования для всех 25 пациентов. Для ле-

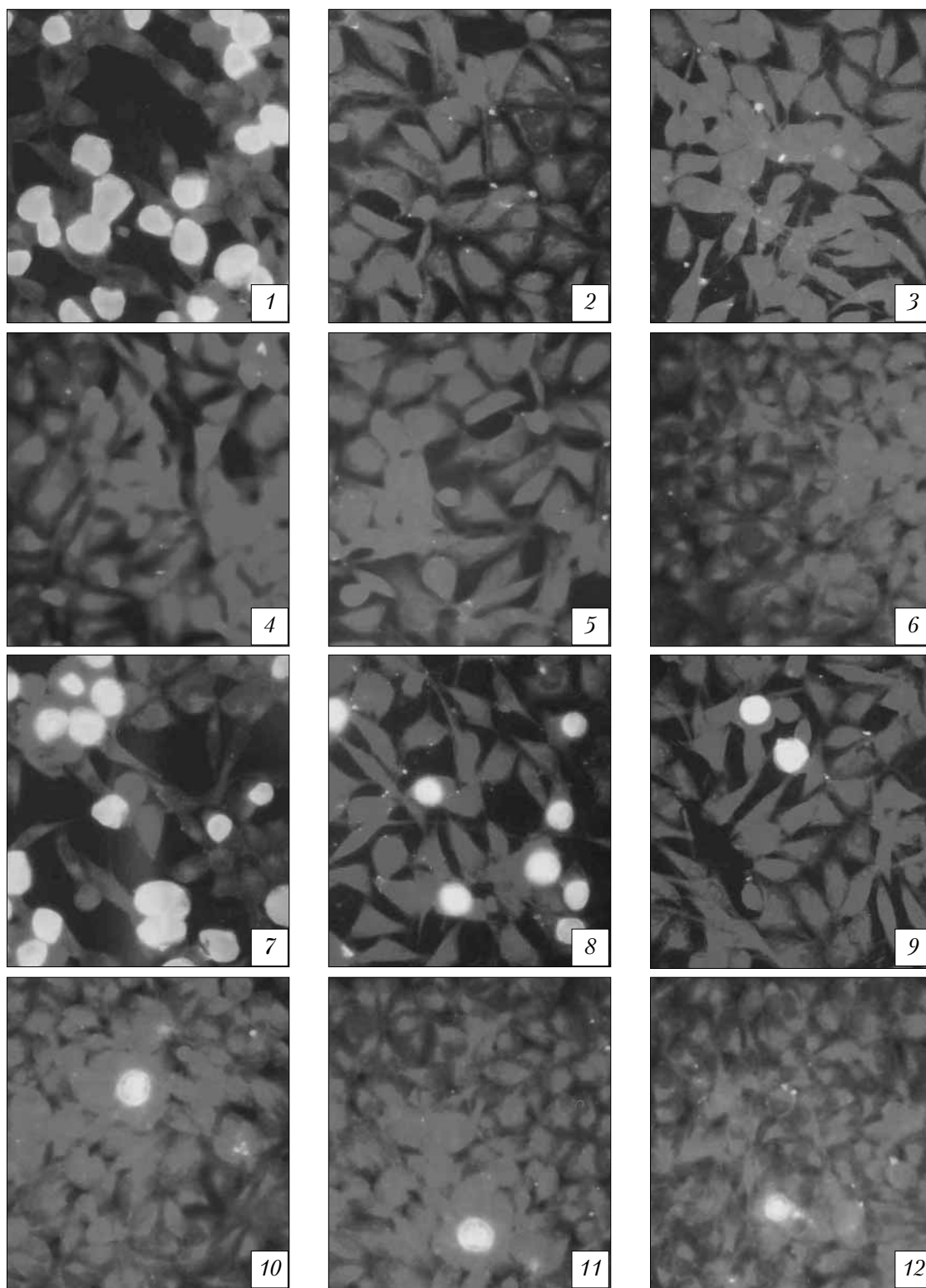


Рис. 2. Ингибирование культуры хламидий доксициклином.

Окраска с помощью моноклональных антителами, меченых флюоресцеином (Chlamyset antigen FA, Orion diagnostica, Espoo, Финляндия). Ув. $\times 400$. 1–6 – изолят 18362Сх (чувствительный к доксициклину); 7–8 – изолят 1870Сх (устойчивый к доксициклину); 1, 7 – концентрация доксициклина 0,04 мкг/мл; 4, 10 – концентрация доксициклина 0,32 мкг/мл; 2, 8 – концентрация доксициклина 0,08 мкг/мл; 5, 11 – концентрация доксициклина 0,64 мкг/мл; 3, 9 – концентрация доксициклина 0,16 мкг/мл; 6, 12 – концентрация доксициклина 1,28 мкг/мл.

Таблица 2. Сопоставление результатов антихламидийной терапии с результатами определения антибиотикочувствительности *C. trachomatis*

Пациент	Изолят*	Терапия**	Срок контрольного исследования***	Результат контрольного исследования ПЦР/КК	Результат тестирования****
1	4873Сх^	Dx	2,5 мес.	отр./отр.	Dx – уст.
2	17228Сх	Dx, Jm	1,5 мес.	отр./отр.	Dx – чув., Jm – чув.
3	5736Сх	Jm	1 мес.	пол./пол.	Jm – чув.
4	20885Сх	Dx	6 мес.	отр./отр.	Dx – уст.
5	2308U^^	Dx, Sp	2 мес.	отр./отр.	Dx – чув., Sp – уст.
6	17130Сх	Dx	2 мес.	отр./отр.	Dx – чув.
7	10545Сх	Dx	2 нед.	отр./отр.	Dx – чув.
8	18362Сх	Ox, Kl	2 нед.	отр./отр.	Ox – чув., Kl – чув.
9	1870Сх	Az	1 мес.	отр./отр.	Az – уст.
10	4985Сх	Sp	2 нед.	отр./отр.	Sp – чув.
11	5734U	Dx, Ox	1 мес.	отр./отр.	Dx – уст., Ox – уст.
12	5565U	Dx, Sp	1,5 мес.	отр./отр.	Dx – уст., Sp – уст.
13	11Сх	Dx	4 мес.	отр./отр.	Dx – уст.
14	38Сх	Jm	2 мес.	отр./отр.	Jm – чув.
15	729Сх	Dx	2 нед.	пол./отр.	Dx – уст.
16	2481Сх	Dx	3 мес.	отр./отр.	Dx – уст.
17	3735Сх	Sp	3,5 мес.	отр./отр.	Sp – чув.
18	1490Сх	Ox	4,5 мес.	отр./отр.	Ox – уст.
19	22Сх	Dx	5 мес.	отр./отр.	Dx – чув.
20	906Сх	Jm, Kl	2,5 мес.	отр./отр.	Jm – чув., Kl – чув.
21	44Сх	Az	5 нед.	отр./отр.	Az – чув.
22	212U	Dx, Sp	11 нед.	отр./отр.	Dx – чув., Sp – уст.
23	5029U	Dx, Sp	5 нед.	отр./отр.	Dx – чув., Sp – чув.
24	10003Сх	Dx, Jm	3 мес.	отр./отр.	Dx – чув., Jm – чув.
25	5817Сх	Jm	5 мес.	отр./отр.	Jm – чув.

Примечание.

- * – Сх – соскоб эпителия цервикального канала; U – соскоб эпителия уретры;
- ** – Dx – доксицилин; Kl – кларитромицин; Ox – офлоксацин; Az – азитромицин; Sp – спирамицин; Jm – джозамицин;
- *** – рассчитывался от последнего дня приема препарата до проведения контрольного исследования;
- **** – изолят считали устойчивым к антибиотику, если значения МПК и/или МБК для него превышали МПК и/или МБК, определенные для референс-штамма, в 10 и более раз.

чения урогенитальной хламидийной инфекции 8 человек принимали доксицилин, 2 – азитромицин, 3 – джозамицин, 2 – спирамицин и 1 – офлоксацин. Нескольким пациентам было назначено комбинированное лечение: доксицилин в сочетании со спирамицином (4 пациента), доксицилин в сочетании с джозамицином (2 пациента), доксицилин в сочетании с офлоксацином (1 пациент), джозамицин в сочетании с кларитромицином (1 пациент), офлоксацин в сочетании с кларитромицином (1 пациент). Контрольные исследования соскобов эпителия цервикального канала (у женщин) и уретры (у мужчин), проведенные в разные сроки (от 2 недель до 5 месяцев) после окончания терапии, дали отрицательные результаты у 23 из 25 пациентов. В 2 случаях (пациентки 3 и 15) при контрольном исследовании хламидии были обнаружены вновь.

У пациентки 3 через 1 месяц после окончания лечения джозамицином были обнаружены хламидии как методом ПЦР, так и в КК. С помощью секвенирования фрагмента гена *omp1* было показано, что хламидии, выделенные от пациентки 3 до и после лечения, принадлежат серотипу В. Клинический изолят, полученный от этой пациентки до лечения, оказался чувствительным ко всем протестированным антибиотикам, в том числе к джозамицину, который пациентка принимала для лечения хламидийной инфекции.

Положительный результат ПЦР-анализа также был получен при исследовании материала от пациентки 15, взятого через 2 недели после окончания лечения доксициклином. Выделить хламидии в культуре клеток не удалось даже после трех пассажей. Учитывая этот факт, а также то, что со време-

ни окончания лечения до контрольного исследования прошло всего 2 недели, можно предположить с высокой степенью вероятности, что у этой пациентки после лечения были обнаружены нежизнеспособные хламидии.

Таким образом, из 25 пациентов 9 принимали для лечения урогенитальной хламидийной инфекции препарат, к которому хламидии, выделенные от этих пациентов до лечения, были устойчивы *in vitro*. Ни у одного из этих пациентов хламидии после лечения в культуре клеток не выделялись. Напротив, в единственном случае выделения хламидий в культуре клеток после лечения клинический изолят, полученный до лечения, оказался чувствительным к препарату (джозамицину), который использовался для антихламидийной терапии.

Обсуждение результатов исследования

Надежность результатов тестирования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в значительной мере определяется степенью стандартизации процедуры анализа. Воспроизводимость результатов тестирования зависит от концентрации инокулята, времени и температуры инкубации, рН среды, стабильности антимикробных агентов и многих других факторов.

C. trachomatis – внутриклеточный паразит, и необходимость использования культуры клеток существенно усложняет проблему стандартизации процедуры тестирования. Кроме того, до сих пор не разработано единого протокола исследования, и один из самых критических моментов анализа – время добавления антибиотиков (вместе с инокулятом, сразу после центрифугирования или через несколько часов после преинкубации без антибиотиков) – оставлен на усмотрение исследователей. R.J. Suchland с соавт. не наблюдали различий в значениях МПК антибиотиков при добавлении их вместе с инокулятом или через 1–8 часов после заражения клеток, в то время как значения МПК резко возрастали, если антибиотики добавляли через временной интервал, превышающий 8 часов [13]. T. Notomi и соавт. показали, что добавление в культуру хламидий офлоксацина и спарфлоксацина даже в очень высоких концентрациях (до 64 мкг/мл) не препятствовало формированию включений, если антибиотики добавляли через 20 часов и более после инфицирования клеток хламидиями [14]. Очевидно, что этот методологический аспект нуждается в дальнейшем изучении.

Исследование R.W. Peeling с соавт. [10] показало, что низкая воспроизводимость результатов тестирования, получаемых в разных лабораториях, не исключается использованием единого протокола

анализа. Для этого 5 изолятов *C. trachomatis* различных сероваров были размножены, закодированы и разосланы в 6 лабораторий. Анализ полученных данных выявил существенные различия в значениях МПК и МБК, определенных для одного и того же изолята в разных лабораториях, несмотря на то, что все 6 лабораторий использовали единый протокол анализа. Например, значения МПК азитромицина, полученные для изолята № 1 в лабораториях № 1 и № 2, равнялись 2,0 и 0,02 мкг/мл соответственно. Наблюдаемые различия в значениях МПК и МБК могли быть обусловлены такими компонентами анализа, как инфекционный титр инокулята (протоколом определялся достаточно широкий диапазон), площадь монослоя (часть лабораторий использовала пробирки, часть – культуральные планшеты), антибиотики (условия хранения и приготовления рабочих растворов) и моноклональные антитела разной специфичности. Однако основной причиной варьирования значений МПК и МБК авторы назвали субъективность определения «конечной точки» роста хламидий. Так как отличить аберрантные включения от нормальных порой представляется крайне затруднительным, то именно субъективизм в интерпретации морфологии и размера включений является основной причиной различий – в десятки, а порой и сотни раз – в значениях МПК, полученных разными исследователями.

Таким образом, важнейшим методологическим аспектом тестирования чувствительности хламидий к антибиотикам является определение МПК. R.J. Suchland с соавт. [13] предложили следующую методику определения МПК. Минимальную концентрацию антибиотика, при которой происходит редукция большей части включений и/или изменение их морфологии, они назвали МПК_{ТП} (ТП – точка перехода). По сути, МПК_{ТП} является эквивалентом МПК₉₀ и представляет собой надежное количественное выражение точки, при которой подавляется рост почти всех включений. Концентрацию антибиотика, превышающую МПК_{ТП} в два раза, они предложили принимать за МПК. Такой подход к определению МПК представляется авторам оправданным, и, что самое главное, позволяет всем исследователям, выполняющим тестирование чувствительности *C. trachomatis* к антибиотикам, получать воспроизводимые и сопоставимые результаты.

Трудности характеристики чувствительности хламидий к антибиотикам не исчерпываются трудностями стандартизации самой процедуры тестирования. К ним следует добавить трудности интерпретации результатов, так как строгих критериев определения штамма как чувствительного или устойчивого к данному антибиотику для хламидий не

разработано. Чаще всего руководствуются значениями МПК (МБК) или МПК₉₀, сравнивая их со значениями МПК (МБК) или МПК₉₀ для чувствительного контрольного штамма.

Мы оценивали чувствительность клинического изолята хламидий по минимальной концентрации антибиотика, полностью подавляющей его рост: изолят считали устойчивым, если значения МПК и/или МБК превышали значения МПК и/или МБК, определенные для референс-штамма, в 10 и более раз. В результате реализации такого подхода 10 клинических изолятов хламидий из 25 были определены как резистентные к доксициклину, 10 – к азитромицину и по 11 – к джозамицину, спирамицину или офлоксацину. Если бы в качестве критерия оценки чувствительности изолята к антибиотику мы взяли его минимальную концентрацию, подавляющую формирование внутриклеточных колоний на 90% и более (МПК₉₀), то все клинические изоляты хламидий были бы определены как чувствительные ко всем пяти антибиотикам.

Такой тип резистентности, при котором концентрация антибиотика, необходимая для подавления роста всех микроорганизмов, существенно превышает концентрацию антибиотика, подавляющую рост 90% популяции, R.V. Jones и соавт. назвали **гетеротипической резистентностью** [12]. При определении антибиотикочувствительности хламидий, выделенных от пациентов с повторной хламидийной инфекцией после лечения тетрациклином, была продемонстрирована их устойчивость к этому препарату (значение МПК превышало 8 мкг/мл), причем резистентность проявляла только небольшая часть популяции хламидий. Полностью резистентный фенотип, выведенный культивированием в присутствии тетрациклина (8 мкг/мл), либо погибал, либо терял резистентность при выращивании в среде без антибиотика. Кроме резистентности к тетрациклину эти изоляты проявили также резистентность к доксициклину, эритромицину и клиндамицину, но оказались чувствительными к рифампицину, ципрофлоксацину и офлоксацину. J. Somanі и соавт. [8] описали 3 случая множественной резистентности к доксициклину, азитромицину и офлоксацину клинических изолятов хламидий, выделенных от пациентов после неудач антихламидийной терапии азитромицином, при этом резистентность также носила гетеротипический характер. Выявление хламидий после лечения авторы связывали с антибиотикоустойчивостью хламидий *in vitro*, которая проявлялась в выживании очень небольшой части популяции хламидий в присутствии высоких концентраций антибиотика.

В противоположность этому, R.J. Suchland с соавт. [13] пришли к выводу, что гетеротипическая резистентность хламидий не связана с клиническим исходом хламидийной инфекции – успехом или неуспехом антихламидийной терапии. Они охарактеризовали антибиотикочувствительность 42 клинических изолятов хламидий, 30 из которых были выделены от пациентов с единственным эпизодом хламидийной инфекции. Еще у 6 пациентов хламидии одного серотипа выявлялись более трех раз в течение длительного времени (2 года и более), и 6 пациентов обратились к врачу после курса антихламидийной терапии – у них хламидии были обнаружены вновь. Для всех 42 изолятов было показано, что небольшая часть хламидий выживала в присутствии высоких концентраций доксициклина, азитромицина и офлоксацина. Обращает на себя внимание тот факт, что гетеротипическая резистентность – это, как правило, множественная резистентность. Из 25 клинических изолятов хламидий, охарактеризованных в нашем исследовании, множественную резистентность проявили 12 изолятов, причем 6 изолятов оказались устойчивыми ко всем протестированным антибиотикам – доксициклину, азитромицину, джозамицину, спирамицину и офлоксацину.

В нашей работе показано, что, несмотря на высокую частоту встречаемости хламидий, проявляющих гетеротипическую антибиотикорезистентность *in vitro*, в подавляющем большинстве случаев антихламидийная терапия приводит к элиминации возбудителя. Только у одного человека из 25 хламидии были выделены в культуре клеток после лечения; изолят, выделенный от этой пациентки до лечения, мы определили как чувствительный к препарату, который использовался для лечения (джозамицин). Учитывая, что хламидии, выделенные от этой пациентки до и после лечения, принадлежат трахомному серовару В, который крайне редко обнаруживают в урогенитальных соскобах, можно предположить, что выявление хламидий после лечения было обусловлено не реинфекцией, а несоблюдением предписанной схемы лечения либо самой пациенткой, либо ее партнером. Возможно также, что в данном случае имела место персистенция хламидийной инфекции, опосредованная не антибиотикорезистентностью хламидий, а иными факторами. Далее, 9 пациентов из 25 принимали для лечения урогенитальной хламидийной инфекции препарат, к которому хламидии, выделенные от этих пациентов до лечения, проявили резистентность *in vitro*. Только у одного из этих 9 пациентов хламидии были обнаружены после лечения методом ПЦР; выделить микроорганизм в культуре клеток не удалось даже после трех пассажей. Прини-

мая во внимание этот факт, а также то, что со времени окончания лечения до контрольного исследования прошло всего 2 недели, мы склонны считать, что у этого пациента после лечения были обнаружены нежизнеспособные хламидии. Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод, что гетеротипическая резистентность *in vitro* не влияет на эффективность терапии. На наш взгляд, до тех пор, пока не будет определено клиническое значение *in vitro* резистентности хламидий, а также пока не будут разработаны стандартный протокол тестирования и четкие критерии определения штамма хламидий как чувствительного или устойчивого, диагностическая эффективность теста антибиотикочувствительности хламидий не может считаться бесспорной.

Все системы *in vitro*, используемые для тестирования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, имеют ряд недостатков и ограничений, например, они не учитывают роли иммунных факторов хозяина в элиминации патогена. Важность иммунного ответа хозяина была показана в исследовании K.S. Parks и соавт. [15]: у части пациентов элиминация хламидий происходила спонтанно, без антибиотикотерапии. Таким образом, гетеротипическая резистентность – выживаемость небольшого количества инфекционных элементарных телец – может иметь место *in vitro*, однако, в ситуации *in vivo* иммунные механизмы макроорганизма, возможно, уничтожают микроорганизмы, выжившие после антибиотикотерапии.

Молекулярные механизмы гетеротипической резистентности не изучены. Если учесть, что тетра-

циклины, макролиды и фторхинолоны имеют разные молекулярные мишени, то маловероятно, что она является прямым следствием молекулярных изменений в генах мишеней антибиотиков. Возможно, гетеротипическая резистентность обусловлена еще не изученными изменениями в биохимических свойствах хламидий, индуцированными реакцией на стресс, каким является воздействие антибиотиками. Возможно, в условиях стресса изменяется продолжительность некоторых фаз жизненного цикла хламидий, во время которых они невосприимчивы к антибиотикам, и, по причине асинхронности хламидийной культуры, выживает только небольшая часть популяции. Возможно также, что механизмом гетеротипической резистентности является активный эффлюкс – «выброс» (выкачивание) антибиотика из хламидийной клетки или внутриклеточной колонии хламидий. По-видимому, гетеротипическая резистентность хламидий – явление довольно распространенное, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы в полной мере оценить его биологическую роль и клиническое значение.

Учитывая высокий показатель распространенности хламидийной инфекции и ее роль в нарушении репродуктивной функции человека, трудно переоценить важность изучения феномена устойчивости *C. trachomatis* к антибиотикам. Теоретические и эпидемиологические исследования в этой области должны создать прочную основу как для рациональной терапии хламидийной инфекции, так и для создания новых антихламидийных препаратов.

Литература

1. Cohen C.R., Brunham R.C. Pathogenesis of Chlamydia induced pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Inf* 1999; 75:21-4.
2. Sziller I., Witkin S.S., Ziegert M., et al. Serological responses of patients with ectopic pregnancy of the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein. *Hum Reprod* 1998; 13:1088-93.
3. Paavonen J., Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Human Reprod Update* 1999; 5:433-47.
4. Munoz M.G., Witkin S.S. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic *Chlamydia trachomatis* genital tract infection and $\gamma\delta$ T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1995; 10:1070-5.
5. Ridgway G.L. Treatment of chlamydial genital infection. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:311-4.
6. Allaire A.D., Huddlestone J.F., Graves W.L. Initial and repeat screening for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6:116-22.
7. Miller J.M. Recurrent chlamydial colonization during pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15:307-9.
8. Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A., et al. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000; 181:1421-7.
9. Kjar H.O., Dimcevski G., Hoff G., Olesen F., Ostergaard L. Recurrence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection evaluated by mailed samples obtained at home: 24 weeks' prospective follow up study. *Sex Transm Inf* 2000; 76:169-72.
10. Peeling R.W., Bowie W.R., Dillon J.R., et al. Standardization of antimicrobial susceptibility testing for *Chlamydia trachomatis*. In: Orfila J., Byrne G.I., Chernesky M.A., et al, editors. Chlamydial infections. Proceedings of the 8th International Symposium on Human Chlamydial infections; 1994; Societa Editrice Esculapio, Chantilly, France; 1994. p.346-9.

11. Dean D., Suchland R.J., Stamm W.E. Evidence for long-term cervical persistence of *Chlamydia trachomatis* by omp1 genotyping. J Infect Dis 2000; 182:909-16.
12. Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H., Shepard M.K. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics. J Infect Dis 1990; 162:1309-15.
13. Suchland R.J., Geisler W.M., Stamm W.E. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:636-42.
14. Notomi T., Ikeda Y., Nagayama A. Minimal inhibitory and minimal lethal concentration against *Chlamydia trachomatis* dependent on the time of addition and duration of the presence of antibiotics. Chemotherapy 1999; 45:242-8.
15. Parks K.S., Dixon P.B., Richey C.M., Hook E.W. Spontaneous clearance of *Chlamydia trachomatis* infection in untreated patients. Sex Transm Dis 1997; 24:229-35.

УДК 614.23:613.87

Современные подходы к гигиене рук медицинского персонала*

Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова

Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Руки медицинского персонала являются одним из ключевых факторов в передаче патогенных микроорганизмов как от медицинского персонала к пациентам, так и от пациентов к медицинскому персоналу.

Данная статья представляет собой обзор современных рекомендаций по гигиене рук, принятых в настоящее время в США и Европе. Представлены результаты эпидемиологических исследований, подтверж-

дающие влияние улучшенной практики гигиены рук на частоту внутрибольничных инфекций. Приведены примеры реальной практики гигиены рук в ЛПУ. Подробно рассмотрены факторы, влияющие на соблюдение гигиены рук медицинским персоналом, а также мероприятия, направленные на улучшение практики гигиены рук в ЛПУ. Особое внимание уделено вопросам, связанным с проведением хирургической

дезинфекции рук. Подчеркивается преимущество использования в качестве средств для гигиены рук спиртсодержащих антисептиков. Также приведены данные по используемым в России методам хирургической дезинфекции рук и доступным в нашей стране антисептикам.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции, гигиена рук, мытье рук, дезинфекция, антисептики.

Current Approaches to Hand Hygiene by Health-Care Workers **

G.E. Afinogenov, A.G. Afinogenova

Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics named under R.R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

Hands of health-care workers is a key factor for transmission of pathogens from HCWs to patients and from patients to HCWs.

This paper gives the review of guidelines for hand hygiene currently accepted in USA and Europe. Obser-

vational studies, indicating definitive impact of improved hand hygiene on health-care-associated infections rates are also presented. Actual hand hygiene practices among HCWs are considered. Factors influencing adherence to hand-hygiene practices by HCWs as well as methods used to promote improved hand hygiene in health-care settings are described in

detail. Issues concerning surgical disinfection of hands are emphasized. Benefits of use of alcohol-based hand rubs are underlined. Methods of surgical hand antisepsis currently used in Russia and available antiseptic products are also presented.

Key words: nosocomial infections, hand hygiene, handwashing, hand antisepsis, antiseptic agents.

Контактный адрес:

Геннадий Евгеньевич Афиногенов
Эл. почта: spbststcenter@hotmail.com

* По материалам «Рекомендаций по гигиене рук в медицинских учреждениях» Консультативного комитета США по инфекционному контролю в стационарах (Morb Mortl Wkly Rep 2002;51 [No. RR-16]:1-45) и рекомендаций «Дезинфекция рук и гигиена рук» Рабочей группы по больничной гигиене Объединения научных медицинских обществ Германии (Hyg Med 2003;28:134-8).

** According to «Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force» (MMWR 2002;51 (No. RR-16):1-45) and to recommendations of the Working Group Hospital Hygiene of the AWMF «Disinfection of Hands and Hand Hygiene» (Hyg Med 2003;28:134-8).

Введение

Известно, что в передаче возбудителей *внутрибольничных инфекций* (ВБИ) в *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ) различного профиля существенную роль играет кожа рук *медицинского персонала* (МП). В многочисленных исследованиях показано, что кожа рук МП часто контаминирована различными патогенными микроорганизмами. При этом видовой состав микрофлоры кожи рук МП зависит от профиля лечебного учреждения/отделения и характера выполняемой деятельности. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости строгого соблюдения МП принципов гигиены рук.

Обработка рук (мытьё и дезинфекция) является одной из самых эффективных мер профилактики ВБИ, которая обеспечивает защиту и медицинского персонала, и пациентов.

Микроорганизмы в ЛПУ могут передаваться посредством прямого и непрямого контакта МП с пациентами. Причем в условиях стационара именно прямой контакт МП с пациентом играет большую роль в передаче инфекций. Поэтому, несмотря на то, что руки не могут быть полностью лишены микробов, дезинфекция рук особенно важна и должна тщательно проводиться во время повседневной работы МП.

Интактная (неповрежденная) кожа человека, даже тщательно вымытая, колонизирована различными микроорганизмами, количество которых варьирует на разных участках тела и относительно постоянно для каждого человека. С 1938 г. все микроорганизмы, обнаруживаемые на коже рук, делят на 2 категории: транзиторную и резидентную микрофлору. Более того, может наблюдаться персистирующая

колонизация рук МП патогенными микроорганизмами (например, *Staphylococcus aureus*), грамотрицательными бактериями или дрожжеподобными грибами.

Транзиторная микрофлора представлена микроорганизмами, колонизирующими поверхностные слои кожи, и имеет наибольшее эпидемиологическое значение. Она часто приобретает МП в результате непосредственного контакта с пациентом или контаминированными объектами окружающей среды, находящимися вблизи пациентов. Именно транзиторная микрофлора чаще всего ответственна за развитие инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в ЛПУ. Транзиторная флора может быть представлена опасными в эпидемиологическом отношении микроорганизмами (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *S. aureus*, *Candida albicans*, ротавирусы и др.), в том числе госпитальными штаммами возбудителей ВБИ. Частота обнаружения условно-патогенных микроорганизмов на коже рук МП может быть очень высокой. Все время, пока эти микробы сохраняются на коже, они могут передаваться пациентам при контакте и контаминировать различные объекты, способные обеспечить дальнейшую передачу возбудителя. Это обстоятельство делает руки персонала важнейшим фактором передачи ВБИ.

Представители транзиторной микрофлоры обитают на коже рук непродолжительное время, в редких случаях составляющее более 24 ч. Они легко могут быть удалены с помощью обычного мытья рук и тем более при мытье/обработке рук антисептическими средствами. При повреждении кожи рук, в том числе и в результате применения неадекватных методов мытья и дезинфек-

ции рук, транзиторные микроорганизмы способны длительно колонизировать кожу, формируя при этом новую, гораздо более опасную резидентную (но не нормальную) микрофлору.

Резидентная микрофлора представлена микроорганизмами, колонизирующими более глубокие слои кожи, в том числе сальные и потовые железы, а также волосяные фолликулы. Ее состав зависит от множества факторов: локализации, возраста, пола, профессии, выраженности оволосения, влажности, температуры и рН кожи, ее гигиенического состояния, наличия кожной патологии и соматических заболеваний, а также от времени года. Численность резидентной флоры составляет примерно 10^2 – 10^3 на 1 см^2 . Микроорганизмы, представляющие резидентную флору, постоянно живут и размножаются на коже.

Наибольшее количество резидентных микроорганизмов кожи рук обнаруживается вокруг ногтей и под ногтями и, в меньшей степени, в межпальцевых промежутках. Резидентная флора представлена преимущественно коагулазонегативными стафилококками (в основном *Staphylococcus epidermidis*) и дифтероидами (*Corynebacterium* spp.). *S. aureus* обнаруживается в полости носа до 20% у здоровых людей. Резидентные микроорганизмы практически невозможно удалить с помощью обычного мытья рук и даже при гигиенической дезинфекции, однако их численность при этом может быть значительно снижена. В то же время стерилизация кожи рук не только невозможна, но и нежелательна. Во-первых, это связано с тем, что нормальная микрофлора препятствует колонизации кожи другими, более опасными микроорганизмами, прежде всего грамотрицательными бактериями. Пред-

ставители резидентной флоры обеспечивают колонизационную резистентность благодаря синтезу свободных жирных кислот, обладающих антимикробным действием. Во-вторых, резидентные микроорганизмы редко являются возбудителями инфекций у пациентов, находящихся в ЛПУ.

Патогенная микрофлора представлена микроорганизмами, вызывающими развитие поверхностных инфекций кожи. Чаще всего возбудителями этих инфекций являются *S. aureus* и β -гемолитические стрептококки (*S. pyogenes*). Развитие инфекций кожи требует их лечения, особенно у МП, поскольку антисептики не обеспечивают безопасность с точки зрения дальнейшей передачи инфекции через руки.

Основные термины и понятия

Гигиена рук – общий термин, используемый для обозначения таких процедур, как: *обычное мытье рук, гигиеническая дезинфекция рук (гигиеническое мытье рук и обработка рук протиранием) и хирургическая дезинфекция рук.*

Обычное мытье рук – мытье рук водой с обычным (не антисептическим) мылом.

Гигиеническая дезинфекция рук – гигиеническая дезинфекция рук, проводимая с целью их деконтаминации, т.е. уменьшения количества микроорганизмов, находящихся на коже рук после контакта с контаминированными объектами, либо являющихся частью нормальной микрофлоры кожи. Гигиеническая дезинфекция рук необходима в следующих случаях: до и после контакта с пациентом, который должен подвергнуться оперативному вмешательству; до и после манипуляций с ранами и катетерами; перед выполнением инвазивных процедур; после контакта с выделениями больного и кон-

такта с объектами окружающей среды, предположительно контаминированными микроорганизмами. Если при той или иной процедуре использовались стерильные перчатки, следует произвести гигиеническую дезинфекцию рук до надевания перчаток, а также до и после контакта или осмотра частей тела пациента.

Существуют два способа гигиенической дезинфекции рук: *гигиеническое мытье рук и обработка (протирание) рук антисептиком. Гигиеническое мытье рук* – мытье рук водой с мылом или другим моющим средством, содержащим антисептическое средство (антисептик). **Обработка рук антисептиком** – протирание всей поверхности кистей антисептическим средством с целью уменьшения количества микроорганизмов, присутствующих на коже.

Хирургическая дезинфекция рук – обработка рук, проводимая перед операцией хирургическим персоналом с целью удаления транзитной микрофлоры и уменьшения резидентной микрофлоры кожи рук. Так же, как и гигиеническая дезинфекция рук, хирургическая дезинфекция рук может проводиться двумя способами: мытье рук и обработка рук протиранием. В соответствии с нормативами Минздрава России хирургическая дезинфекция рук предусматривает снижение общей обсемененности кожи рук на 100%. Используемые для хирургической дезинфекции рук антисептические средства, как правило, обладают свойством длительно сохранять антимикробную активность после их применения на коже (т.н. «остаточная активность»).

Моющие средства – *поверхностно-активные вещества* (ПАВ), которые обладают чистящим свойством. Все моющие средства состоят из гидрофиль-

ной и липофильной части и делятся на 4 группы: анионные, катионные, амфотерные, неионные ПАВ. Несмотря на то, что препараты, используемые в ЛПУ для обычного мытья рук или гигиенического мытья рук, представлены различными типами ПАВ, часто их обозначают одним общим термином – «мыло».

Антисептик (антисептическое средство) – вещество, обладающее антимикробным действием, которое применяется на коже с целью снижения количества находящихся на ней микроорганизмов.

Обычное мыло – общий термин, который используется для обозначения моющих средств, не содержащих антимикробных веществ или содержащих их в очень низких концентрациях и эффективных исключительно как профилактическое средство.

Антисептическое мыло – любые моющие средства, содержащие антисептик.

Безводный антисептик – антисептическое средство, не требующее добавления воды при его применении.

Средство для обработки рук на основе спирта – спиртосодержащий препарат, созданный для применения на коже рук с целью уменьшения количества находящихся на ней жизнеспособных микроорганизмов. Основу таких средств, как правило, составляют 60–95% этиловый или изопропиловый спирт.

Персистирующая антимикробная активность – пролонгированное антимикробное действие, которое предотвращает или подавляет размножение микроорганизмов в течение определенного времени после применения антисептика на кожу. Антисептическое средство считается имеющим это свойство, если при культуральном исследовании образцов с кожи рук, взятых через

несколько минут или часов после его применения, сохраняется отчетливо сниженное количество

микроорганизмов по сравнению с исходным уровнем. Персистирующая антимикробная актив-

ность также иногда обозначается как «остаточная активность».

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГИГИЕНЕ РУК В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Гигиена рук и передача патогенных микроорганизмов в ЛПУ

В настоящее время доказано, что проведение гигиенической дезинфекции рук позволяет снизить частоту ВБИ [1, 2]. Так, исследование с использованием исторического контроля, проведенное в 1847 г., показало, что летальность среди рожениц, находившихся в первой акушерской клинике главной больницы г. Вены, была значительно ниже, когда МП обрабатывал руки антисептиками вместо мытья их водой с обычным мылом [3].

В 60-е годы прошлого столетия в проспективном контролируемом исследовании, проведенном при поддержке Национальных институтов здоровья и Департамента общей хирургии США, было продемонстрировано, что дети грудного возраста, при уходе за которыми сестры не мыли руки после контакта с ребенком, колонизированным метициллинорезистентным *S. aureus* (MRSA), значительно чаще и быстрее оказывались колонизированы этим микроорганизмом, чем дети, уход за которыми проводили сестры, обрабатывавшие руки гексахлорофеном между контактами с детьми [4]. Таким образом, это исследование доказало, что мытье рук с антисептиком между контактами с пациентами снижает передачу возбудителей ВБИ.

В других исследованиях проводилось изучение сравнительной эффективности мытья рук водой с обычным мылом и различных видов гигиенической дезинфекции рук с точки зрения

их влияния на частоту ВБИ [5, 6]. Частота этих инфекций была ниже в тех случаях, когда мытье рук проводилось с антисептиком [5]. В другом исследовании было установлено, что мытье рук с антисептиком сопровождалось снижением частоты ВБИ только в некоторых отделениях реанимации и интенсивной терапии, но не в отделениях другого профиля [6].

Частота ВБИ была ниже при использовании для мытья рук антисептиков, содержащих хлоргексидин, чем в тех случаях, когда проводилось обычное мытье рук или мытье рук со спиртосодержащими средствами [7]. Тем не менее трудно установить, какой фактор (протокол гигиены рук или различия в соблюдении правил гигиены рук) способствовал снижению частоты этих инфекций. В нескольких исследованиях выявлено, что частота колонизации штаммами MRSA снизилась после того, как для гигиенической дезинфекции рук стали использовать другое антисептическое мыло [8, 9].

М. Casewell и соавт. установили, что более широкое использование мытья рук МП сопровождалось снижением передачи *Klebsiella* spp. среди пациентов, находящихся в ЛПУ [10]. Последние исследования показали, что частота колонизации различными патогенами в ЛПУ и частота ВБИ снижается при улучшении практики гигиены рук [11, 12].

Анализ вспышек ВБИ выявил существование связи между их частотой и недостаточной обеспеченностью МП или перепол-

ненностью стационара; более того, частота инфекций соответствующим образом коррелирует с несоблюдением правил гигиены рук. Так, S. Fridkin и соавт. [13] при расследовании вспышки и изучении факторов риска инфекций кровотока, связанных с центральными катетерами, установили, что соотношение пациент/средний медперсонал является независимым фактором риска инфекций кровотока. Этот факт указывает на то, что уменьшение сестринского персонала ниже критического уровня сопровождается нарушением адекватного ухода за сосудистыми катетерами и тем самым способствует возникновению вспышек катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Недостаточная обеспеченность сестринским персоналом облегчает распространение MRSA в отделениях реанимации и интенсивной терапии [14] из-за снижения внимания МП к основным мероприятиям инфекционного контроля, таким как гигиена рук. При изучении вспышки инфекций, вызванных *Enterobacter cloacae*, в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных [15], было установлено, что ежедневное количество госпитализированных детей превышало максимальную пропускную способность отделения, в результате чего площадь на одного ребенка оказалась меньше установленных нормативов. Более того, количество дежурного персонала было значительно ниже, чем было необходимо по рабочей нагрузке, что в свою очередь привело к ослаблению внимания к основным мерам

инфекционного контроля. Частота соблюдения гигиены рук перед контактом с изделиями медицинского назначения во время пика рабочей нагрузки составила всего 25%, однако этот показатель увеличился до 70% после устранения дефицита персонала и переполненности больницы. Результаты эпидемиологического надзора свидетельствуют о том, что госпитализация в этот период была связана с 4-кратным увеличением риска развития инфекций, связанных с пребыванием в стационаре. Таким образом, это исследование не только демонстрирует связь между рабочей нагрузкой персонала ЛПУ и частотой ВБИ, но и подчеркивает огромное значение такой промежуточной причины распространения патогенных микроорганизмов в стационаре, как низкий уровень соблюдения правил гигиены рук МП.

Методы оценки эффективности средств для гигиены рук

Современные методы

В настоящее время существует большое количество методов изучения *in vivo* эффективности различных способов мытья рук и протоколов гигиенической и хирургической дезинфекции рук.

Несмотря на определенные различия, большинство исследований могут быть отнесены к одной из двух категорий: исследования эффективности *средств, используемых для удаления транзитной микрофлоры кожи рук*, и исследования эффективности *средств, используемых для удаления резидентной микрофлоры кожи рук*. Большинство исследований эффективности средств, используемых для удаления транзитной микрофлоры с кожи рук МП, предполагает искусственную контаминацию рук добровольцев бактериаль-

ным инокулюмом известной концентрации перед применением тестируемого обычного мыла, антисептического мыла или безводного антисептика. И наоборот, исследование эффективности средств для хирургической дезинфекции рук (методика тестирования которых должна соответствовать протоколам хирургической дезинфекции рук), т.е. их способности удалять резидентную микрофлору кожи проводится без предварительной искусственной контаминации рук добровольцев.

В США исследования *in vitro* и *in vivo* эффективности антисептиков, используемых МП для гигиенической и хирургической дезинфекции рук, проводятся в соответствии с **Требованиями Администрации США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA)** [16].

Для исследования эффективности антисептических средств, предназначенных для гигиенического мытья рук, используется **стандартный протокол** [16]. При тестировании антисептическое средство используется в соответствии с инструкцией по его применению. Перед забором материала для определения исходной степени микробной контаминации, а также перед каждым мытьем рук с исследуемым антисептиком 5 мл стандартизованной суспензии, содержащей культуру *Serratia marcescens*, наносится и растирается по всей поверхности кистей. Затем в ладони обеих рук наливают определенный объем тестируемого средства, который растирается по поверхности кистей и нижней трети предплечий. После добавления небольшого количества водопроводной воды руки намыливают в течение заданного времени таким образом, чтобы обработать антисептиком все поверхности кистей и нижнюю треть предплечий. Далее до-

бровольцы смывают антисептик водой из-под крана (40 °С) в течение 30 с. Всю процедуру повторяют 10 раз. После первого, третьего, седьмого и десятого мытья добровольцы надевают на обе руки резиновые перчатки (или полиэтиленовые пакеты), в каждую из которых наливают по 75 мл раствора для приготовления образцов; перчатки фиксируют выше запястья. Поверхность рук массируют в течение 1 мин. Затем при соблюдении правил асептики берут образцы для проведения количественного культурального исследования. Специальные средства, нейтрализующие тестируемый антисептик, как правило, не добавляют к раствору для приготовления образцов. Однако в случаях, когда разведение раствором для приготовления образцов не обеспечивает достоверной нейтрализации остатков антисептика, может использоваться нейтрализатор, специфичный для исследуемого антисептического средства.

FDA-критерии эффективности антисептических средств для *гигиенического мытья рук* [16]:

- снижение на 2 lg количества индикаторного микроорганизма на каждой руке в течение 5 мин после первого мытья;
- снижение на 3 lg количества индикаторного микроорганизма на каждой руке в течение 5 мин после десятого мытья.

Средства для хирургической дезинфекции рук тестируются также с использованием стандартного протокола [16]. Добровольцы подстригают ногти и чистят поверхность кожи под ногтями с помощью специальной щеточки. С рук снимаются все украшения. Кисти и нижние две трети предплечий моют водой из-под крана (38–42 °С) в течение 30 с, затем с обычным (не антисептическим) мылом в течение 30 с и повторно в течение 30 с мо-

ют водой из-под крана. Проводят культуральное исследование для определения исходной степени микробной контаминации кожи рук. Далее используют скраб (очищающее средство) для обработки рук хирургов с добавлением тестируемого антисептика, следуя при этом инструкциям производителя. При отсутствии специальных инструкций обработку кистей и предплечий проводят в течение 5 мин с последующим смыванием средства; процедуру выполняют двукратно. Эффективность деконтаминации рук оценивают в серии из 11 процедур, проводимых в течение 5 дней. Образцы для культурального исследования с кожи рук берут через 1 мин, 3 ч и 6 ч после первого мытья в 1-й, 2-й и 5-й день. После мытья рук добровольцы надевают резиновые перчатки. Затем 75 мл раствора для приготовления образцов наливают в перчатку на одной из рук. Поверхности кистей массируют в течение 1 мин. При соблюдении правил асептики берут образцы для количественного культурального исследования. На другой руке перчатку оставляют на 6 ч, после чего берут образцы для культурального исследования по указанной выше методике.

FDA-критерии эффективности антисептических средств для хирургической дезинфекции рук [16]:

- снижение на 1 lg количества бактерий на каждой руке в течение 1 мин после применения средства; более того, микробное число кожи на каждой руке не должно превышать исходного значения на протяжении последующих 6 ч в 1-й день исследования;

- снижение на 2 lg количества бактерий на каждой руке в течение 1 мин после применения средства к концу 2-го дня исследования;

- снижение на 3 lg количества бактерий на каждой руке в течение 1 мин после применения средства к концу 5-го дня исследования.

В Европе исследование эффективности средств для гигиены рук состоит из нескольких этапов, на каждом из которых для тестирования используются различные стандарты [17].

На *первом этапе* все дезинфектанты и антисептические средства, независимо от области их применения, должны пройти базовые тесты. В них оценивается бактерицидный эффект (стандарт EN 1040) и фунгицидный эффект (стандарт EN 1275) исследуемых антисептиков.

Второй этап состоит из 2 шагов. Все средства для гигиенической и хирургической дезинфекции рук, независимо от метода их использования (мытьё или обработка протиранием), проходят суспензионный тест *prEN 12054*.

Европейский стандарт *prEN 12054 суспензионный тест (этап 2/шаг 1)*. Для проведения этого протокола используются типовые штаммы *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus hirae*. Время экспозиции (т.е. время контакта антисептика с кожей рук) составляет 1 мин при тестировании средств для гигиенической дезинфекции (гигиенического мытья или обработки) рук и 5 мин при тестировании средств для хирургической дезинфекции рук. При исследовании антисептиков, предположительно способных длительно сохранять свое действие после применения (т.е. обладающих свойством «остаточной активности»), в некоторых факультативных тестах допускается увеличение времени экспозиции (дополнительное время контакта с кожей) на 0,5, 1, 2, 3 и 4 мин.

Критерии эффективности антисептиков, используемые при

проведении *prEN 12054 суспензионного теста*:

- снижение количества бактерий по сравнению с исходным значением на 3 lg (для гигиенического мытья рук) и 5 lg (для обработки рук протиранием);

- снижение контаминации на 4 lg для *Candida albicans* (этот критерий в настоящее время официально не утвержден);

- снижение микробного числа на 4 lg для микобактерий достигается только гигиенической обработкой (протиранием) рук антисептиком и не наблюдается ни при гигиеническом мытье рук, ни при хирургической дезинфекции рук (этот критерий в настоящее время также не утвержден);

- снижение вирусного числа на 4 lg в отношении определенных штаммов полиовируса 1-го типа и штаммов аденовируса 5-го типа – для антисептических средств, используемых для гигиенической дезинфекции рук (как для гигиенического мытья рук, так и для обработки рук).

Шаг 2 предполагает оценку эффективности антисептиков с помощью таких тестов, как *EN 1499* и *EN 1500* [18]. Они представляют собой протоколы тестирования антисептических средств, используемых для гигиенического мытья и гигиенической обработки (протирания) рук соответственно.

Для проведения **протокола *EN 1500 (этап 2/шаг 2)*** требуется 12–15 добровольцев и 18–24-часовая бульонная культура *E. coli* (штамм K12). Добровольцы моют руки с жидким мылом, высушивают их, а затем погружают до пястных костей в стандартный бульон с культурой *E. coli* на 5 с. Руки вынимают из бульона, позволяют стечь избытку жидкости и высушивают на воздухе в течение 3 мин. Для выделения бактерий с целью оценки исходного микробного числа кончики пальцев от-

дельно каждой руки погружают в 10 мл триптиказосоевого бульона, не содержащего нейтрализатор, и совершают круговые помешивающие движения в течение 60 с. Далее руки вынимают из бульона и обрабатывают 3 мл тестируемого антисептика в течение 30 с в соответствии с инструкцией. Эта процедура повторяется с таким расчетом, чтобы общее время дезинфекции не превышало 60 с. Затем обе руки промывают проточной водой в течение 5 с и высушивают. Кончиками пальцев отдельно каждой руки совершают помешивающие движения в 10 мл триптиказосоевого бульона, содержащего нейтрализатор. Этот бульон используют для проведения культурального исследования с целью получения конечного значения микробного числа (в lg). Готовят разведения бульона и разливают на чашки. В течение 3 ч на этих же добровольцах тестируется контрольный (референтный) дезинфектант (60% изопропиловый спирт) и исследуемый антисептик. Определение микробного числа проводится через 24 и 48 ч после инкубации культуры при температуре 36 °С. Для оценки результата используется среднее число колоний, выделенных с левой и правой рук. Затем вычисляется величина снижения микробного числа в lg, которая сравнивается с исходным и конечным значением. Снижение микробного числа после применения тестируемого препарата должно быть выше или такое же, как у контрольного спиртсодержащего антисептика. При наличии разницы в значениях результаты подвергаются статистическому анализу с использованием теста Вилкокса.

Требование **Европейского стандарта EN 1499 (этап 2/ шаг 2)** заключается в том, чтобы тестируемый антисептик демонстрировал значительно более высокую эффективность ($p=0,01$

для каждой руки) по сравнению с мытьем рук обычным (не антисептическим) мылом в течение 1 мин. Напротив, Европейский стандарт *EN 1500* требует, чтобы эффективность тестируемого антисептика не была значительно ниже ($p=0,1$ для каждой руки), чем эффективность гигиенической обработки 60% изопропиловым спиртом в течение 1 мин. Тестируемые антисептики для протирания рук, снижающие микробное число в значительно меньшей степени, чем контрольный спиртсодержащий антисептик (снижает микробное число приблизительно на 4 lg), рассматриваются как не соответствующие стандарту.

Европейский стандарт prEN 12791 (этап 2/ шаг 2) представляет собой протокол тестирования средств для хирургической дезинфекции рук (как для мытья, так и для протирания рук). Исследование проводится на 18–20 добровольцах. Для проведения теста не используется предварительная искусственная контаминация кожи рук бактериями. В соответствии с требованиями теста исследуемый антисептик не должен значительно уступать по эффективности ($p=0,1$ для каждой руки) контрольному спиртсодержащему средству (60% изопропиловый спирт, время экспозиции – 3 мин). Используя метод разделения кисти на сектора, можно оценить эффективность антисептического средства сразу после применения и через 3 ч.

Дополнительное (факультативное) требование для антисептических средств, предположительно обладающих «остаточной активностью», заключается в том, что тестируемый антисептик должен демонстрировать достоверно более высокую активность (сумма p для обеих рук – 0,01) по сравнению с контрольным спиртсодержащим средством через 3 ч

после применения. Здесь также используется перекрестный дизайн, но между двумя экспериментами должна пройти неделя, чтобы восстановилась микрофлора кожи рук.

Необходимо отметить, что критерии эффективности *спиртсодержащих средств* для гигиены рук отличаются в США и Европе, что связано с различными стандартами тестирования [16–19]. Так, спиртсодержащие антисептики для обработки рук, которые соответствуют требованиям FDA, не обязательно будут соответствовать критериям европейского стандарта *EN 1500* [20].

В настоящее время окончательно не установлен уровень деkontаминации рук, который позволяет свести к минимуму вероятность контактного пути передачи патогенных микроорганизмов в ЛПУ [19, 21]. Остается неизвестным, следует ли достигать снижения микробного числа кожи рук на 1 lg (снижение на 90%), 2 lg (на 99%), 3 lg (на 99,9%) или 4 lg (на 99,99%).

Для оценки эффективности антисептиков в отношении различных вирусов используются другие специальные методы исследования [22, 23].

Недостатки традиционных методов

В соответствии с принятыми методами оценки эффективности средств для гигиены рук МП добровольцы должны мыть руки обычным или антисептическим мылом в течение 30–60 с. Однако в большинстве наблюдений показано, что средняя длительность мытья рук МП в реальной практике составляет менее 15 с [24–26]. Количество исследований, в которых использовался протокол 15-секундного обычного мытья рук или мытья рук с антисептиком, ограничено [27–30]. Таким образом, в настоящее время практически

отсутствуют данные по эффективности обычного мытья или гигиенического мытья (с антисептическим мылом) рук в условиях, соответствующих реальной практике гигиены рук в ЛПУ.

Существующие протоколы тестирования безводных антисептиков для обработки рук предполагают двукратное протирание 3 мл спиртосодержащего средства в течение 30 с. Эти протоколы также не отражают реальных условий применения антисептиков МП. Более того, добровольцы, участвующие в тестировании средств для гигиены рук, как правило, не являются медицинскими работниками, в связи с чем их микрофлора кожи рук может отличаться от микрофлоры кожи рук МП, работающего в ЛПУ.

Таким образом, требуются дополнительные исследования с включением медицинского персонала ЛПУ и использованием стандартизованных протоколов, которые позволяют получить более реалистичные данные как по характеру колонизации кожи рук МП, так и по риску перекрестной контаминации микроорганизмами в ЛПУ [31].

Активность антисептиков в отношении спорообразующих бактерий

Высокая распространенность нозокомиальной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, и появление в США случаев инфекции, вызванной *Bacillus anthracis*, сделали актуальным вопрос об активности антисептических средств в отношении спорообразующих бактерий. Ни один из антисептиков (в том числе спирты, хлоргексидин, гексахлорофен, йодофоры, хлорксилен, триклозан), используемых для гигиенического мытья рук, так же как и ни одно из средств для обработки рук протиранием, не обладают достаточной спороцидной актив-

ностью против *Clostridium* spp. или *Bacillus* spp. [32–34]. Мытье рук водой с обычным или антисептическим мылом помогает механически удалить споры с поверхности контаминированных рук. Следует пропагандировать среди МП использование перчаток при контакте с пациентами с *C. difficile*-ассоциированной диареей [35]. После снятия перчаток, необходимо вымыть руки водой с обычным или антисептическим мылом или провести гигиеническую дезинфекцию рук путем протирания их спиртосодержащим средством. При контакте с предметами, предположительно или достоверно контаминированными *B. anthracis*, также необходимо предварительно мыть руки водой с обычным или антисептическим мылом.

Чувствительность бактерий к антисептическим средствам

Сниженная чувствительность микроорганизмов к антисептическим средствам может быть как природным, так и приобретенным свойством [36]. В нескольких исследованиях выделялись штаммы бактерий с приобретенной сниженной чувствительностью к некоторым антисептикам, таким как хлоргексидин, четвертичные аммониевые соединения, триклозан [36–39]. Однако, в связи с тем, что используемые в практике концентрации антисептиков значительно превышают МПК для штаммов со сниженной чувствительностью, клиническое значение получаемых *in vitro* данных по активности антисептиков остается спорным. Так, например, некоторые штаммы MRSA характеризуются значениями МПК хлоргексидина и четвертичных аммониевых соединений, в несколько раз превышающими таковые для метициллиночувствительных штаммов *S. aureus*, а

некоторые штаммы *S. aureus* характеризуются более высокими в отношении них МПК триклозана [36, 37]. В то же время эти штаммы легко подавляются теми концентрациями указанных антисептиков, которые используются МП на практике [36, 37]. Обнаружение у некоторых бактерий фермента, обеспечивающего их устойчивость к действию триклозана, поставило вопрос: не будет ли резистентность к этому соединению развиваться быстрее, чем к другим антисептикам [40]. Более того, воздействие триклозана на штаммы *Pseudomonas* spp., содержащие гены *mexAB-oprM*, индуцирует не только эффлюкс триклозана, но и может привести к селекции штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе и к фторхинолонам [39].

Учитывая вышесказанное, требуется проведение дополнительных исследований, которые позволят выяснить, имеет ли сниженная чувствительность к антисептическим средствам эпидемиологическое значение и может ли резистентность к антисептикам повлиять на распространение антибиотикорезистентных штаммов [36].

Хирургическая дезинфекция рук

С конца XIX в., когда Дж. Листер предложил использовать карболовую кислоту (фенол) для обработки рук хирургов перед операцией, предоперационная обработка кистей и предплечий антисептиками стала общепринятой практикой [41]. В настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, которые бы указывали на то, что частота инфекций в области хирургического вмешательства значительно ниже в тех случаях, когда для предоперационной обработки рук использует-

ся антисептическое средство, а не обычное мыло. В то же время ряд данных служат вескими аргументами в пользу использования антисептических средств [42]. Общеизвестно, что микрофлора кожи рук при попадании в область операционного поля может стать причиной развития раневой инфекции. В случаях, когда для предоперационного мытья рук используется не антисептическое мыло, под перчатками происходит быстрое размножение бактерий. Однако рост микроорганизмов значительно замедляется после мытья рук перед операцией с использованием антисептического средства. Снижение резидентной микрофлоры кожи рук членов хирургической бригады на протяжении всей операции уменьшает риск попадания бактерий в область операционного поля в случае прокола или разрыва перчаток во время вмешательства [19, 43]. Наконец, имеется по меньшей мере одно сообщение о вспышке инфекций в области хирургического вмешательства, возникшей в ситуации, когда хирурги, обычно использовавшие антисептик для дезинфекции рук, стали применять средство, не обладающее антимикробной активностью [44].

Эффективность антисептических средств, предназначенных для хирургической дезинфекции, определяется их способностью снижать число бактерий в течение определенных интервалов времени. Для этого с кожи рук после применения антисептика берут несколько образцов для культурального исследования: сразу после мытья; после ношения хирургических перчаток в течение 6 ч (персистирующая активность); после многократного применения в течение 5 дней (кумулятивная активность). Краткосрочная и персистирующая активность считаются наиболее

важными показателями, определяющими эффективность антисептического средства. Антисептические средства для хирургической дезинфекции рук, используемые в США, должны соответствовать следующим требованиям: значительно снижать количество микроорганизмов, обитающих на интактной коже; содержать не обладающие раздражающим действием антимикробные вещества; иметь широкий спектр активности; оказывать быстрое и продолжительное действие (т.е. обладать персистирующей антимикробной активностью) [16, 45].

В клинических исследованиях показано, что средства на основе 60–95% спирта и средства, содержащие 50–95% спирт в комбинации с четвертичными аммониевыми соединениями, гексахлорофеном или хлоргексидина глюконатом в небольших концентрациях, обеспечивают более выраженное, по сравнению с другими средствами, снижение количества микроорганизмов на коже рук сразу после применения. Менее выраженной антимикробной активностью (в порядке ее убывания) обладают хлоргексидина глюконат, йодофоры, триклозан и обычное мыло [46–50].

В настоящее время спирты не рассматриваются как средства, обладающие персистирующей антимикробной активностью. В то же время бактерии медленнее размножаются на коже рук после хирургической обработки их спиртосодержащим антисептиком, а микробное число после ношения перчаток в течение 1–3 ч редко превышает исходное значение [19]. Тем не менее в одном последнем исследовании показано, что антисептическое средство, содержащее только 61% этиловый спирт, не демонстрирует персистенцию антимикробной активности через 6 ч после его применения [51]. Антисептики

на основе спирта, содержащие 0,5% или 1% хлоргексидина глюконат, проявляют персистирующую активность, которая как минимум не уступает таковой моющих средств с хлоргексидина глюконатом [19, 51].

Наиболее высокой персистирующей антимикробной активностью среди антисептиков для хирургической дезинфекции рук обладают препараты на основе моющих средств, содержащие 2% или 4% хлоргексидина глюконата; затем в порядке убывания персистирующей активности следуют гексахлорофен, триклозан и йодофоры [19, 48–50, 52–55]. Гексахлорофен редко используется в качестве средства для хирургической дезинфекции рук, что обусловлено наличием у него системной биодоступности при местном применении.

Традиционно требуемая длительность предоперационной обработки рук хирургическим персоналом составляет 10 мин, что часто приводит к повреждению кожи. В нескольких исследованиях показано, что обработка рук в течение 5 мин так же эффективно снижает микробное число, как и обработка рук в течение 10 мин [56, 57]. В других исследованиях обработка рук всего в течение 2 или 3 мин уменьшала микробную контаминацию до приемлемого уровня [58–60].

В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность 2-ступенчатого протокола хирургической дезинфекции рук, предполагающего использование моющего средства с антисептиком с последующей обработкой рук спиртосодержащим препаратом. Например, обработка рук в течение 1 или 2 мин 4% хлоргексидина глюконатом или повидон-йодом с последующим применением спиртосодержащего средства обладает такой же эффективностью, как и мытье рук с моющим

средством, содержащим антисептик, в течение 5 мин [52, 61].

Более ранние протоколы хирургической дезинфекции рук требовали использования для предоперационной обработки рук щетки. Однако применение щетки приводит к повреждению кожи рук хирургического персонала и увеличивает выделение в окружающую среду бактерий с поверхности кожи [62]. Обработка рук с использованием одноразовой губки снижает микробное число так же эффективно, как и обработка с помощью щетки [63, 64]. Однако в нескольких исследованиях продемонстрировано, что снижение микробного числа на коже рук хирургов до приемлемого уровня может быть достигнуто и без использования щетки или губки, особенно при применении спиртосодержащих антисептиков [51, 54, 65, 66]. В некоторых из перечисленных исследований образцы для культурального исследования брали сразу или через 45–60 мин после обработки рук [66], тогда как в других исследованиях – через 3 и 6 ч после применения антисептика [51, 54]. Например, последнее исследование на добровольцах продемонстрировало, что применение средств, содержащих 1% хлоргексидина глюконата и 61% этиловый спирт, без использования щетки в большей степени снижало микробное число на коже рук участников, чем обработка рук моющим средством, содержащим 4% хлоргексидина, с помощью губки/щетки [51].

Нежелательные реакции, связанные с использованием средств для гигиены рук

Контактный дерматит

По данным различных исследований, приблизительно у 25% сестринского персонала отмеча-

ют симптомы и признаки дерматита с локализацией поражения на коже рук [67]. Раздражение кожи, связанное с применением антисептического мыла, может быть обусловлено как антимикробным веществом, входящим в его состав, так и другими компонентами. Повреждение кожи также приводит к изменению состава ее микрофлоры, увеличивая частоту колонизации стафилококками и грамотрицательными бактериями [68].

Из доступных антисептиков наиболее безопасными являются спирты [19], при этом этиловый спирт обладает меньшим раздражающим действием, чем n-пропиловый или изопропиловый спирт. Чаще всего контактный дерматит наблюдается при применении йодофоров [28]. К другим антисептикам, которые могут вызывать развитие контактного дерматита (в порядке убывания частоты), относятся хлоргексидин, хлоркислен, триклозан и спиртосодержащие средства. Однако факторами, способствующими возникновению контактного дерматита, связанного с частым мытьем рук, также могут быть использование для мытья слишком горячей воды, низкая относительная влажность воздуха (особенно в зимние месяцы), недостаточное использование лосьонов или защитных кремов, низкое качество бумажных полотенец и аллергия на латекс [69, 70].

Аллергический контактный дерматит

Наиболее частой причиной контактной аллергии при использовании средств для гигиены рук являются содержащиеся в них ароматизаторы и консерванты, и в меньшей степени – эмульгаторы. Жидкое мыло, лосьоны и крема также могут содержать ингредиенты, способные вызывать контактные аллергические реак-

ции у МП. Спиртосодержащие средства для гигиенической дезинфекции рук крайне редко являются причиной аллергического дерматита [71].

Меры, направленные на снижение неблагоприятного воздействия антисептиков на кожу рук

Возможными стратегиями, направленными на снижение риска развития контактного дерматита, связанного с обработкой рук антисептиками, являются [72-77]:

- уменьшение частоты использования раздражающих веществ (особенно анионных моющих средств);
- замена средств, обладающих сильным раздражающим действием, на препараты, повреждающие кожу в меньшей степени;
- образование МП по вопросам, связанным с неблагоприятным воздействием антисептиков на кожу;
- обеспечение МП увлажняющими средствами ухода за кожей или защитными кремами.

Сокращение частоты использования антисептических средств для гигиены рук является нежелательной стратегией, учитывая существующий низкий уровень соблюдения гигиены рук МП в большинстве ЛПУ. Перевод МП на преимущественное использование не антисептического мыла в надежде минимизировать риск развития дерматита также не может быть эффективной стратегией [28, 72, 73]. Подходом, позволяющим снизить частоту воздействия на персонал раздражающих веществ (мыла и моющих средств), является широкое внедрение в практику спиртосодержащих антисептиков с различными смягчающими добавками [2, 76, 77]. В недавних проспективных рандомизированных исследованиях показано, что

Таблица 1. Сравнительная характеристика антисептиков, используемых для обработки рук*

Группа	Грам(+) бактерии	Грам(-) бактерии	Мико- бактерии	Грибы	Вирусы	Начало действия	Особенности действия
Спирты	+++	+++	+++	+++	+++	Быстрое	Оптимальная концентрация 60–95%; не обладает персистирующей антимикробной активностью
Хлоргексидин (2% и 4% водный раствор)	+++	++	+	+	+++	Постепенное	Обладает персистирующей антимикробной активностью; низкая частота аллергических реакций
Препараты йода	+++	+++	+++	++	+++	Постепенное	Вызывает ожоги кожи; выраженное раздражающее действие на кожу
Йодофоры	+++	+++	+	++	++	Постепенное	Менее выраженное раздражающее действие, чем у препаратов йода; чувствительность кожи к препаратам различается
Производные фенола	+++	+	+	+	+	Постепенное	Эффект нейтрализуется не ионными ПАВ
Триклозан	+++	++	+	–	+++	Постепенное	Чувствительность кожи к препаратам различается
Четвертичные аммониевые соединения	+	++	–	–	+	Медленное	Используются только в комбинации со спиртами; экологически не безопасны

Примечание. * – гексахлорофен в настоящее время не используется в качестве антисептика для обработки рук; «+++» – высокая активность; «++» – умеренная активность; «+» – низкая активность; «–» – не активен.

спиртсодержащие средства для обработки рук со смягчающими добавками лучше переносятся МП по сравнению с не антисептическими или антисептическими мылами [72, 73, 78]. При использовании спиртсодержащих антисептиков следует напоминать МП об **отсутствии необходимости мыть руки водой с мылом после каждого применения спиртсодержащего антисептика**.

В нескольких контролируемых исследованиях продемонстрировано, что регулярное использование (например, два раза в день) лосьонов для рук или кремов, содержащих увлажнители и различные масла, помогают предотвратить контактный дерматит, связанный с применением средств для гигиены рук [76, 77].

Факторы, которые следует учитывать при выборе средства для гигиены рук

При выборе средств для гигиены рук, которые предполагается использовать в ЛПУ, следует учитывать факторы, которые могут влиять на эффективность применения антисептика: относительная эффективность антисептика против различных микроорганизмов (особенно в отношении внутрибольничной микрофлоры) (табл. 1) и их комплаентность МП [79]. Использование моющих средств, которые «не нравятся» МП, может оказаться фактором, препятствующим соблюдению МП правил гигиены рук. На комплаентность МП в отношении антисептиков (мыл или спиртсодержащих средств для обработки рук) могут влиять такие их свойства, как

запах, консистенция, цвет, а также способность к пенообразованию [28, 80].

В связи с тем, что МП может мыть руки до 30 раз за рабочую смену, способность антисептика вызывать раздражение и сухость кожи может оказаться существенным фактором, определяющим комплаентность МП, и, в конечном счете, влияющим на частоту использования средства [73, 79, 81, 82].

В исследованиях показано, что частота мытья рук и гигиенической дезинфекции рук МП зависит также от наличия в ЛПУ условий для выполнения этих мероприятий [83–85]. Так, в некоторых ЛПУ имеется дефицит раковин для мытья рук (одна раковина в палате, рассчитанной на несколько пациентов) или они расположены слишком далеко от дверей палаты. В отделениях ре-

нимации и интенсивной терапии подход к раковинам в палате может оказаться заблокированным оборудованием (например, аппаратом ИВЛ или инфузионными насосами). В отличие от раковин для мытья рук, емкости-дозаторы для спиртосодержащих антисептиков не требуют наличия водопровода и могут быть размещены рядом с кроватью каждого пациента, а также в любых других необходимых местах. Исследования показывают, что использование карманных флаконов со спиртосодержащим раствором для обработки рук в сочетании с доступностью прикроватных емкостей-дозаторов сопровождается значительным улучшением практики мытья рук [11, 86]. В то же время для того чтобы не перепутать спиртосодержащий антисептик с мылом, емкости-дозаторы для спиртосодержащих средств не должны размещаться возле раковин.

В исследованиях показано, что использование автоматизированных машин для мытья рук и кранов с автоматическим отключением подачи воды не улучшает качество или частоту мытья рук МП [87, 88].

При выборе средств для гигиены рук также следует учитывать наличие для них и удобство использования емкостей-дозаторов, предоставляемых производителем. К недостаткам их относятся возможность частичной или полной блокады выходного отверстия, что приводит к субоптимальному дозированию средства, а также разбрызгивания антисептика и, следовательно, недостаточного его попадания на руки МП [89].

Количество исследований по изучению экономической эффективности различных средств для гигиены рук, используемых в ЛПУ, ограничено [65, 90]. Ежегодный бюджет на средства для

гигиены рук в учреждениях значительно варьирует в результате разницы в способах применения и ценах на продукт. В одном исследовании установлено, что если условно принять стоимость не антисептического жидкого мыла за 1, то стоимость его за 1 литр была бы в 1,7 раз выше стоимости моющего средства, содержащего 2% хлоргексидина глюконат, в 1,6–2 раза выше стоимости спиртосодержащих антисептиков, и в 4,5 раза выше стоимости пенообразующих антисептиков на основе спиртов [90]. В недавнем исследовании было установлено, что затраты времени и стоимость предоперационной обработки рук протиранием с использованием спиртосодержащих антисептиков меньше по сравнению с хирургической дезинфекцией рук, проводимой путем их мытья с антисептическим мылом [65]. В исследовании, проведенном в двух отделениях реанимации и интенсивной терапии, показано, что стоимость однократного применения спиртосодержащего средства для обработки рук в 2 раза ниже, чем стоимость однократного мытья рук антисептическим мылом (0,025 против 0,05\$ США соответственно) [78].

Для того чтобы понять *экономическую целесообразность затрат ЛПУ на приобретение средств для гигиены рук*, следует сопоставить их с дополнительными расходами стационара, связанными с ВБИ. Дополнительные экономические затраты стационара, обусловленные всего 4–5 случаями ВБИ средней степени тяжести, сравнимы со всем ежегодным бюджетом, выделяемым на средства для гигиены рук, используемые в ЛПУ. Расходы, связанные всего с одним случаем тяжелой инфекции в области хирургического вмешательства, инфекции нижних дыхательных путей или инфекции кровотока, со-

ставляют столько же, сколько ежегодная статья расходов на антисептики для гигиены рук [90]. В ряде других исследований также подтверждены экономические преимущества внедрения программ по гигиене рук в ЛПУ [8, 11]. Так, в одном из этих исследований было показано, что улучшение практики гигиены рук в течение 7-месячного периода привело к отчетливому снижению частоты инфекций, вызванных MRSA, что за счет снижения использования ванкомицина позволило сэкономить приблизительно 17 000\$ США [8].

Таким образом, администрация стационара должна понимать, что приобретение более эффективных и более приемлемых для МП антисептиков позволяет улучшить практику гигиены рук и соответственно избежать возникновения ВБИ. Предотвращение всего нескольких случаев внутрибольничных инфекций в год позволяет сэкономить уже такое количество материальных средств, которое превышает любые дополнительные расходы ЛПУ, связанные с приобретением более эффективных средств для гигиены рук.

Практика гигиены рук среди МП

Многочисленные исследования показывают, что частота мытья рук МП составляет в среднем от 5 до 30 раз за рабочую смену [68, 73, 81]. Результаты эпидемиологического надзора в различных стационарах свидетельствуют о том, что количество ситуаций, которые требуют мытья рук, значительно варьирует в отделениях различного профиля. Так, например, для медсестер детских отделений необходимость мытья рук возникает в среднем 8 раз за 1 ч работы, в то время как для медсестер в отделениях реанимации и интенсивной терапии – 20

[91]. Длительность обычного или гигиенического мытья рук МП составляет в среднем 6,6–24,0 с [24–26, 67, 68]. Кроме того, в реальной практике на мытье рук МП затрачивается значительно меньше времени, чем указано в рекомендациях, обработка антисептиком поверхности кистей и пальцев часто проводится недостаточно тщательно.

Комплаентность МП к рекомендуемым правилам гигиены рук. Многочисленные эпидемиологические исследования практики гигиены рук среди МП показали неудовлетворительные результаты: частота соблюдения МП правил гигиены рук оказалась равной 5–81% (в среднем 40%) [7, 11, 92–99]. Необходимо отметить, что методы, используемые для оценки комплаентности МП в отношении гигиены рук, так же как и методы самих исследований, значительно различаются; более того, опубликованные результаты не содержат подробной информации об использованных методах и критериях. В некоторых исследованиях сообщается об улучшении практики гигиены рук после проведения определенных мероприятий. Однако большинство этих исследований имели небольшой период наблюдения и таким образом не смогли подтвердить, насколько длительными оказались поведенческие изменения. В других исследованиях выявлено, что реализация долгосрочных программ, направленных на повышение комплаентности МП к правилам гигиены рук, сопровождалось улучшением этой практики [11, 12].

Факторы, влияющие на соблюдение правил гигиены рук. Факторы, которые оказывают влияние на соблюдение МП правил гигиены рук, можно разделить на две группы: 1) факторы, установленные в эпидемиологических исследованиях, и 2) фак-

торы, которые сами медицинские работники считают причинами низкой комплаентности к существующим рекомендациям по гигиене рук. В нескольких исследованиях были выявлены и объективно проанализированы факторы, способствующие низкой комплаентности МП к гигиене рук [91, 100–103]. Интересно отметить, что врачи и помощники медсестер значительно чаще, чем медсестры, не соблюдают рекомендуемые правила гигиены рук (табл. 2).

В одном из наиболее крупных исследований практики гигиены рук среди МП были выявлены прогностические факторы, определяющие низкую комплаентность МП к рекомендуемым правилам гигиены рук [91]. К ним относятся: профессиональный статус, профиль отделения стационара, время дня/день недели, вид деятельности по уходу за больными и ее интенсивность, которая выражается количеством ситуаций, требующих мытья рук, за 1 час работы. Всего в исследовании было зарегистрировано 2834 ситуации, требующие выполнения мероприятий по гигиене рук; при этом частота их соблюдения составила в среднем 48%. При проведении множественного анализа наиболее высокий уровень гигиены рук отмечался среди медсестер и в выходные дни (отношение рисков – 0,6). Более низкий уровень гигиены рук зарегистрирован в отделениях интенсивной терапии (по сравнению с соматическими отделениями): отношение рисков – 2,0; при выполнении процедур с высоким риском бактериальной контаминации (отношение рисков – 1,8), а также в периоды высокой интенсивности ухода за больными (21–40 ситуаций, требующих мытья рук; отношение рисков – 1,3; в случаях 41–60 ситуаций – 2,1; при >60 – 2,1). Ока-

залось, что чем выше необходимость соблюдения гигиены рук, тем ниже частота выполнения этих мероприятий. Так, частота мытья/обработки рук снижалась в среднем на 5% ($\pm 2\%$) при увеличении рабочей нагрузки на каждые 10 случаев, требующих мытья рук, в 1 час. Наиболее низкий уровень (36%) гигиены рук был зарегистрирован в отделениях интенсивной терапии, где необходимость в этих мероприятиях возникает наиболее часто (в среднем 20 случаев на одного пациента в 1 час). Самый высокий уровень (59%) гигиены рук зарегистрирован в детских отделениях, где интенсивность ухода за больными значительно ниже, чем в других отделениях (в среднем 8 случаев на одного пациента в 1 час). Результаты этого исследования показывают, что абсолютное соблюдение существующих рекомендаций по гигиене рук практически невозможно. В то же время создание условий, облегчающих выполнение мероприятий по гигиене рук, может способствовать повышению комплаентности МП [91, 100, 105].

К очевидным препятствиям для выполнения рекомендаций по гигиене рук относятся: раздражение кожи, возникающее при использовании антисептиков; низкая доступность средств для гигиены рук и условий для ее соблюдения; особенность взаимоотношений «персонал – пациент»; приоритетность мероприятий по уходу за больными; использование перчаток; забывчивость МП; отсутствие у МП знаний существующих рекомендаций; недостаточное количество времени для гигиены рук; высокая рабочая нагрузка и дефицит МП; недостаток научных данных, свидетельствующих о значительном снижении частоты ВБИ при улучшении практики гигиены рук (см. табл. 2) [91, 100–103].

Таблица 2. Факторы, влияющие на соблюдение МП правил гигиены рук [104]

I. Факторы риска недостаточного соблюдения рекомендуемых правил гигиены рук, выявленные в эпидемиологических исследованиях:

- квалификация "Врач" (значительно чаще, чем медсестры);
- квалификация "Помощник медсестры" (значительно чаще, чем медсестры);
- мужской пол;
- работа в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- работа в течение недели (значительно чаще, чем в выходные дни);
- использование халатов/перчаток;
- краны с автоматическим отключением подачи воды;
- виды деятельности по уходу за больным с высоким риском перекрестной контаминации;
- большое количество ситуаций, требующих проведения мероприятий по гигиене рук, в течение часа работы по уходу за больными.

II. Факторы, способствующие недостаточному соблюдению правил гигиены рук, по мнению МП:

- способность антисептических средств для мытья/обработки рук вызывать раздражение и сухость кожи;
- неудобное расположение раковин/недостаточное количество раковин;
- недостаточное количество мыла и бумажных полотенец;
- высокая занятость / недостаточность времени;
- дефицит персонала/переполнение больницы;
- более высокая приоритетность мероприятий по уходу за пациентами;
- мероприятия по гигиене рук влияют на взаимоотношение между МП и пациентами;
- низкий риск передачи инфекции от пациентов;
- использование перчаток/мнение, согласно которому использование перчаток устраняет необходимость выполнения мероприятий по гигиене рук;
- недостаточные знания современных рекомендаций/протоколов гигиены рук;
- забывчивость;
- отсутствие примеров для подражания среди коллег или руководства;
- скептицизм по отношению к важности гигиены рук;
- несогласие с существующими рекомендациями;
- недостаток научных данных, доказывающих влияние улучшения практики гигиены рук на частоту ВБИ.

III. Дополнительные предполагаемые препятствия для адекватного соблюдения правил гигиены рук:

- недостаточно активное участие во внедрении гигиены рук как на индивидуальном уровне, так и на уровне ЛПУ в целом;
- отсутствие примеров для подражания среди МП ЛПУ;
- низкая приоритетность гигиены рук среди мероприятий, проводимых ЛПУ;
- отсутствие административных санкций к лицам, не соблюдающим правила гигиены рук / отсутствие поощрения лиц, выполняющих мероприятия по гигиене рук;
- отсутствие «безопасного микроклимата» в ЛПУ.

Несомненно, что раздражение кожи при использовании антисептиков представляет собой значительное препятствие для соблюдения МП мероприятий по гигиене рук. Учитывая наличие такого свойства, особенно у мыл и моющих средств, необходимо лучше информировать МП по вопросам, касающимся нежелательных реакций, связанных с

антисептическими средствами, и способов их предотвращения. Отсутствие таких знаний не позволяет сформировать соответствующую мотивацию.

Незаменимым условием для адекватного соблюдения рекомендаций по гигиене рук является доступность необходимых для выполнения этих мероприятий средств, таких как раковины, мы-

ло, моющие средства или спирто-содержащие растворы для обработки рук. Суммарное время, необходимое медсестрам для того, чтобы отойти от пациента, подойти к раковине, вымыть и высушить руки перед тем, как подойти к другому пациенту, также сдерживает частое мытье или гигиеническую дезинфекцию рук [91, 105].

Изучение влияния использования перчаток на соблюдение гигиены рук показало противоречивые результаты [26, 106, 107]. Соблюдение мероприятий по гигиене рук является обязательным, независимо от использования перчаток и частой их смены. Более того, перчатки следует менять после каждого контакта с пациентом, а также после контакта с «контаминированными» участками тела одного и того же пациента; несоблюдение этого правила также должно рассматриваться как нарушение правил гигиены рук [91]. Так, например, было проведено исследование целесообразности многократного использования одноразовых перчаток, условия которого были максимально приближены к реальной клинической практике [108]. Оказалось, что мытье и повторное использование перчаток между контактами с пациентами приводит к тому, что уровень бактериальной контаминации кожи рук достигает 0–4,7 lg после снятия перчаток. Таким образом, следует избегать подобной практики использования перчаток; мытье или гигиеническая дезинфекция рук должны проводиться только после снятия перчаток.

Отсутствие у МП знаний существующих рекомендаций по гигиене рук, недостаточное распознавание в процессе ухода за больными ситуаций, требующих мытья/обработки рук, а также отсутствие осведомленности о риске перекрестной контаминации микроорганизмами в ЛПУ –

все это также является барьерами для соблюдения мероприятий по гигиене рук. Более того, некоторые медицинские работники считают, что они моют руки во всех необходимых случаях, в то время как наблюдения выявляют иную картину [28, 109, 110].

Цели мероприятий по стимулированию соблюдения правил гигиены рук. Мероприятия основаны на знании факторов, влияющих на низкую комплаентность МП, которые установлены в эпидемиологических исследованиях и во время опроса врачей, а также из условий, способствующих улучшению практики гигиены рук в ЛПУ.

Одним из факторов, который можно изменить, является время, необходимое МП для гигиены рук. Время, необходимое для обычного мытья рук, не позволяет достигнуть адекватного уровня соблюдения гигиены рук [91, 100, 105]. Более быстрый доступ к средствам для гигиены рук может улучшить эту практику. Так, исследование, проведенное в отделении интенсивной терапии, продемонстрировало, что медсестрам требуется в среднем 62 с, для того чтобы отойти от кровати пациента, подойти к раковине, вымыть и высушить руки и продолжить мероприятия по уходу за пациентами [105]. Напротив, при использовании для обработки рук спиртосодержащих средств, емкости с которыми размещены у кровати каждого пациента, требуется времени в 4 раза меньше указанного. Создание условий для более легкого доступа к средствам для гигиены рук является одним из обязательных мероприятий, которое может быть проведено в большинстве ЛПУ [104]. Преимуществом использования спиртосодержащих антисептиков перед обычным или гигиеническим мытьем рук является не только меньшие за-

траты времени на процедуру [78, 105], но и более быстрое действие средств на основе спирта [19] и менее выраженный раздражающий эффект [2, 19, 72, 73, 78]. Эти средства также использовались при проведении программы, результатом которой явилось стойкое улучшение практики гигиены рук в сочетании со снижением частоты ВБИ [11].

Образование является краеугольным камнем стратегии по улучшению практики гигиены рук. При разработке образовательных программ акцент следует делать на отсутствие у МП знаний по следующим вопросам:

- научные данные по влиянию гигиены рук на частоту ВБИ и распространение резистентных микроорганизмов в ЛПУ;
- существующие рекомендации по гигиене рук и ситуации, требующие выполнения мероприятий по гигиене рук, возникающие в процессе ежедневного ухода за пациентами;
- низкий уровень соблюдения гигиены рук большинством медицинских работников, существующий в реальной практике;
- целесообразность, эффективность и понимание необходимости правил использования средств для гигиены рук, а также средств для защиты кожи.

Мероприятия по улучшению практики гигиены рук должны учитывать не только факторы, связанные с отдельными медработниками, но и факторы, связанные с группами и коллективом ЛПУ в целом [103, 104]. Примерами работы *на групповом уровне* могут быть: образование по вопросам гигиены рук, наблюдение за применением полученных знаний на практике и предоставление его результатов МП; мероприятия по снижению рабочей нагрузки и ликвидации дефицита персонала; поощрение соответствующего поведения

ключевыми личностями в отделении. **На уровне учреждения** мероприятия по улучшению практики гигиены рук предполагают: разработку письменных рекомендаций; обеспечение средствами для гигиены рук и средствами по уходу за кожей; создание условий для проведения мероприятий по обработке рук; формирование культуры или традиций по гигиене рук; различные административные меры, санкции, поддержка и поощрения МП, соблюдающего гигиену рук. Результаты многих исследований указывают на то, что комплаентность МП к гигиене рук различается в зависимости от профиля отделения и должности/квалификации медицинского работника. Это свидетельствует о необходимости разработки отдельных образовательных программ для МП с разной квалификацией [91, 103, 104].

Подходы, используемые для улучшения практики гигиены рук

Внедрение гигиены рук в клиническую практику остается проблемой медицины уже более 150 лет. Образование на рабочем месте, информационные листки, семинары и лекции, использование для антисептиков емкостей-дозаторов, а также наблюдение за МП и предоставление его результатов сопровождалось лишь временным улучшением практики гигиены рук [92, 109–111].

Опубликованные стратегии, направленные на стимулирование соблюдения МП гигиены рук в ЛПУ, включают такие мероприятия, как образование, формирование мотивации и изменения системы. Некоторые из них основаны на результатах эпидемиологических исследований, другие на опыте авторов и исследователей и обзоре существующей информации по данному вопросу. Некоторые

из предложенных стратегий могут оказаться не приемлемыми в одних условиях и в то же время оказаться очень полезными в других. В частности, смена антисептического средства для гигиены рук может быть эффективной стратегией в ЛПУ или отделениях с высокой рабочей нагрузкой и необходимостью частого выполнения мероприятий по гигиене рук, в которых отсутствует возможность использовать спиртосодержащие антисептики для обработки рук [9, 15, 91, 112]. Тем не менее смена антисептика может изменить ситуацию в худшую сторону в случае, если она проводится в зимнее время – период наибольшей чувствительности кожи к раздражению, а также не сопровождается обеспечением МП средствами для ухода за кожей (например, защитными кремами и лосьонами). В связи с этим в образовательные и мотивационные программы следует включать некоторые дополнительные элементы (табл. 3).

Некоторые стратегии, которые могли быть способствовать более широкому внедрению гигиены рук, требуют изменения системы (см. табл. 2).

Предлагаемые в настоящее время различные образовательные и мотивационные стратегии или их комбинации, направленные на улучшение практики гигиены рук, требуют дальнейшего изучения [100, 103, 113, 114]. Очевидно, что соблюдение рекомендуемых правил гигиены рук должно стать частью культуры безопасного ухода за больными, в которой достижения единой цели обеспечиваются сложным взаимодействием различных тесно связанных элементов качества [115].

Эффективность мероприятий по улучшению практики гигиены рук

Недостаток научных данных по влиянию улучшенной практи-

Таблица 3. Элементы образовательной и мотивационной программ для МП

Обоснование необходимости соблюдения правил гигиены рук:

- потенциальный риск передачи микроорганизмов от МП к пациентам;
- потенциальный риск колонизации/инфицирования МП микроорганизмами, источником которых являются пациенты;
- заболеваемость, летальность и экономические затраты, связанные с ВБИ.

Показания для гигиены рук:

- контакт с интактной кожей пациента (например, измерение пульса или артериального давления, физическое обследование пациента, подъем пациента в кровати);
- контакт с объектами окружающей среды, находящимися в непосредственной близости от пациента.

Методика выполнения мероприятий по гигиене рук:

- необходимый объем средства для гигиены рук;
- длительность процедуры;
- выбор средств для гигиены рук, среди них:
 - спиртосодержащие средства для обработки рук являются наиболее эффективными препаратами с точки зрения снижения микробной контаминации кожи рук МП; за ними следуют (по мере убывания эффективности) антисептические мыла и моющие средства, не антисептические мыла;
 - мытье рук водой с мылом рекомендуется при видимом загрязнении рук;
 - спиртосодержащие средства для обработки рук рекомендуются в качестве антисептиков для повседневной деконтаминации рук во всех клинических ситуациях (за исключением видимого загрязнения рук), а также как препараты выбора для хирургической дезинфекции рук.

Уход за кожей рук:

- лосьоны и крема позволяют предотвратить или свести до минимума проявления контактного дерматита (сухость кожи и раздражение), связанные с применением антисептиков;
- приемлемые для использования МП лосьоны и крема для защиты рук;
- рекомендуемые режимы применения лосьонов и кремов для защиты рук.

Административные мероприятия:

- письменные инструкции, в которых содержатся положения, касающиеся значения соблюдения в ЛПУ рекомендуемых правил гигиены рук и поддержки этой практики;
- примеры для подражания (ролевые модели) в отношении соблюдения правил гигиены рук.

Показания и ограничения для использования перчаток:

- контаминация кожи рук может быть результатом небольших и незаметных дефектов в перчатках;
- контаминация кожи рук может произойти в процессе снятия перчаток;
- использование перчаток не заменяет выполнение мероприятий по гигиене рук;
- использование одной пары перчаток для ухода за несколькими пациентами может привести к передаче микроорганизмов от одного пациента к другому.

ки гигиены рук на частоту ВБИ является одним из серьезных препятствий для достижения высокой комплаентности МП к существующим рекомендациям (см. табл. 2). В то же время наличие доказательств, полученных в

адекватных исследованиях, усиливают веру в то, что соблюдение правил гигиены рук позволяет снизить частоту ВБИ. С другой стороны, низкий уровень выполнения мероприятий по гигиене рук рассматривается в качестве

ведущей причины ВБИ и распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, а также как фактор, в значительной степени способствующий возникновению вспышек ВБИ в ЛПУ.

Большинство из опубликованных эпидемиологических исследований влияния соблюдения правил гигиены рук на частоту ВБИ [7, 8, 9, 11, 12, 110] продемонстрировало временную связь между улучшением практики гигиены рук и снижением частоты инфекции.

В одном из этих исследований после введения нового антисептика для рук (1% триклозан) в неонатальном отделении интенсивной терапии были элиминированы эндемичные штаммы MRSA в течение 7 мес, при этом все остальные меры инфекционного контроля оставались без изменений, в том числе и проведение еженедельного мониторинга путем культурального исследования образцов [8]. В другом исследовании описана вспышка инфекций, вызванных MRSA, у 22 детей, находившихся в отделении новорожденных [9]. Несмотря на предпринятые меры, вспышку удалось взять под контроль только тогда, когда в практику был введен новый антисептик (0,3% триклозан); при этом прежние меры инфекционного контроля, включая использование перчаток и халатов, групповую изоляцию пациентов и микробиологический мониторинг, оставались без изменений.

В недавно проведенном исследовании была доказана эффективность долгосрочной широкомасштабной программы по улучшению практики гигиены рук в клиниках Женевского университета [11]. В ходе длительного эпидемиологического надзора регистрировалась общая частота соблюдения МП правил гигиены

рук в процессе рутинного ухода за больными. Надзор проводился два раза в год с декабря 1994 г. по декабрь 1997 г., перед началом и в ходе реализации программы, основной акцент которой был сделан на использование спиртосодержащих средств для гигиенической дезинфекции рук непосредственно у постели больного. Для этого во всех палатах разместили дозаторы с раствором для обработки рук у каждой кровати с целью облегчения доступа к дезинфицирующему средству. Более того, МП должен был носить емкость с антисептиком в кармане. В 1996 г. была создана плоская (вместо круглой) бутылка для раствора антисептика, призванная сделать более удобным его карманное использование. Разработанная стратегия была мультимодальной, с вовлечением МП различных специальностей и предполагала использование настенных плакатов, широкое внедрение антисептических средств для обработки рук, расположенных у кроватей пациентов во всем учреждении, а также регулярную обратную связь со всем МП. В ходе реализации программы оценивались следующие показатели: частота ВБИ, частота перекрестной контаминации MRSA, уровень потребления средства для гигиенической дезинфекции рук. Соблюдение МП рекомендуемых правил гигиены рук значительно улучшилось с 48% в 1994 г. до 66% в 1997 г. ($p < 0,001$). Несмотря на то, что частота обычного мытья рук водой с мылом осталось прежней, частота гигиенической дезинфекции рук значительно увеличилась за период исследования ($p < 0,001$), а уровень потребления спиртосодержащих антисептиков возрос с 3,5 до 15,4 л на 1000 пациентов-дней за период с 1993 по 1998 г. ($p < 0,001$). При этом возросшая частота гигиенической

дезинфекции рук среди МП осталась неизменной после внесения поправок на известные факторы, способствующие низкой комплаентности МП к правилам гигиены рук. За исследованный период также снизилась как общая частота ВБИ, так и частота перекрестной контаминации MRSA ($p < 0,05$ для обоих показателей). Отмеченное снижение распространенности MRSA возможно явилось результатом как повышения комплаентности МП к правилам гигиены рук, так и внедрения системы микробиологического мониторинга, направленного на выявление и изоляцию пациентов, колонизированных MRSA [116]. Опыт клиник Университета Женевы представляет собой первое сообщение об успешной реализации программы, направленной на улучшение практики гигиены рук и продемонстрировавшей стойкое и долгосрочное улучшение ситуации.

Несмотря на то, что целью этих исследований не являлось изучение улучшения практики гигиены рук как независимого фактора, позволяющего предотвратить развитие ВБИ, однако результаты их указывают на то, что высокая комплаентность МП снижает риск передачи патогенных микроорганизмов в ЛПУ. Преимущества программ, направленных на улучшение практики гигиены рук, проявляющееся в уменьшении риска перекрестной контаминации микроорганизмами, доказаны также в исследованиях, проведенных в школах, детских дошкольных учреждениях [117–120] и в различных внебольничных условиях [121].

Рекомендации

В данном разделе представлены рекомендации, разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), целью которых яв-

ляется улучшение практики гигиены рук МП и снижение риска передачи патогенных микроорганизмов в ЛПУ. Каждой рекомендации присвоена определенная категория в зависимости от степени доказательности научных данных, на которых она основана, ее теоретического обоснования, применимости и экономической эффективности.

Категория IA. Выполнение рекомендуется; основана на результатах хорошо организованных экспериментальных, клинических или эпидемиологических исследований.

Категория IB. Выполнение рекомендуется; основана на результатах отдельных экспериментальных, клинических или эпидемиологических исследований и имеет четкое теоретическое обоснование.

Категория IC. Выполнение рекомендации требуется в связи с ее принятием в качестве федерального/местного закона или стандарта.

Категория II. Предложена для выполнения; основана на результатах клинических или эпидемиологических исследований или имеет определенное теоретическое обоснование.

Нет рекомендаций. Вопрос не изучен окончательно. Отсутствие достаточного количества доказательств или консенсуса относительно эффективности мероприятия/метода.

Ниже представлены обобщенные рекомендации по гигиене рук в ЛПУ.

1. Показания для обычного мытья и гигиенической дезинфекции рук

А. При видимом загрязнении рук или видимой контаминации их материалом органического происхождения, кровью или другими биологическими жидкостями мыть руки водой с не антисеп-

тическим мылом или с антисептическим мылом (IA) [1].

В. При отсутствии видимого загрязнения рук, проводить гигиеническую дезинфекцию рук путем обработки их спиртосодержащим антисептиком во всех клинических ситуациях, описанных в пунктах 1С-J (IA) [11, 29, 43, 78, 85, 98, 111, 122]. В качестве альтернативного метода допускается мытье рук водой с антисептическим мылом во всех клинических ситуациях, описанных в пунктах 1С-J (IB) [7, 11].

С. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук перед прямым контактом с пациентом (IB) [123].

Д. При установке центрального сосудистого катетера проводить гигиеническую дезинфекцию рук перед надеванием стерильных перчаток (IB) [124, 125].

Е. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук перед установкой постоянных мочевых катетеров, периферических сосудистых катетеров или других инвазивных устройств, которые не требуют выполнения хирургических манипуляций (IB) [126, 127].

Ф. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук после контакта с интактной кожей пациента (например, при измерении пульса или артериального давления, подъеме больного в кровати) (IB) [4, 126, 128].

Г. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук при отсутствии их видимого загрязнения после контакта с биологическими жидкостями и выделениями пациента, слизистыми оболочками, поврежденной кожей, повязками на ранах (IA) [123].

Н. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук перед предстоящим обследованием чистого участка тела пациента после контакта с контаминированным участком тела того же пациента (II) [126].

И. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук после контакта с объектами окружающей среды (включая медицинское оборудование), находящимися в непосредственной близости от пациента (II) [129, 130].

Ж. Проводить гигиеническую дезинфекцию рук после снятия перчаток (IB) [108, 131].

К. Перед едой и после посещения туалета мыть руки водой с не антисептическим или антисептическим мылом (IB) [132–134].

Л. Протирание рук салфетками, пропитанными антимикробными веществами, может рассматриваться в качестве альтернативы мытью рук водой с не антисептическим мылом. Однако в связи с их более низкой, по сравнению со спиртосодержащими антисептиками или мытьем рук водой с антисептическим мылом, эффективностью, они не могут заменить спиртосодержащие средства для обработки рук или антисептическое мыло (IB) [135, 136].

М. Мыть руки водой с не антисептическим или антисептическим мылом при предполагаемой или подтвержденной контаминации кожи рук *Bacillus anthracis*. В этой ситуации наиболее важное значение имеет механический эффект мытья рук, так как спирты, хлоргексидин, йодофоры и другие антисептики обладают низкой активностью в отношении спор данного микроорганизма (II) [32-34].

Н. Рекомендации относительно рутинного использования в ЛПУ средств для обработки рук, не содержащих спирты, отсутствуют. Вопрос окончательно не изучен.

2. Техника обработки рук

А. При проведении гигиенической дезинфекции рук путем протирания спиртосодержащим антисептиком нанесите средство

на ладонь одной руки и растирайте его по всей поверхности кистей и пальцев обеих рук до их полного высыхания (IB) [135]. Следуйте рекомендациям производителя относительно необходимого объема используемого средства.

В. При мытье рук водой с мылом вначале смочите руки водой, затем нанесите рекомендуемый производителем объем средства и тщательно протирайте руки минимум в течение 15 с так, чтобы обработать всю поверхность кистей и пальцев. Промойте руки водой и тщательно высушите их одноразовым полотенцем. Используйте полотенце для того, чтобы закрыть кран (IB) [27, 28, 30]. Избегайте использования слишком горячей воды, так как ее повторное воздействие может увеличить риск развития дерматита (IB) [69, 70].

С. Различные виды обычного мыла (жидкое, кусковое, пластинчатое или порошковое) разрешается использовать в ситуациях, когда достаточным является мытье водой с не антисептическим мылом. При применении кускового мыла необходимо пользоваться маленькими кусками мыла и применять решетчатые подставки, которые облегчают его высыхание (II) [137-139].

Д. Не рекомендуется использовать в ЛПУ многоразовые матерчатые полотенца (II) [140].

3. Хирургическая дезинфекция рук

А. Перед началом хирургической дезинфекции рук снять кольца, часы и браслеты (II) [141, 142].

В. Удалить под проточной водой остатки загрязнений из-под ногтей, используя специальную щеточку (II) [143].

С. При проведении хирургических манипуляций хирургическую дезинфекцию с использова-

нием антисептического мыла или спиртосодержащего средства с персистирующей антимикробной активностью рекомендуется проводить перед надеванием перчаток (IB) [42, 44, 51, 53, 54, 144].

Д. При использовании для хирургической дезинфекции рук антисептического мыла кисти и предплечья мыть в течение времени, рекомендованного производителем (обычно 2–6 мин). Длительное мытье рук (например, 10 мин) не рекомендуется (IB) [55, 57, 58, 60].

Е. При использовании для хирургической дезинфекции рук спиртосодержащего антисептика с персистирующей активностью следуйте инструкциям производителя. Предварительно вымыть кисти и предплечья не антисептическим мылом и полностью высушить их перед надеванием стерильных перчаток (IB) [51, 54].

4. Выбор средства для гигиены рук

А. Обеспечить персонал эффективными средствами для гигиены рук, которые обладают слабым раздражающим свойством, особенно если эти средства используются часто в течение рабочей смены (IB) [28, 67, 73, 78]. Эта рекомендация касается антисептиков, используемых для гигиенической дезинфекции рук до и после контакта с пациентами в клинических отделениях ЛПУ, а также средств, используемых для хирургической дезинфекции рук хирургическим персоналом.

В. Для того, чтобы добиться максимальной комплаентности МП к средствам для гигиены рук, получите у МП информацию об их отношении и переносимости всех рассматриваемых антисептиков. Стоимость средств для гигиены рук не должна быть основным фактором, влияющим на их выбор (IB) [28, 29, 78, 80].

С. При выборе не антисептического или антисептического мыла, а также спиртосодержащих средств для обработки рук потребуйте у производителя информацию о всех установленных взаимодействиях между антисептиками, средствами по уходу за кожей рук и типом перчаток, используемыми в ЛПУ (II) [145, 146].

Д. Перед принятием решения о приобретении антисептического средства определите качество емкостей-дозаторов и адекватность их функционирования (II) [89].

Е. По мере расходования мыла не доливайте его в емкость-дозатор. Такая практика «пополнения» дозатора может привести к микробной контаминации мыла. Замена всего объема дозатора должна проводиться одновременно (IA) [147, 148].

5. Уход за кожей рук

А. Обеспечить МП лосьонами или защитными кремами для рук с целью сведения к минимуму риска развития контактного дерматита (IA) [76, 77].

В. Потребуйте у производителей информацию относительно возможного влияния лосьонов, кремов для рук или спиртосодержащих антисептиков на персистирующий антимикробный эффект антисептических мыл, используемых в ЛПУ (IB) [145, 149, 150].

6. Другие вопросы, связанные с гигиеной рук

А. Не пользуйтесь искусственными и накладными ногтями при необходимости прямого контакта с пациентами из группы высокого риска (например, пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии или в операционной) (IA) [151, 152].

В. Длина естественных ногтей должна быть менее 6 мм (II) [151].

С. Использовать перчатки в ситуациях, при которых не исключается контакт с кровью или другим потенциально инфицированным материалом, а также со слизистыми оболочками и поврежденной кожей (IC) [153].

Д. Снимать перчатки после завершения контакта с пациентом. Не использовать одну пару перчаток для ухода более чем за одним пациентом. Не допускается мыть и повторно использовать перчатки для ухода за несколькими пациентами (IB) [131, 154].

Е. Менять перчатки при необходимости обследования чистого участка тела после контакта с контаминированным участком тела того же пациента (II) [31, 131, 154].

Ф. Однозначные рекомендации относительно ношения колец МП отсутствуют. Вопрос окончательно не изучен.

7. Образовательные и мотивационные программы для МП

А. В рамках реализации программы по улучшению практики

гигиены рук в ЛПУ необходимо повышать уровень образования МП по вопросам, касающимся видов деятельности по уходу за больными, которые могут сопровождаться микробной контаминацией кожи рук, а также по преимуществам и недостаткам различных методов, используемых для гигиены рук (II) [11, 109].

В. Мониторинговать соблюдение МП рекомендуемых правил гигиены рук и сообщать им о полученных результатах для обеспечения обратной связи (IA) [11, 92, 96, 109].

С. Информировать пациентов и членов их семьи о том, что они должны напоминать МП о необходимости соблюдения гигиены рук (II) [155].

8. Административные меры

А. Сделать мероприятия по улучшению практики гигиены рук одним из приоритетных направлений деятельности ЛПУ. Обеспечить соответствующую административную и финансовую поддержку. (IB) [11, 12].

В. Выполнять комплексную программу, направленную на повышение комплаентности МП к рекомендуемым правилам гигиены рук (IB) [11, 12].

С. В рамках реализации программы по улучшению практики гигиены рук обеспечивать МП спиртосодержащими антисептиками для обработки рук и сделать доступ к ним максимально быстрым и удобным. (IA) [11, 78, 85, 98, 111].

Д. Улучшить практику гигиены рук среди МП, работающего в отделениях с большой рабочей нагрузкой и высокой интенсивностью ухода за больными. Разместить спиртосодержащие средства для обработки рук у входа в палаты, у каждой кровати пациента или в других легкодоступных местах, а также использовать индивидуальные карманные емкости для этих растворов. (IA) [11, 78, 85, 86, 91, 98, 105].

Е. Запас спиртосодержащих антисептиков должен находиться в помещениях, предназначенных для хранения легковоспламеняющихся материалов.

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГИГИЕНЕ РУК В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

В большинстве ЛПУ стран Европы также отмечается низкий уровень соблюдения рекомендаций по гигиене рук [156]. В проведенных эпидемиологических исследованиях были установлены некоторые факторы, определяющие низкую комплаентность МП к этим мероприятиям. На основании результатов этих исследований был разработан и предложен комплекс мер, направленных на улучшение практики гигиены рук. Среди выявленных факторов основное место занимают большие затраты времени, необходимые для выполнения мероприятий по гигиене рук.

Так, указанное в существующих рекомендациях время, в течение которого следует проводить мытье рук, само по себе не позволяет добиться высокого уровня его выполнения среди МП. Тем не менее время относится к регулируемым факторам. В связи с этим *в современных рекомендациях в качестве нового стандарта гигиенической дезинфекции рук предполагается обработка (протира-ние) их с использованием спиртосодержащих антисептиков.* Это в свою очередь требует определенных изменений системы на уровне всего ЛПУ.

Такие изменения проведены в

ряде клиник Европы, где в рутинную практику была введена дезинфекция рук путем обработки их безводными антисептиками. Так, например, для протира-ния рук спиртосодержащим средством непосредственно у постели больного требуется всего лишь 20 с. Эта практика подразумевает наличие в ЛПУ достаточного количества этих средств для гигиены рук, а также возможности быстрого доступа к ним. Высокая комплаентность МП к спиртосодержащим антисептикам обусловлена не только низкими затратами времени на их использование, но и также более быстрым

антимикробным эффектом и менее выраженным раздражающим действием на кожу рук.

Стратегия, направленная на улучшение практики гигиены рук в ЛПУ, должна быть многоуровневой, предусматривать проведение образовательных и мотивационных программ среди МП, а также поддерживаться администрацией ЛПУ. Образование МП является одной из важнейших составных частей этой стратегии и должно проводиться на всех уровнях (от индивидуального до уровня всего ЛПУ). Информационные материалы должны содержать данные о частоте ВБИ, а также связанных с ними осложнениях, частоте летальных исходов и экономических затратах. Следует знакомить МП с результатами эпидемиологических исследований, подтверждающих снижение частоты ВБИ и распространенности антибиотикорезистентных микроорганизмов в ЛПУ при адекватном уровне соблюдения гигиены рук. В программы по обучению МП методам обработки рук должны включаться такие вопросы, как необходимый объем антисептика, длительность обработки, обоснование выбора антисептического средства в конкретном ЛПУ, сравнительная эффективность различных средств для гигиены рук, правила и средства ухода за кожей рук.

Предлагаются следующие меры контроля соблюдения персоналом ЛПУ правил гигиены рук: мониторинг соблюдения правил персоналом, работающим с больными; мониторинг адекватности гигиены рук при вспышках инфекции; контроль за выполнением требований, касающихся искусственных ногтей. Важно учитывать настроение персонала в отношении внедряемой политики. В настоящее время существуют и такие рекомендации по мониторингу реальной практики

гигиены рук в ЛПУ и оценке эффективности проводимых мероприятий по ее улучшению, как, например, проведение подсчета количества использованных бумажных полотенец, израсходованный объем спиртосодержащих средств для обработки рук. Однако эти методы, несмотря на меньшие затраты времени и административных ресурсов, не позволяют объективно оценить адекватность проводимых мероприятий.

Полимодальные интервенционные стратегии, основанные на поведенческих теориях и приобретенном опыте, имеют больше шансов на успех, чем программы, сфокусированные всего лишь на 1–2 элементах. Эти стратегии могут иметь сходство с принципами социальных маркетинговых методов. Требуются исследования, которые позволили бы определить ключевые детерминанты поведения в отношении гигиены рук среди разных слоев медицинской популяции, разработать методы достижения поддержки сверху, внедрить и оценить эффект различных компонентов полимодальных программ.

В 2003 г. Рабочей группой по больничной гигиене Объединения научных медицинских обществ Германии были разработаны рекомендации по гигиене рук, имеющие преимущественно клиническую направленность [157].

Мероприятия по снижению микробной контаминации кожи рук

Правила гигиены рук. МП должен приходить в любое ЛПУ с чистыми руками и ногтями. При соблюдении этого правила мытье рук щеткой с мылом перед гигиенической дезинфекцией не требуется и должно быть исключено из рутинной практики. При загрязнении рук в процессе работы следует использовать обычное мыло и пользоваться щеткой

только при необходимости и для чистки ногтей. В ЛПУ должны применяться жидкие моющие средства для рук, которые хранятся в емкостях-дозаторах. Кусковое мыло не должно использоваться, так как оно может стать резервуаром для микроорганизмов. Все компоненты антисептических средств для обработки рук должны быть тщательно протестированы на наличие раздражающего и сенсибилизирующего свойств. Особое внимание следует уделять качеству антисептика, рН которого должен быть слабощелочным. Предпочтение следует отдавать антисептическим средствам без запаха.

Непременным условием эффективности обработки рук является короткая длина ногтей (не выходить за кончик пальца), поверхность которых должна быть гладкой (не допускается наличие растрескавшегося лака для ногтей).

Медицинские работники, имеющие повреждения ногтевого ложа или инфицированные поражения кожи кистей или предплечий не допускаются к тем видам деятельности, которые сопровождаются риском собственного инфицирования или передачи инфекции к пациенту. Более того, этим сотрудникам целесообразно обратиться к врачу. При выполнении других видов деятельности (кроме вышеуказанных) необходимо тщательно закрывать пораженные участки кожи (пластырем или повязкой, по возможности непроницаемой для воды и микроорганизмов), чтобы обеспечить безопасность как МП, так и пациентов.

Контроль за соблюдением правил дезинфекции рук необходим, прежде всего, для методических целей и может проводиться, например, с помощью антисептиков, меченных флуоресцирующим веществом. Микробиологи-

ческое исследование, например культуральное исследование смывов с кожи рук, не оправдано для рутинного контроля эффективности дезинфекции, однако может быть использовано в отдельных ситуациях по эпидемиологическим показаниям.

Гигиеническая дезинфекция рук. Цель – снижение количества патогенных микроорганизмов (транзиторная флора) на коже рук до уровня, который предотвращает дальнейшее распространение бактерий. Для этого руки протирают достаточным количеством дезинфектанта (без добавления к нему воды до начала или во время процедуры) таким образом, чтобы они оставались влажными в течение соответствующего контактного времени – обычно 30 или 60 с в зависимости от рекомендаций производителя. Однако, так как контактное время, указанное производителем, в большинстве случаев является минимальным для обеспечения эффективного действия антисептика, то в случае массивной контаминации рекомендуется обрабатывать руки в течение нескольких минут.

Наиболее тщательно следует обрабатывать ногти и кончики пальцев. В случаях контаминации кожи рук вирусами необходимо учитывать спектр противовирусной активности антисептика и требуемого контактного времени. При уходе за пациентами с активной формой туберкулеза легких должны использоваться средства, рекомендованные для этой цели.

Гигиеническая дезинфекция характеризуется значительно большей эффективностью с точки зрения снижения микробной контаминации кожи рук, чем гигиеническое мытье, и должна рассматриваться как метод, обеспечивающий более высокую безопасность. Более того, она пре-

дупреждает попадание микроорганизмов в окружающую среду, а средства, используемые для гигиенической дезинфекции, в меньшей степени вызывают раздражение кожи.

Гигиеническое мытье рук. Количество транзитных микроорганизмов на коже рук может быть снижено путем их мытья с эффективным антисептиком. Тем не менее клинические испытания эффективности этих средств до настоящего времени не проводились. Гигиеническое мытье рук обладает более высокой эффективностью, чем обычное мытье, однако менее эффективно, чем гигиеническая дезинфекция, и таким образом не может ее заменить. При частом в течение дня и длительном использовании антисептических средств активные антимикробные компоненты, добавляемые в моющий раствор, должны быть тщательно протестированы с точки зрения их токсичности и сенсибилизирующих свойств.

При уходе за пациентами с инфекциями, вызванными спорообразующими бактериями (например, *Clostridium difficile*), использование спиртосодержащих средств не позволяет провести деконтаминацию рук, так как они не обладают спороцидной активностью. В то же время снижение количества спор на коже рук может быть достигнуто их механическим удалением во время мытья. В этой ситуации гигиеническое мытье является предпочтительным методом обработки рук.

Обычное мытье рук. Мытье рук моющими средствами без добавления антисептиков проводится с целью их механической очистки. В отличие от мытья рук с кусковым мылом (например, в домашних условиях) в ЛПУ рекомендуется применять жидкие моющие средства, которые хра-

нятся в специальных емкостях-дозаторах. Эти емкости требуют периодического специального обслуживания с целью предотвращения колонизации микроорганизмами содержащегося в них средства.

Для того чтобы избежать механического повреждения кожи кистей и предплечий, пользоваться щетками следует только при массивной контаминации, при этом допускается чистить ими только вокруг ногтей.

Для высушивания рук должны использоваться только одноразовые полотенца. В ЛПУ не разрешается применять полотенца многократного использования. Воздушные сушилки для рук также не должны использоваться в ЛПУ. К недостаткам этих устройств относятся: образование потока воздуха, который может приводить к распространению частичек пыли, содержащих микроорганизмы; недостаточное высушивание рук; в отличие от высушивания с помощью полотенца, они не позволяют механически удалить оставшиеся после мытья частички пыли.

Хирургическая дезинфекция рук. Для удаления транзитной и по возможности резидентной микрофлоры кожи рук должна проводиться предоперационная хирургическая дезинфекция рук. Предпочтение следует отдавать спиртосодержащим средствам, так как они характеризуются быстрым началом действия, высокой и продолжительной антимикробной активностью.

В зависимости от вида операции частота повреждения перчаток хирургами и операционным персоналом может достигать 53%. В этих случаях количество микроорганизмов, попадающих в операционную рану с кожи рук вместе с потом, скапливающимся в перчатках («перчаточным соком»), должно быть минимально

и таким образом уменьшает риск развития инфекции.

Необходимо принимать во внимание, что согласно стандарту DIN EN 455-1 трое из 80 или четыре из 120 новых/неиспользованных перчаток окажутся поврежденными во время операции. В связи с этим логичным является использование одновременно двух пар перчаток, что позволяет снизить вероятность их повреждения и риск контаминации операционной раны.

Если исходить из того, что весь МП имеет чистые руки, то обычное мытье рук водой с мылом в течение 1 мин не является обязательной частью хирургической дезинфекции. Щетки должны использоваться только при сильном загрязнении рук. В случае необходимости предварительного мытья рук водой с мылом (например, перед первой операцией или в случае интраили послеоперационной контаминации рук) рекомендуется использовать для этих целей жидкие моющие средства со слабощелочным значением pH, которые оказывают более мягкое действие на кожу.

В клинических исследованиях была доказана эффективность смены протокола хирургической дезинфекции рук «2-2-1» на так называемый 3-шаговый протокол. Общее контактное время, предусмотренное 3-шаговым протоколом, составляет 3 мин. На первом этапе руки обрабатывают от кончиков пальцев до локтей (дезинфекция кожи) в течение 1 мин, затем в течение 1 мин обрабатывают те поверхности рук, которые будут закрыты перчатками, и еще в течение 1 мин обрабатывают только кисти. При использовании 5-минутного протокола контактное время второго и третьего этапов увеличивается до 2 мин каждый. При проведе-

нии хирургической дезинфекции рук необходимо избегать контакта с участками кожи, не подвергающимися обработке (например, выше локтей).

При повреждении перчаток во время операции следует надеть новые стерильные перчатки. Смену перчаток необходимо проводить на достаточном удалении от операционного стола (вне зоны ламинарного потока воздуха). При необходимости замены перчаток следует также сменить стерильный защитный костюм. Однако до этого следует обработать руки спиртосодержащим антисептиком в течение около 2 мин.

При сильном загрязнении рук во время операции или скоплении пота перед проведением дезинфекции руки следует вытереть досуха стерильным материалом. При прорыве перчатки в конце операции достаточно надеть поверх прорвавшейся новую стерильную перчатку. Это позволяет сэкономить время, сводит к минимуму риск контаминации защитного костюма и тем самым избавляет от необходимости его замены. При продолжительных хирургических вмешательствах рекомендуется через 2–3 ч проводить смену перчаток и защитного костюма.

Хирургическое мытье рук. Согласно Европейским нормам хирургическую дезинфекцию рук можно проводить путем мытья их с антисептическим средством, обладающим бактерицидным эффектом. Однако для этих целей разрешено использовать только те средства, которые не уступают по эффективности спиртосодержащим антисептикам. Хирургическое мытье рук может быть альтернативой обработке (протираанию) рук средствами на основе спиртов, но только при условии их одинаковой эффективности и переносимости кожей.

Дополнительные меры профилактики инфекций в ЛПУ

«Бесконтактная» техника.

Дополнительными мероприятиями по предупреждению инфекции с помощью дезинфекции рук являются применение «бесконтактной» техники работы с инструментами, использование нестерильных защитных перчаток (защита МП) или стерильных хирургических перчаток (защита пациента).

Следует предотвращать возможность распространения микроорганизмов посредством емкостей для мытья рук, емкостей для антисептиков, полотенца, защитной одежды. При мытье рук необходимо избегать попадания раствора на защитную одежду.

Защита и уход за кожей.

Здоровая кожа является непременным условием эффективности обработки рук. Для защиты и ухода за кожей должны использоваться только те средства, эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Более того, все компоненты этих средств должны быть протестированы на наличие у них аллергенных свойств. Предпочтение следует отдавать средствам, не имеющим запаха.

Для гигиенической/хирургической дезинфекции рук рекомендуется применять антисептики, которые не содержат потенциально сенсибилизирующих компонентов, таких как хлоргексидин, бензалкония хлорид, или производные фенола, а также веществ, способных вызвать хроническое раздражение кожи (надкусная кислота). Экономический фактор не должен лежать в основе смены антисептиков с меньшими раздражающими свойствами менее дорогими средствами, которые однако не обладают хорошей переносимостью. Любая за-

мена антисептического средства должна тщательно подготавливаться с участием всего заинтересованного персонала, медицинского представителя фирмы-производителя и лиц, ответственных за инфекционный контроль в ЛПУ. Применение новых антисептиков после внедрения их в практику должно мониторироваться в течение определенного срока с точки зрения их приемлемости МП и переносимости.

Мероприятия по повышению комплаентности МП к правилам гигиены рук. Многочисленные исследования демонстрируют низкую комплаентность МП к правилам гигиены рук. Основными причинами этого являются личностные недостатки (низкая дисциплина, безразличие, анонимность сообщений о нарушениях правил гигиены рук), реальная или надуманная непереносимость кожей используемых средств, отсутствие четких инструкций по гигиене рук, недостаточный контроль со стороны администрации ЛПУ, а также дефицит необходимого оснащения и информации. Помимо обеспечения ЛПУ достаточным количеством легкодоступных емкостей-дозаторов для антисептиков, повысить комплаентность МП можно путем проведения специальных занятий, а также путем введения мероприятий по контролю за практикой гигиены рук среди МП; при этом представители администрации ЛПУ должны быть соответствующим примером для остальных сотрудников.

Правила использования емкостей-дозаторов с антисептиками. Вопрос о целесообразности

ношения с собой, например во время обхода в отделении, емкости с антисептиком остается спорным. Использование так называемых «карманных бутылок» допускается только при отсутствии емкостей-дозаторов другого типа. В то же время емкости-дозаторы для антисептиков должны быть размещены во всех местах, где требуется регулярное проведение дезинфекции рук (например, на передвижных столиках, используемых при проведении обходов, перевязках или других манипуляций в палате).

Отказ от обработки рук антисептиками в палате или перед входом в палату является грубым нарушением правил гигиены рук. Тем не менее использование емкостей-дозаторов с антисептиком, размещенных в палате, требует особой осторожности. С точки зрения токсикологии, неправильное обращение с емкостями-дозаторами в палатах не сопровождается какими-либо серьезными и стойкими нежелательными реакциями при условии, что они содержат только спирты, которые действуют на поверхность кожи и не содержат таких веществ, как хлоргексидин, четвертичные аммониевые соединения и йодофоры. Вероятность того, что психически нормальные пациенты могут выпить по ошибке токсическую дозу антисептика, остается крайне низкой. Тем не менее по юридическим соображениям рекомендуется маркировать емкости-дозаторы с антисептиками заметными и понятными предупреждающими надписями, например «Антисептик предназначен только для обработки рук. Не употреблять

внутри, не допускать попадания в глаза и на слизистые оболочки. Воспламеняется».

Не разрешается пополнять емкости-дозаторы по мере расходования антисептика, а также сливать антисептик из одной емкости в другую.

Правовые аспекты

Гарантии качества. Правила дезинфекции рук в письменной форме должны быть вывешены в палатах и операционных, в которых она проводится. Программа инфекционного контроля в ЛПУ должна включать в себя показания для дезинфекции рук, перечень которых зависит от задач и особенностей ухода за больными, а также от условий и общей стратегии инфекционного контроля. Она должна также содержать некоторые значимые положения по предотвращению несчастных случаев при работе с антисептиками. Разрешается использовать только те антисептические средства, которые имеют сертификат соответствия, выданный федеральным контролирующим органом. Каждый сотрудник ЛПУ должен быть ознакомлен с политикой инфекционного контроля в данном ЛПУ.

Несоблюдение правил гигиены рук. В литературе имеется большое количество сообщений о судебных процессах, связанных с несоблюдением МП правил гигиены рук. В целом, около 10% судебных процессов по правонарушениям в медицине тем или иным образом связано с несоблюдением или неправильным соблюдением правил гигиены рук.

ПРАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ДЕЗИНФЕКЦИИ РУК В РОССИИ [158, 159]

Обработка хлоргексидином биглюконатом (Гибитан). Рабочий раствор хлоргексидина биглюконата готовится в день применения. Для обработки рук применяют 0,5% спиртовой раствор (1:40) в 70° этиловом спирте и 1% (1:20) водный раствор. Последний готовится путем разведения исходного 20% раствора в дистиллированной или мягкой водопроводной воде: 500 мл 20% раствора на 10 л воды. После гигиенического мытья теплой водой с мылом (без щетки) руки тщательно промывают до полного удаления мыла. Затем в течение 3 мин руки моют с применением салфетки в тазу, насухо вытирают стерильной салфеткой и надевают перчатки. В одном тазу, не меняя раствора, могут обрабатывать руки 15–20 человек. Допускается обработка рук ватным тампоном, смоченным 0,5% спиртовым раствором препарата.

Обработка рецептурой «С-4» (Первомур). В день операции готовят 2,4% раствор препарата путем смешивания перекиси водорода и муравьиной кислоты. Приготовленную смесь в стеклянной посуде помещают в холодную воду на 1,5 ч, периодически перемешивая вращательными движениями. Руки моют теплой водопроводной водой с мылом (без щетки) в течение 1 мин, тщательно промывают водой до полного удаления мыла и вытирают насухо. Затем в течение 1 мин руки обрабатывают в тазу с рабочим раствором первомура, после чего вытирают насухо стерильной салфеткой и надевают перчатки. Расход рабочего раствора составляет 3–5 л на 15 человек. Срок годности готового раствора – 1 сутки.

Обработка дегмином или дегмицидом. Для обработки рук используют ватные тампоны или

поролоновые губки, которые находятся в стеклянном, фарфоровом или эмалированном сосуде, содержащем 1% раствор дегмина или дегмицида. Перед хирургической дезинфекцией рук мытье их водой с мылом необязательно. В случае применения мыла (при видимом загрязнении кожи) руки тщательно промывают до его полного удаления, так как мыла инактивируют четвертичные поверхностно-активные соединения. Обработка рук проводится путем их протирания (без использования щетки) двумя поролоновыми губками или ватными тампонами, смоченными дегмином или дегмицидом в течение 3 мин. Пену, образующуюся на руках, удаляют полотенцем и надевают стерильные перчатки. При повторной обработке руки протирают одним тампоном (губкой) в течение 2–3 мин.

Обработка йодопираном. Руки моют проточной водой с мылом в течение 1 мин и высушивают стерильными салфетками. Кисти полностью погружают в 0,1% (по активному йоду) раствор йодопирона и моют в течение 4 мин стерильной марлевой салфеткой, затем вытирают их также стерильной марлевой салфеткой и надевают перчатки.

Другие антисептики. В последние годы для хирургической дезинфекции рук предлагаются новые антисептические средства, появившиеся на отечественном рынке:

АХД-2000 и АХД-2000-снeciаль. Кисти и предплечья моют под теплой проточной водой туалетным мылом в течение 2 мин, высушивают стерильной марлевой салфеткой. Затем на ладонные поверхности наносят 5 мл препарата и втирают его в кожу кистей и предплечий в течение 2,5 мин до полного высыхания.

Особое внимание уделяют кончикам пальцев и ногтям. Через 2,5 мин процедуру повторяют. Общее время экспозиции составляет 5 мин.

Биотензид Дезинфектант. Руки моют теплой проточной водой с мылом в течение 2 мин и высушивают стерильной марлевой салфеткой. Затем антисептик наносят на ладонные поверхности двумя порциями по 2,5 мл и втирают его в кожу в течение 2,5 мин. Затем снова наносят 5 мл средства и втирают в течение 2,5 мин. Общее время экспозиции составляет 5 мин.

Лизанин. Руки моют теплой проточной водой с мылом в течение 1 мин и высушивают стерильной салфеткой. Затем 5 мл препарата наносят на ладонные поверхности рук и втирают его в течение 2,5 мин, после чего повторно наносят 5 мл средства и втирают в течение 2,5 мин, таким образом поддерживая руки влажными в течение 5 мин.

Манопронто. Руки моют теплой водой с мылом в течение 2 мин и высушивают стерильной салфеткой. На сухие руки наносят средство не менее 2 раз порциями по 5 мл и втирают в кожу кистей и предплечий, поддерживая их влажными в течение 5 мин.

Октенидерм и Октениман. Перед применением средства руки моют теплой водой с туалетным мылом в течение 2 мин и высушивают салфеткой. Средство наносят на сухие руки 3–6 раз и втирают его в кожу в течение 5 мин.

Пливасепт с/без ПАВ. После предварительного мытья рук и высушивания их стерильной салфеткой наносят порциями по 5 мл водно-спиртовой раствор средства (не менее 2 раз) и втирают его в течение 3 мин в кожу кистей и предплечий, сохраняя ру-

Таблица 4. Выбор антисептических средств для обработки рук, операционного и инъекционного полей

Антисептик	Обработка			
	рук		операционного поля	инъекционного поля
	хирургов	МП		
Алинадерм	-	+	+	+
Алинаман	+	+	-	-
Асептинол С	+	+	-	-
Асептол-спрей	+	+	-	-
АХД-2000	+	+	-	+
АХД-2000-специаль	+	+	+	+
Биотензит Дезинфектант	+	+	-	-
Бензалкония хлорид	-	-	+	+
Бензододещиум гидробромид	-	-	+	-
Ваза-2000	-	+	-	-
Ваза-софт	+	+	-	-
Велталекс (дезинфицирующие салфетки)	-	-	-	+
Велтосепт	+	+	+	+
Велтосепт С (дезинфицирующие салфетки)	-	-	-	+
Дамисепт (дезинфицирующие салфетки)	-	+	-	-
Дегмицид	-	+	-	-
Декосепт	-	+	-	-
Декосепт плюс	+	+	-	-
Диас 20	+	+	+	+
Изосепт	-	+	-	-
Инамакс	-	-	+	-
Йодонат	-	-	+	-
Квикпед (дезинфицирующие салфетки)	-	-	-	+
Кутасепт Г	-	-	+	+
Кутасепт Ф	+	+	+	+
Лизанин	+	+	-	-
Лизанин ОП	-	-	+	+
Майола	-	+	-	-
Манопронт	+	+	-	-
Манорапид моющий	-	+	-	-
НД-410	+	+	-	-
Октенидерм	+	+	+	+
Октениман	+	+	-	-
Октенисепт	-	-	+	+
Пливасепт глюконат 5% концентрат с/без ПАВ	+	+	-	-
Пливасепт-Тинктура	+	+	+	+
Пливасепт синий	+	+	-	-
Пливасепт пенообразующий	-	+	-	-
Пливасепт Н	+	+	+	-
Повидон-йод	+	+	+	+
Поли Алкоголь Хэнде Антисептикум	+	+	-	-
Поли Алкоголь Хаут Антисептикум	+	+	+	+
Рецептура «С-4» (первомур)	+	+	+	-
Сагросепт	+	+	-	-
Сани-Фреш	-	+	-	-
Септоцид Р плюс	+	+	+	+
Софтаман	-	+	-	-
Софтасепт Н неокрашенный	-	+	+	+
Софтасепт Н окрашенный	-	-	+	+

Окончание табл. 4.

Спирт этиловый	+	-	+	-
Спитадерм	+	+	+	+
Стериллиум	+	+	-	-
Тинктура Додесепт бесцветная	-	-	+	-
Тинктура Додесепт окрашенная	-	-	+	-
Триклозан	-	+	-	-
Триформин Д	+	+	-	-
Фрека	-	-	+	+
Хлоргексидина биглюконат	+	+	+	+
Хосписепт (дезинфицирующие салфетки)	-	+	-	-
Эземтан	-	+	-	-
Эземтан хаут-бальзам	-	+	-	-

ки влажными. Общее время экспозиции составляет 6 мин.

Пливасепт тинктура. При обработке рук 5 мл препарата наносят на смоченные водой ладонные поверхности и моют в течение 1 мин, затем ополаскивают водопроводной водой.

Сагросепт. Руки моют теплой проточной водой с мылом в течение 2 мин и высушивают стерильной салфеткой. На каждую руку наносят по 3 мл средства и втирают его в кожу до уровня локтей в течение 2 мин. Затем с помощью стерильной щетки втирают в ногтевые ложа по 1 мл препарата в течение 2 мин, после этого в кожу каждой руки до запястья втирают 2 мл препарата в течение 2 мин.

Стериллиум. После мытья рук водой с мылом и высушивания не менее 10 мл препарата втирают в кожу кистей и предплечий в течение 3 мин, сохраняя их влажными.

Способы гигиенической дезинфекции рук медперсонала различны и зависят от выполняемой работы. Прежде всего – это тщательное мытье рук туалетным мылом в индивидуальной расфасовке или хозяйственным мылом путем двукратного намыливания под теплой проточной водой с последующим вытиранием стерильной салфеткой.

После осмотра больных с гнойно-септическими заболеваниями, обработки гнойных ран, выполнения любых манипуляций (даже если были надеты перчатки), когда был возможен контакт со слизистыми оболочками, кровью, другими биологическими жидкостями, с возможно загрязненными предметами ухода, руки должны обрабатываться с помощью антисептиков (табл. 4).

Для более удобного использования антисептиков предлагается использовать настенные дозаторы (Евродозатор-2000, Евродозатор-3000) многократного использования вместимостью 0,5 и 1 л.

Заключение

Представлен обзор современных рекомендаций по гигиене рук, принятых в настоящее время в США и Европе. Наряду с этим были приведены данные по используемому в России методам хирургической дезинфекции рук. При этом в нашу задачу не вошла оценка и интерпретация указанных рекомендаций. Однако совершенно очевидно, что существующие в нашей стране подходы к обработке рук медицинского персонала зачастую сильно отличаются от практики, используемой в США и Европе.

В настоящее время в российских ЛПУ используется ограни-

ченный перечень антисептиков, большинство из которых применяется в течение многих десятков лет. Далеко не всегда соблюдается методика обработки рук МП. Медленно внедряются новые эффективные антисептики, что обусловлено недостаточной информацией о них, инертностью служб, определяющих ассортимент, в некоторых случаях относительно высокой стоимостью. Более того, нельзя не отметить недостаток информации в русскоязычной литературе, касающейся последних исследований в области обработки рук медицинским персоналом. Таким образом, очевидна необходимость изменения сложившейся ситуации. При этом необходимо понимать, что наиболее распространенный довод о нехватке средств на улучшение создавшейся в российских ЛПУ ситуации лишен оснований, поскольку правильное использование антисептических средств в лечебных учреждениях позволяет достоверно снизить распространенность ВБИ и, как следствие, не только снизить общие расходы ЛПУ, но и улучшить результаты лечения.

Список литературы к статье см. на сайте www.m-vesti.ru

УДК 616.24-002-022.363

Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечение

К.-Ф. Бодман, Дж. Лоренц, Т.Т. Бауэр, С. Эвиг, М. Траутман, Ф. Фогель

Согласительный документ, подготовленный Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха (PEG) и Немецким пульмонологическим обществом (DGP) при участии экспертов Немецкого общества по анестезиологии и интенсивной терапии (DGAI) (Chemother J 2003;12(2):33-44.)

Nosocomial Pneumonia: Prevention, Diagnosis, and Treatment

K.-F. Bodmann, J. Lorenz, T.T. Bauer, S. Ewig, M. Trautmann, F. Vogel

Consensus document was developed by Paul Ehrlich Society for Chemotherapy and German Society for Pulmonology in collaboration with the experts of German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (Chemother J 2003;12(2):33-44.)

Эпидемиология

Нозокомиальная пневмония (НП) является второй по частоте внутрибольничной инфекцией в индустриально развитых странах Запада. Так, например, по данным исследования NIDEP, в 1990 году распространенность нозокомиальных инфекций составила около 4%, среди них второе место по частоте занимали инфекции нижних дыхательных путей (20,6%), причем на долю НП приходилось 75%. Наиболее часто нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей развивались у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): их доля среди всех нозокомиальных инфекций в ОРИТ составила 53,4%. НП была наиболее частой причиной летальных исходов среди всех нозокомиальных инфекций.

Основным фактором риска развития НП является интубация трахеи и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). У пациентов на ИВЛ суммарный риск развития НП в несколько раз выше по сравнению с другими категориями больных и прямо пропорционален длительности ИВЛ. В целом, частота развития НП у этой категории пациентов составляет от 10 до 20%.

Результаты исследования, проведенного системой надзора за нозокомиальными инфекциями (KISS), продемонстрировали еще более высокую частоту НП. Она оказалась самой распространенной нозокомиальной инфекцией. Ее развитие в большинстве случаев было связано с проведением инвазивных процедур. Так, 89% всех случаев НП были зарегистрированы у интубированных пациентов, находящихся на ИВЛ.

В Германии ежегодно регистрируется около 200 тыс. случаев НП. Частота летальных исходов, прежде всего у пациентов ОРИТ,

доходит до 50%, при этом атрибутивная летальность при НП также может достигать 50%.

Общепринятые стандарты лечения НП в настоящее время отсутствуют. Стартовая антимикробная терапия НП во всех случаях проводится эмпирически, т. е. на основе эпидемиологических данных о наиболее распространенных возбудителях НП и их чувствительности к антибиотикам. При этом учитывается, находится пациент на ИВЛ или нет.

Профилактика НП

Для предотвращения развития НП должна существовать адекватная программа профилактики. Концепция профилактики должна быть разработана соответствующей экспертной комиссией в каждом ЛПУ на основе современных рекомендаций. В каждом ОРИТ следует назначить специалиста, в обязанности которого входит контроль за проведением и эффективностью профилактических мероприятий. При

Контактный адрес:
К.-Ф. Bodmann
Факс: 05121-894510
Эл. почта: bodmanns_world@t-online.de

этом большое значение имеет наличие четких критериев диагностики НП, необходимых для ее регистрации. Так, в Германии с 1 января 2001 г. Законом об инфекционной защите населения введена система постоянной регистрации и учета нозокомиальных инфекций.

Общие вопросы планирования помещений в ОРИТ

В ОРИТ помещения должны быть разделены таким образом, чтобы сделать возможным индивидуальный уход за каждым пациентом. В идеале должны быть предусмотрены отдельные палаты с индивидуальными оборудованием и средствами ухода для обеспечения индивидуального ухода и одновременно снижения риска переноса микроорганизмов от пациента к пациенту. При отсутствии таких условий необходимо, по меньшей мере, обеспечить достаточное расстояние между кроватями пациентов.

Методические вопросы

В представленном документе отражена точка зрения Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха и Немецкого пульмонологического

общества. Цель данной статьи – не разработка новых рекомендаций, а изложение имеющихся доказательных данных в форме, понятной клиницистам, не имеющим специализации в области инфекционных болезней. Существовавшие до настоящего времени рекомендации по НП уделяли основное внимание дифференцированному подходу к терапии этой инфекции. Тем не менее, внедрить их в повседневную клиническую практику оказалось достаточно сложно. В связи с этим представленный согласительный документ имеет более выраженную практическую направленность.

По возможности, использованные при создании рекомендаций научные данные были оценены по степени их доказательности в соответствии с критериями, разработанными Рабочей группой ассоциации научных медицинских обществ Германии и Медицинским центром по контролю качества. Каждая рекомендация отнесена в одну из категорий в зависимости от качества доказательств, на которых она основана (табл. 1).

Общие положения по эпидемиологии

Наиболее важным мероприятием профилактики НП является дезинфекция рук медицинского персонала. Исходя из этого, особенно в ОРИТ, разработаны и проводятся многочисленные мероприятия различного уровня, направленные на предотвращение появления и распространения внутрибольничных инфекций (табл. 2). Независимо от этого, следует помнить, что существуют три основных направления профилактики НП.

Контроль за распространением инфекций, вызванных экзогенными возбудителями, такими как *Legionella* spp. и *Aspergillus* spp. Выделение этих микроорганизмов от пациентов с НП может свидетельствовать о нарушении больничной гигиены и является показанием для проведения соответствующих эпидемиологических мероприятий. К ним относятся микробиологическое исследование системы водопровода и воды при обнаружении *Legionella* spp. и исследование объектов окружающей среды (например, строительных площа-

Таблица 1. Категории степени доказательности предлагаемых рекомендаций и оценки качества доказательств, на которых они основаны

Категории степени доказательности	Оценка качества доказательств	Основание
А	Ia	Доказательства получены из метаанализа рандомизированных контролируемых исследований
	Ib	Доказательства получены как минимум из одного рандомизированного контролируемого исследования
В	IIa	Доказательства получены как минимум из одного хорошо организованного, контролируемого исследования без рандомизации
	IIb	Доказательства получены как минимум из одного хорошо организованного квазиэкспериментального исследования
	III	Доказательства получены из хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований (например, сравнительных исследований, корреляционных исследований, исследований типа «случай-контроль»)
С	IV	Доказательства основаны на докладах/мнениях экспертных комитетов, результатах согласительных конференций и/или клиническом опыте авторитетных специалистов

Таблица 2. Мероприятия по профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии¹

Мероприятие	Рекомендации	Категория доказательности
1	2	3
Дезинфекция рук	Проводить до и после каждого контакта с эндотрахеальной трубкой, трахеостомой или дыхательным контуром аппарата ИВЛ, после каждого контакта со слизистыми оболочками, секретом дыхательных путей или контаминированными им предметами	A
Удаление секрета из под-связочного пространства	Убедительные рекомендации «за» или «против» применения этой процедуры отсутствуют	B
Условия и показания к проведению интубации ²	По возможности избегать проведения интубации трахеи, а использовать неинвазивные методы ИВЛ (в качестве основных или на этапе «отлучения» от ИВЛ).	A
Интубация трахеи	По возможности избегать реинтубации трахеи, а использовать приемы по предотвращению спонтанной экстубации, соблюдать показания для выполнения экстубации и правила проведения реинтубации	A
Способ интубации	Уделять внимание мероприятиям по предотвращению микроаспирации; проводить дезинфекцию рук до и после интубации трахеи; использовать стерильные перчатки; проводить интубацию трахеи с соблюдением правил асептики	A
Трахеостомия	Как правило, предпочтение следует отдавать введению эндотрахеальной трубки через рот	B
Трахеостомия	Проводить трахеостомию и смену трахеальной канюли с соблюдением правил асептики; использовать продезинфицированные или простерилизованные трахеальные канюли	A
Экстубация трахеи	Отсасывать секрет из ротоглотки перед экстубацией	A
Использование дыхательных фильтров (НМЕ) ³	Рекомендации «за» или «против» использования фильтров в дыхательном контуре аппаратов ИВЛ отсутствуют	C
Дыхательный контур аппарата ИВЛ	Использование подогреваемых трубок (для предотвращения образования конденсата) не является обязательным.	C
Системы для санации трахеобронхиального дерева	Регулярно удалять конденсат из трубок дыхательного контура.	A
	Частота замены дыхательного контура – 7 дней (без использования фильтров)	A
	Закрытые системы: можно использовать повторно у одного пациента; для удаления секрета использовать только стерильные растворы; максимальная длительность использования этих систем у одного пациента не установлена.	A
	Для удаления секрета использовать стерильные растворы.	A
	Открытые системы: использовать стерильные одноразовые катетеры.	A
	Допускается многократно использовать катетер для санации трахеобронхиального дерева у одного пациента; промывание катетера проводить стерильной водой.	A
	После окончания процедуры промывать систему для санации трахеобронхиального дерева водопроводной водой.	A
	Хранить отдельные части системы для санации в подвешенном состоянии.	A
	Ежедневно проводить термическую дезинфекцию трубок от системы для санации и резервуара для сбора секрета.	B
	Использовать только индивидуальные трубки от системы для санации и резервуар для сбора секрета	A
Аппаратура для ингаляционной терапии	Удалять конденсат из трубок дыхательного контура перед заполнением ингалятора.	A
	Использовать ампулы, содержащие одну дозу лекарственного средства.	B
	Ингалятор после использования подвергать термической или химической дезинфекции.	A
	После химической дезинфекции промывать ингалятор стерильной водой для удаления остатков дезинфицирующего средства; хранить в сухом месте	A

Продолжение табл. 2 на с. 95

Окончание табл. 2

1	2	3
Обработка дыхательной аппаратуры	Проводить тщательную очистку всех частей дыхательной аппаратуры перед дезинфекцией. Все части, которые непосредственно или косвенно контактировали со слизистой оболочкой дыхательных путей подвергать дезинфекции. Предпочтение отдавать термическим методам дезинфекции. После химической дезинфекции промывать стерильной водой для удаления остатков дезинфицирующего средства. Продезинфицированные части хранить в сухом месте	A A A A A
Использование миорелаксантов ²	По возможности избегать использования миорелаксантов	A
Положение пациента	При отсутствии противопоказаний пациент должен находиться в положении с приподнятой под углом 30–45° верхней частью туловища. У тяжелых больных целесообразно использовать функциональные кровати	A B
Питание	Ранний перевод на энтеральное питание. Располагать зонд дистальнее привратника: рекомендации отсутствуют. Контролировать правильное положение зонда перед каждым кормлением. Адаптировать характер питания соответственно функции кишечника. По возможности раннее прекращение зондового питания и удаление зонда	B C A A A
Профилактика стрессовых язв	По возможности избегать проведения профилактики стрессовых язв. Рекомендации, касающиеся специальных мероприятий, отсутствуют	B B
Деконтаминация ротовой полости	Рекомендации «за» или «против» проведения деконтаминации полости рта отсутствуют	C
Селективная деконтаминация кишечника (СДК) ⁴	Не рекомендуется проводить пациентам с нехирургической патологией, получающим интенсивную терапию; у пациентов с политравмой, а также у определенных групп хирургических пациентов (например, пациентов с оценкой степени тяжести состояния 20–29 баллов по шкале APACHE II) СДК может привести к повышению их выживаемости	C

Примечание. ¹ Данные рекомендации разработаны Комиссией по больничной гигиене и профилактике инфекций Института им. Р. Коха. Оценка степени доказательности рекомендаций проводилась согласно критериям, представленным в табл. 1. Дополнительные специальные мероприятия по профилактике послеоперационной пневмонии рассмотрены в отдельных рекомендациях, разработанных в Институте им. Р. Коха;

² данные мероприятия включены дополнительно и отсутствуют в рекомендациях, разработанных в Институте им. Р. Коха;

³ тепло- и влагообменные дыхательные фильтры (heat and moisture exchanger – HME);

⁴ в стационарах с высокой распространенностью полирезистентных возбудителей (в первую очередь, MRSA) использование СДК вносит дополнительный вклад в селективное давление антибиотиков на микроорганизмы. Для окончательного решения вопроса о целесообразности применения СДК необходимо оценить эффективность антибиотиков, входящих в режимы СДК, сравнить целесообразность пероральной и системной профилактики, а также изучить возможные отдаленные последствия использования СДК с точки зрения развития антибиотикорезистентности.

док, открытых или влажных стен, кондиционеров) при выделении *Aspergillus* spp. Эти же мероприятия, но с определенными ограничениями, следует проводить и в случаях выделения из клинического материала *Pseudomonas aeruginosa* или других грамотрицательных неферментирующих бактерий.

Контроль за распространением в стационаре полирезис-

тентных микроорганизмов.

В соответствии с §23 статьи 1 Закона об инфекционной защите населения необходимо осуществлять постоянную регистрацию и учет случаев нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями. Метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки и полирезистентные

грамтрицательные бактерии являются наиболее опасными патогенами. Их обнаружение требует проведения специфических мероприятий. Так, например, при выделении MRSA они включают в себя изоляцию пациента, использование при уходе за ним одноразового защитного халата и перчаток, а также специальные мероприятия по дезинфекции окружающих объектов. Распро-

странение полирезистентных микроорганизмов в стационаре может быть следствием недостаточного соблюдения правил больницы гигиены. Это в особенности относится к эпидемическому распространению некоторых штаммов MRSA.

Контроль адекватности антимикробной терапии. В связи с тем, что длительная антибактериальная терапия оказывает выраженное селективное давление на возбудителей нозокомиальных инфекций, спектр микроорганизмов, циркулирующих в ОРИТ, и фенотипы их резистентности в значительной степени являются следствием использования соответствующих антибиотиков в прошлом. Таким образом, контроль адекватности антимикробной терапии является одним из наиболее приоритетных направлений профилактики НП. Он включает в себя разработку режимов эмпирической терапии, включая дозы и длительность, для основных нозологических форм, постоянный и непрерывный мониторинг спектра циркулирующих в стационаре и отделениях возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, т. е. данных, которые служат основой для контроля эффективности и коррекции эмпирической антимикробной терапии.

Диагностика НП

Клинический диагноз НП устанавливается при обнаружении на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки нового или персистирующего инфильтрата в легких в сочетании с наличием у пациента, как минимум, 2 или 3 из следующих критериев: лейкоцитоз ($\geq 2 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения ($\leq 4 \times 10^9/\text{л}$), температура тела $>38,3^\circ\text{C}$ или $<36^\circ\text{C}$, отделение гнойной мокроты. В то же время при использовании этих критериев до 20% диагнозов НП ока-

зываются ложноположительными. В качестве альтернативы для диагностики НП можно использовать клинические шкалы, например, шкалу Pugin*, которая наряду с указанными показателями позволяет получить дополнительную информацию, такую как, например, степень нарушения газообмена в легких (категория В).

Наличие у пациента указанных клинических критериев является показанием для проведения микробиологического исследования. Диагностическая ценность положительного результата исследования материала, полученного в рамках текущего эпидемиологического мониторинга, то есть выделение штамма возбудителя у пациента без клинических симптомов пневмонии, в значительной степени ограничена. Материал для микробиологического исследования следует забирать до начала антибактериальной терапии. Идентификацию возбудителей необходимо проводить до вида (например, *Klebsiella pneumoniae*), а не только до рода (*Klebsiella* spp.). При подозрении на эпидемию нозокомиальной инфекции целесообразно типирование причинного микроорганизма. Если антимикробная терапия уже проводится, то она не должна меняться в течение 72 ч перед забором материала (категория В). Временно прекращать терапию для проведения диагностических исследований нецелесообразно.

Время транспортировки и хранения клинических образцов не должно превышать 4 ч. При несоблюдении данного условия вероятность выделения истинного возбудителя инфекции снижается, а контаминирующей флоры

увеличивается. При отсутствии каких-либо специальных целей рутинное микробиологическое исследование при НП включает в себя микроскопию окрашенных по Граму мазков, а также посев материала с целью выделения быстрорастущих аэробов и грибов. Количественное культуральное исследование позволяет с более высокой точностью провести дифференциацию между колонизацией и инфекцией.

При применении методов получения неконтаминированного материала для количественного культурального исследования используют следующие диагностические критерии: «защищенные» щетки – 10^3 , бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – 10^4 , аспират из трахеи – 10^5 КОЕ/мл (категория В). Ценность количественного культурального исследования мокроты как самостоятельного критерия диагностики НП остается спорной. Несмотря на то, что большое микробное число может быть использовано как подтверждение этиологической роли выделенного микроорганизма, низкое микробное число также не исключает диагноз НП (категория В). Особенно это относится к тем случаям, когда пациент на момент забора материала уже получает антибактериальную терапию.

Для диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии до сих пор в качестве стандартных считались инвазивные методы получения материала во время бронхоскопического исследования («защищенные» щетки, БАЛ). Однако эти методы, по сравнению с количественным культуральным исследованием трахеобронхиального секрета, не обладают преимуществами, что продемонстрировано отсутствием различий в исходах терапии (летальность, длительность пребывания на ИВЛ, дли-

* клиническая шкала оценки инфекции легких (clinical pulmonary infection score – CPIS)

Таблица 3. Данные по антибиотикорезистентности основных возбудителей НП (Общество по химиотерапии им. П. Эрлиха, 2001 г.)

Препарат	<i>Escherichia coli</i> n=619		<i>Proteus mirabilis</i> n=227		<i>Enterobacter cloacae</i> n=234		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=268		<i>Klebsiella oxytoca</i> n=151	
	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %
Амикацин	93	1	86	0	96	1	94	1	96	0
Ампициллин	13	49	51	29	1	96	1	90	0	93
Цефазолин	81	12	80	13	3	96	78	19	44	45
Цефепим	99	1	97	2	95	3	92	6	97	2
Цефотаксим	97	2	98	2	65	30	90	8	93	2
Цефокситин	72	9	87	4	4	94	73	14	85	7
Цефтазидим	98	2	98	2	70	21	90	7	98	1
Цефуросксим	77	6	96	4	18	64	76	17	82	14
Ципрофлоксацин	85	15	89	4	90	8	90	6	96	2
Ко-тримоксазол	67	32	63	31	91	7	83	16	89	9
Доксициклин	51	35	1	97	23	11	54	21	79	8
Гентамицин	87	6	81	7	95	5	91	5	95	1
Имипенем	99	1	95	1	99	1	100	0	100	0
Меропенем	100	0	100	0	99	1	100	0	100	0
Пиперациллин	57	38	82	14	61	26	37	28	33	21
Пиперациллин/ тазобактам	93	4	97	2	67	12	82	10	87	11
Тобрамицин	91	2	86	1	94	3	90	4	97	3
Триметоприм	65	34	47	38	79	16	78	20	88	11

Препарат	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=717		<i>Staphylococcus aureus</i> n=787	
	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %
Амикацин	72	5	76	3
Ампициллин	–	–	–	–
Цефепим	75	3	–	–
Цефтазидим	81	9	–	–
Ципрофлоксацин	79	15	77	23
Клиндамицин	–	–	84	16
Ко-тримоксазол	–	–	98	1
Доксициклин	–	–	94	1
Эритромицин	–	–	69	25
Фузидиевая кислота	–	–	96	3
Гентамицин	36	16	75	11
Имипенем	84	9	–	–
Меропенем	91	2	–	–
Оксациллин	–	–	79	21
Бензилпенициллин	–	–	23	78
Пиперациллин	58	11	–	–
Пиперациллин/ тазобактам	60	9	–	–
Рифампицин	–	–	98	2
Тейкопланин	–	–	100	0
Тобрамицин	84	7	82	16
Ванкомицин	–	–	100	0

Примечание: Ч – чувствительные, Р – резистентные штаммы.

Таблица 4. Выбор препаратов для эмпирической антибактериальной терапии НП с учетом факторов риска

Факторы риска		Баллы
Возраст >65 лет		1
Структурные заболевания легких		2
Предшествовавшая антибактериальная терапия		2
Позднее начало заболевания (на 5-е сутки госпитализации)		3
Тяжелая дыхательная недостаточность у пациентов с/без ИВЛ (инвазивная или неинвазивная)		3
Органная дисфункция (шок, ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность)		4

1-я группа (≤2 баллов)	2-я группа (3–5 баллов)	3-я группа (≥6 баллов)
Ингибиторозащищенный аминопенициллин	Пиперациллин/тазобактам	Антисинегнойный цефалоспори́н III поколения или Пиперациллин/тазобактам
Цефалоспори́н II–III поколения	Антисинегнойный цефалоспори́н III поколения	Пиперациллин/тазобактам или Карбапенем
Фторхинолон III–IV поколения	Фторхинолон II–III поколения Карбапенем	Фторхинолон II–III поколения или аминогликозид

тельность госпитализации в ОРИТ) при их использовании (категория А).

Неинвазивные методы

Исследование мокроты. Перед сбором мокроты пациенты должны быть подробно проинструктированы о правилах этой процедуры. Для исследования используется только гнойная мокрота. Результат исследования мазка считается положительным, если при его микроскопии (ув. ×100) в поле зрения обнаруживается >25 нейтрофилов и <10 клеток плоского эпителия. В остальных случаях результат не может рассматриваться как достоверный.

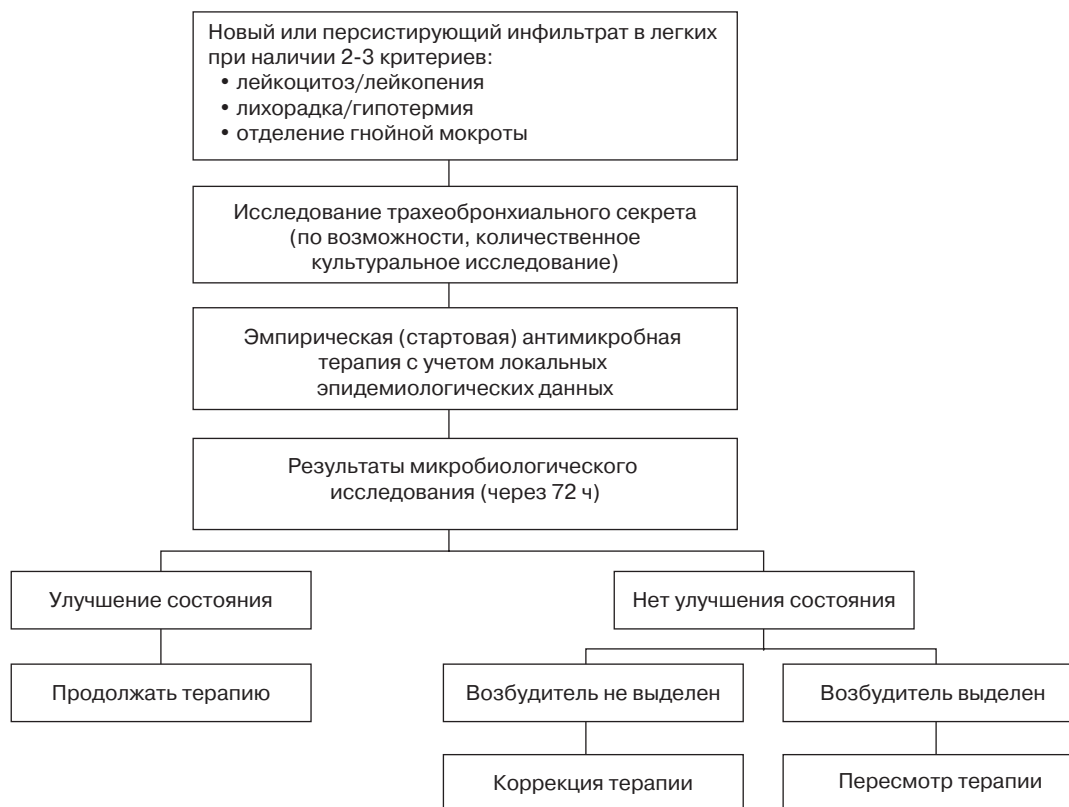
Культуральное исследование крови. Исследование крови на гемокультуру, несмотря на низкую чувствительность этого метода, является обязательным. Высокая специфичность метода дает возможность проводить целенаправленную антимикробную терапию, при этом выявление бактериемии позволяет предположить неблагоприятный

прогноз для пациента (категория А). Следует проводить исследование как минимум двух образцов крови (на аэробы и анаэробы), полученной из двух разных вен. Оптимальные сроки для взятия крови окончательно не установлены (категория В). В целом, с помощью этого метода выявить бактериемию у пациентов с НП удастся всего в 5–15% случаев. Для правильной интерпретации положительного результата культурального исследования крови должны быть одновременно исключены все другие возможные источники инфекции и контаминация исследуемого материала.

Серологическое исследование. Серологическое исследование не играет роли в качестве метода ранней диагностики НП. Этот метод может использоваться только для решения эпидемиологических задач.

Выявление антигенов. В настоящее время разработаны коммерческие тест-системы для определения антигенов *Streptococcus pneumoniae* и *Legio-*

nella pneumophila в моче. Обнаружение антигенов *S. pneumoniae* в моче у пациентов с НП может давать полезную дополнительную информацию. Легионеллы редко вызывают НП, поэтому определение антигенов *L. pneumophila* в моче не рекомендуется использовать в качестве рутинного метода. При обоснованном подозрении на легионеллезную пневмонию или при наличии эпидемиологических показаний необходимо провести исследование мочи на выявление антигенов легионелл. Учитывая быстроту выполнения теста, его результаты позволяют выбрать адекватную стартовую антимикробную терапию или объяснить эпидемиологические взаимосвязи (категория В). Тест на выявление антигенов в моче имеет высокую специфичность, однако из-за его относительно низкой чувствительности даже при отрицательном результате и невозможности клинически исключить легионеллезную пневмонию следует дополнительно проводить культуральное, а при



Алгоритм диагностики нозокомиальной пневмонии

необходимости – и молекулярно-генетическое исследование.

Инвазивные методы

Исследование плеврального выпота. Торакоцентез показан при наличии у пациента выраженного плеврального выпота и одышки, а также при подозрении на эмпиему плевры (категория С). Плевральную пункцию следует выполнять по возможности во всех случаях, когда неизвестна причина возникновения плеврального выпота. Плевральная пункция, при обнаружении выпота с помощью рентгенографии или ультразвукового исследования, показана также для дифференциальной диагностики (например, при подозрении на злокачественное новообразование). При исследовании плеврального выпота определяют следующие показатели: рН, со-

держание белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозы, клеточный состав. Если для содержания белка или ЛДГ соотношение «сыворотка крови/плевральный выпот» >0,6 или содержание ЛДГ в плевральном выпоте >200 МЕ/л, то выпот рассматривается как воспалительный (экссудат). В качестве дополнительных методов проводят микроскопию окрашенного по Граму мазка и исследование на микобактерии туберкулеза. Необходимо также проводить культуральное исследование плеврального выпота (категория С).

Исследование трахеобронхиального секрета. Вероятность контаминации материала колонизационной флорой у интубированных пациентов снижается, если предварительно удаляют секрет из эндотрахеальной трубки, а забор материала осуще-

ствляют путем глубокого введения другого катетера, подключенного к собирательной системе (категория С). Далее производят отсасывание трахеобронхиального секрета с диагностической целью. Предварительной инстилляцией изотонического раствора натрия хлорида в эндотрахеальную трубку не требуется.

Исследование «защищенной» щетками. «Защищенная» щетка представляет собой двухпросветный катетер, дистальный конец которого закрыт парафиновой пробкой. «Защищенную» щетку подводят к устью исследуемого бронха, затем выдвигают внутренний катетер и выводят стерильную щетку. Выведение щетки из трахеобронхиального дерева производится в обратной последовательности. После выполнения процедуры дистальный конец щетки отрезается сте-

Таблица 5. Антимикробные препараты для терапии НП

Группа	Международное непатентованное название	Режим дозирования
Пенициллины		
Ингибиторозащищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат	2,2 г каждые 8 ч
	Ампициллин/сульбактам	3 г каждые 8 ч
	Пиперациллин/тазобактам	4,5 г каждые 8 ч
Антистафилококковые пенициллины	Оксациллин	1–2 г каждые 4–6 ч
Цефалоспорины		
II поколения	Цефутоксим	1,5 г каждые 8 ч
III поколения	Цефотаксим	2 г каждые 8 ч
	Цефтриаксон	2 г каждые 12 ч
III поколения (с антисинегной активностью) – IV поколения	Цефтазидим	2 г каждые 8 ч
	Цефепим	2 г каждые 8 ч
Карбапенемы	Имипенем	1 г каждые 8 ч
	Меропенем	1 г каждые 8 ч
Хинолоны		
II поколения	Офлоксацин	400 мг каждые 12 ч
	Ципрофлоксацин	400 мг каждые 8 ч
III поколения	Левифлоксацин	500 мг каждые 12 ч
IV поколения	Моксифлоксацин	400 мг каждые 24 ч
Аминогликозиды		
	Амикацин	15 мг/кг каждые 24 ч
	Гентамицин	5–7 мг/кг каждые 24 ч
	Нетилмицин	5–7 мг/кг каждые 24 ч
	Тобрамицин	5–7 мг/кг каждые 24 ч
Другие		
Макролиды	Эритромицин	1 г каждые 6 ч
	Кларитромицин	500 мг каждые 12 ч
	Азитромицин	500 мг каждые 24 ч
Линкозамиды	Клиндамицин	600 мг каждые 8 ч
Гликопептиды	Ванкомицин	1 г каждые 12 ч
Анзамицины	Рифампицин	600 мг каждые 24 ч
Оксазолидиноны	Линезолид	600 мг каждые 24 ч
Фосфомицины	Фосфомицин	3–5 г каждые 8 ч

Примечание. В таблице приведены дозы препаратов, используемые у пациентов, относящихся ко 2-й и 3-й группам (см. табл. 4). Для лечения пациентов, относящихся к 1-й группе, можно использовать более низкие дозы β -лактамовых антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов) и фторхинолонов.

рильными ножницами и помещается в стерильную пробирку с 1 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида (категория C). Стоимость такого однократного катетера составляет около 30 Евро. Осложнения (кровотечения) при проведении процедуры возникают редко.

Бронхоальвеолярный лаваж. Наиболее серьезной проблемой этого метода является контаминация рабочего канала бронхоскопа микрофлорой ротовой полости. БАЛ можно проводить без ис-

пользования специального катетера в следующих случаях:

- доступ к исследуемой области очищен путем предварительного удаления секрета катетером;
- не проводилась аспирация через рабочий канал бронхоскопа;
- не использовались местные анестетики, которые могут тормозить рост микроорганизмов в клинических образцах.

После подведения бронхоскопа к исследуемому участку бронхиального дерева проводится фракционное (дробное) влива-

ние изотонического раствора натрия хлорида, который затем отсасывается небольшими порциями. Объем используемого раствора должен быть рассчитан таким образом, чтобы получить 50 мл лаважной жидкости. При этом общий объем раствора для одного исследования не должен превышать 200 мл. Первая порция лаважной жидкости не исследуется. Следует помнить, что при проведении БАЛ происходит обратимое падение парциального давления кислорода в артериаль-

ной крови, что может иметь клиническое значение у пациентов с дыхательной недостаточностью. Проведение БАЛ не требует дополнительных затрат.

Алгоритм диагностики НП представлен на рисунке.

Лечение НП

Стартовая антимикробная терапия НП при отсутствии данных о возбудителе всегда проводится эмпирически, т. е. с учетом локальных эпидемиологических данных. Данные по антибиотикорезистентности основных возбудителей НП, полученные Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха в 2001 г., приведены в табл. 3.

При выборе эмпирической терапии решающее значение имеет характер дыхания: самостоятельное или ИВЛ (инвазивная или неинвазивная). У пациентов с адекватным самостоятельным дыханием реже выделяются полирезистентные штаммы микроорганизмов. Большое значение имеют сроки развития НП. Так, при развитии заболевания в течение первых 4 суток госпитализации наиболее распространенными возбудителями являются метициллиночувствительные штаммы *S. aureus* (MSSA), *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* и (сравнительно редко), представители семейства *Enterobacteriaceae*, в то время как при развитии НП на 5-е сутки от момента поступления в стационар заболевание может быть, в дополнение к указанным микроорганизмам, вызвано метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris*, *Serratia* spp. Следует отметить, что MRSA играют значимую этиологическую роль только при поздней НП. В стационарах с частотой выделения штаммов *S. aureus*, превы-

Таблица 6. Степень доказательности рекомендаций по использованию различных антибиотиков для стартовой терапии НП

Международное непатентованное название препаратов	Степень доказательности рекомендаций
Цефуроксим	A
Цефотаксим	A
Цефтриаксон	A
Амоксициллин/клавуланат	B
Ампициллин/сульбактам	B
Левофлоксацин	A
Моксифлоксацин	C
Пиперациллин/тазобактам	A
Цефтазидим	A
Цефепим	A
Офлоксацин	B
Ципрофлоксацин	A
Имипенем	A
Меропенем	A
Цефтазидим + фторхинолон II–III	C
Цефтазидим + аминогликозид	A
Цефепим + фторхинолон II–III	C
Цефепим + аминогликозид	A
Пиперациллин/тазобактам + фторхинолон II–III поколения	C
Пиперациллин/тазобактам + аминогликозид	A
Имипенем + фторхинолон II–III	C
Имипенем + аминогликозид	A
Меропенем + фторхинолон II–III	C
Меропенем + аминогликозид	A

Примечание. Аминогликозиды (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин) должны использоваться только в составе комбинированной терапии.

шающей 15%, в качестве препаратов выбора для лечения НП следует использовать гликопептиды или оксазолидиноны.

Факторами, влияющими на спектр возбудителей НП, также являются: возраст, структурные заболевания легких, предшествующая антибактериальная терапия, тяжелое течение пневмонии. Каждый из этих факторов риска можно оценить по 4-балльной шкале (табл. 4). Различные факторы риска в разной степени влияют на тяжесть заболевания и вероятный спектр возбудителей, в связи с чем могут быть оценены от 1 до 4 баллов.

При наличии у пациента нескольких факторов риска баллы каждого из них складываются.

На основании полученной суммы баллов пациента можно отнести к одной из 3 групп, для каждой из которых рекомендованы следующие режимы антимикробной терапии:

1-я группа (1–2 балла): монотерапия цефалоспоридами II–III поколения, ингибиторозащитными аминопенициллинами или фторхинолонами III–IV поколения;

2 группа (3–5 баллов): монотерапия пиперациллином/тазобактамом, антисинегнойными цефалоспоридами III поколения, фторхинолонами II–III поколения или карбапенемами;

3 группа (6 и более баллов): комбинации антисинегнойных цефалоспоринов III поколения,

пиперациллина/тазобактама или карбапенемов с фторхинолонами II–III поколения или аминогликозидами.

Режимы дозирования antimicrobных препаратов для терапии НП представлены в табл. 5.

При выделении *Pseudomonas* spp. или *Acinetobacter* spp. необходимо соответствующим образом корректировать указанные режимы терапии и использовать комбинации антибиотиков. Как правило, предпочтение отдается комбинации β -лактама + аминогликозид. Альтернативой является комбинирование β -лактамных антибиотиков с фторхинолонами. Эффективность последней комбинации, несмотря на увеличение прямых затрат на лечение, связана с некоторыми преимуществами с точки зрения фармакокинетики фторхинолонов, их меньшей токсичностью и отсутствием необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга. В отличие

от режимов терапии для пациентов 1-й группы, все антибиотики во 2-й и 3-й группах должны вводиться системно в высоких дозах, так как эффективность использования низких доз или такого подхода, как ступенчатая терапия, при НП не доказаны в контролируемых клинических исследованиях.

В табл. 6 представлены категории степени доказательности данных по применению некоторых antimicrobных препаратов и их комбинаций в качестве терапии НП у пациентов 1-й и 2-й групп. Оценка их проводилась по критерию, разработанному Рабочей группой ассоциации научных медицинских обществ Германии и Медицинским центром контроля качества. Подобная оценка отдельных антибиотиков, входящих в схемы комбинированной терапии, рекомендуемые для пациентов 3-й группы, является проблематичной, поскольку отсутствуют адекватные клинические

исследования эффективности прежде всего комбинаций β -лактамов, активных в отношении *Pseudomonas* spp., с фторхинолонами. Длительность терапии НП определяется динамикой клинических симптомов. При клиническом улучшении состояния пациента (нормализация температуры тела, улучшение общего состояния и газообмена в легких, а также регресс внелегочных симптомов) лечение можно продолжать пероральными препаратами, рекомендуемыми для пациентов 1-й группы (ступенчатая терапия). Лечение может быть прекращено через 3–5 дней после клинического улучшения, при этом общая длительность терапии должна составлять не более 10–14 дней (категория C). При наличии осложнений (например, абсцесс легкого) или легионеллезной этиологии пневмонии продолжительность терапии увеличивается и должна составлять 3 недели.

Список литературы к статье см. на сайтах

www.p-e-g.de

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

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 smac@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 читатель, име-

ющий 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 не опубликованные, 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 pancreaticobiliary 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 авторов 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. Иностранная статья, написанная 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. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland*. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSL-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasly J.C., editors. *Health services research: work force and educational issues*. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. Диссертация

Kaplan S.J. 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).