

ISSN 1684-4386

**К**линическая  
**М**икробиология и  
**А**нтимикробная  
**Х**имиотерапия

**2005, Том 7, № 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 2500 экз.

**Подписные индексы:**

По каталогу «Газеты. Журналы»  
на 1-е полугодие 2005 г. агентства  
«Распечать»:  
**82125** – для индивид. подписчиков;  
**82126** – для организаций.

По объединенному каталогу «Пресса  
России» на 1-е полугодие 2005 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/cmac

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

### Методические рекомендации

Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические  
рекомендации по диагностике, лечению и профилактике  
(Пособие для врачей) .....4

### Болезни и возбудители

Л.С. Страчунский, Ю.А. Белькова, А.В. Дехнич – Внебольничные  
MRSA – новая проблема антибиотикорезистентности .....32

Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, А.Н. Коваленко – Брюшной тиф:  
современное состояние проблемы .....47

### Антибиотикорезистентность

А.В. Веселов, И.Г. Мултых, Г.А. Клясова, Е.Д. Агапова,  
О.И. Кречикова, Н.Н. Климко, Н.В. Дмитриева,  
В.Н. Ильина, С.М. Розанова, С.Н. Козлов – Эпидемиология  
возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам:  
результаты исследования ARTEMIS Disk в России .....68

### Антимикробные препараты

Р.Я. Чилова, А.И. Ищенко, В.В. Рафальский – Особенности  
применения антимикробных препаратов при беременности .....77

### Коротко о новом

Л.С. Страчунский –  $\beta$ -Лактамазы расширенного спектра – быстро  
растущая и плохо осознаваемая угроза .....92

### Опыт работы

А.С. Колбин, Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, Н.Н. Климко – Факторы  
риска развития кандидемии у недоношенных со сроком  
гестации менее 32 недель .....97

### Информация

Список конференций .....103

Краткие правила для авторов .....106

**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.М. Савичева Москва

С.В. Сидоренко Москва

Л.С. Страчунский Смоленск

И.С. Тартаковский Москва

А.А. Тотолян С.-Петербург

А.А. Фирсов Москва

Г.Я. Ценева С.-Петербург

С.Б. Якушин Смоленск

**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.M. Savicheva Moscow

S.V. Sidorenko Moscow

L.S. Stratchounski Smolensk

I.S. Tartakovski Moscow

A.A. Totoljan St.-Petersburg

A.A. Firsov Moscow

G.Ya. Tseneva St.-Petersburg

S.B. Yakushin Smolensk

**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

**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

**Редактор номера:**

Кузнецова С.М. Москва

**Editor of Issue:**

Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

**C**linical  
**M**icrobiology and  
**A**ntimicrobial  
**C**hemotherapy

**2005, Vol. 7, 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](http://www.m-vesti.ru)

Journal is registered by  
Russian Committee  
on Press and Mass Media  
30 September 1999 (No 019273)  
Print run 2,500

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

**Internet address:**  
[www.antibiotic.ru/cmacc](http://www.antibiotic.ru/cmacc)

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

### Guideline

Nosocomial Pneumonia in Adults: Guidelines for the Diagnosis,  
Treatment and Prophylaxis .....4

### Diseases and Pathogens

L.S. Strachounski, Yu.A. Belkova, A.V. Dekhnich – Community-Acquired  
MRSA – New Problem of Antimicrobial Resistance .....32

Yu.V. Lobzin, V.M. Volzhanin, A.N. Kovalenko – Current State  
of Enteric Fever .....47

### Antimicrobial Resistance

A.V. Veselov, I.G. Multih, G.A. Kliasova, E.D. Agapova,  
O.I. Kretchikova, N.N. Klimko, N.V. Dmitrieva, V.N. Ilyina,  
S.M. Rozanova, S.N. Kozlov – Epidemiology of Candidiasis Causative  
Agents and Their Susceptibility to Azoles: Results of ARTEMIS  
Disk Study in Russia .....68

### Antimicrobials

R.Ya. Tchilova, A.I. Istchenko, V.V. Rafalski – The Use of Antimicrobials  
in Pregnancy .....77

### Concise Reviews

L.S. Strachounski – Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases – Rapidly  
Spreading and Underestimated Problem .....92

### Personal Experience

A.S. Kolbin, N.P. Shabalov, V.A. Lyubimenko, N.N. Klimko – Risk Factors  
for Development of Candidemia in Neonates with Gestational  
Age Less Than 32 Weeks .....97

### Information

Conference Diary .....103

Instructions for Authors .....106

«Ltd Publishing House «M-Vesti»  
Moscow

УДК 616.24-002.363

# Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике

(Пособие для врачей)\*

Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Федерация анестезиологов и реаниматологов России

## Nosocomial Pneumonia in Adults: Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prophylaxis

(Guidelines for clinicians)

### I. Введение

В настоящих рекомендациях представлена информация о диагностике, антибактериальной терапии и профилактике *нозокомиальной пневмонии* (НП) у взрослых пациентов. Они не относятся к ведению пациентов с выраженными нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекцией, лекарственной нейтропенией, после трансплантации органов, онкогематологическими заболеваниями).

В последние годы зарубежные специалисты предлагают рассматривать в данном разделе инфекционной патологии более широкое понятие – «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи» («healthcare-associated pneumonia»). Категория

пациентов с данной нозологической формой включает: пациентов с пневмонией, развившейся спустя 48 ч и более от момента госпитализации (собственно НП); пациентов с *вентилятор-ассоциированной пневмонией* (ВАП); пациентов с пневмонией, которые в предшествующие 90 дней находились в стационаре в течение 2 суток и более, а также пациентов с пневмонией, находящихся в домах инвалидов и домах престарелых [1–3].

Однако в данных рекомендациях будут рассмотрены принципы диагностики и антимикробной терапии только двух наиболее важных, четко определенных и хорошо изученных состояний – НП и ВАП.

\* Авторский коллектив:

**А.Г. Чучалин** – академик РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России, главный терапевт Минздравсоцразвития России;

**А.И. Синопальников** – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, начальник кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России, главный пульмонолог Минобороны России

**Л.С. Страчунский** – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**Р.С. Козлов** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии Смоленской государственной медицинской академии, зам. директора НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**В.А. Руднов** – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии;

**С.В. Яковлев** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;

**О.У. Стецюк** – к.м.н., научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**Г.К. Решедько** – д.м.н., научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций явились рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существующих подходов к выбору эмпирической **антибактериальной терапии** (АБТ), а также понимание того, что нерациональное применение **антимикробных препаратов** (АМП) является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности.

Предлагаемые рекомендации направлены на решение следующих проблем:

- ограничение избыточного применения АМП на основе использования доказательных алгоритмов диагностики, эмпирической и деэскалационной терапии НП;
- снижение частоты неадекватного назначения АМП при НП, что является самостоятельным фактором риска развития летального исхода.

Представленные алгоритмы терапии исходят из наиболее вероятной чувствительности преобладающих возбудителей, и предложенные режимы, как правило, являются достаточными при выборе эмпирической терапии НП. Однако при адаптации данных рекомендаций к определенному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности к антибиотикам основных возбудителей НП в различных стационарах.

Настоящие рекомендации не подменяют решений, принимаемых лечащим врачом в каждом конкретном случае на основе комплексной оценки состояния пациента, которые могут отличаться от указанных ниже алгоритмов.

## II. Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Оценочная шкала уровня доказательности данных, использованная при составлении настоящих рекомендаций, взята из Руководства Американского торакального общества (ATS) по лечению внебольничных пневмоний (табл. 1) [4].

Все доказательные рекомендации являются динамично обновляемыми и будут модифицироваться по мере появления новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественного течения НП.

## III. Эпидемиология

НП занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18%) и является самой частой инфекцией ( $\approx 5\%$ ) в **отделениях реанимации и интенсивной терапии** (ОРИТ) [5]. Последнее, по крайней мере, частично может быть объяснено частотой инвазивных вмешательств (интубация трахеи и др.); одновременно следует учитывать и более тяжелое течение основного и сопутствующих заболеваний у этих пациентов. Согласно большинству исследований частота встречаемости НП составляет 0,5–1% от общего числа госпитализированных пациентов и 15–25% от находящихся в ОРИТ [2]. Данные о распространенности НП в стационарах Российской Федерации ограничены [6].

Особая категория НП у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – так называемая ВАП – развивается у 9–27% от общего числа интубированных [2].

Однако данные, характеризующие распространенность НП, не являются однозначными. Так, у пациентов с типичными симптомами НП (лихорадка, гнойное отделяемое из трахеобронхиального дерева, «свежие» очагово-инфильтративные изменения в легких на рентгенограмме) клинический диагноз оказывается подтвержденным микробиологически менее чем в половине случаев [7]. При этом часть больных с отрицательными результатами микробиологического исследования, не получавших АМП, впоследствии выздоравливает, а у умерших при проведении аутопсии не удается обнаружить признаков пневмонии. Это позволяет предположить, что данные о частоте НП могут быть преуве-

Таблица 1. Шкала оценки уровня доказательности данных

Уровень доказательности	Определение
I (высокий)	Доказательства получены в адекватно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях
II (средний)	Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (например, исследованиях типа «случай-контроль» и пр.). К этой группе также относятся масштабные серии исследований, в которых проводился систематический анализ, и данные по новым методам терапии, полученные в нерандомизированных исследованиях
III (низкий)	Доказательства получены в отдельных исследованиях или являются мнением экспертов. В некоторых случаях рекомендации по терапии основаны на результатах определения чувствительности при отсутствии клинических данных

личными и включать в себя другие заболевания (инфаркт легкого, ателектаз и пр.).

Среди всех нозокомиальных инфекций НП характеризуется наибольшей летальностью, которая может достигать 30–70% [2]. Впрочем, столь высокие показатели летальности могут вводить в заблуждение, поскольку у большого числа пациентов с НП имеются тяжелые сопутствующие заболевания, и пневмония не является непосредственной причиной смерти. При этом очень сложно бывает определить и так называемую атрибутивную летальность, т. е. непосредственно связанную с НП. Наличие множества сопутствующих факторов у большинства пациентов (предшествующие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, сложные диагностические и лечебные манипуляции) объясняет сложность (или невозможность) определения «вклада» НП в танатогенез в том или ином случае. Тем не менее, согласно имеющимся данным, атрибутивная летальность среди пациентов с НП колеблется от 10 до 50% [8, 9].

#### IV. Определение

*Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и пр.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.*

#### V. Классификация

В настоящее время наибольшей известностью пользуется классификация, в основе которой лежат сроки развития НП, тяжесть течения, наличие или отсутствие факторов риска *полнорезистентных возбудителей (ПРВ)*.

В соответствии с ней выделяют:

- **раннюю НП**, возникающую в течение **первых 5 дней** с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, в большинстве своем чувствительные к традиционно используемым АМП, и имеющую более благоприятный прогноз;

- **позднюю НП**, развивающуюся **не ранее 6 дня** госпитализации, которая характеризуется более высоким риском наличия ПРВ и менее благоприятным прогнозом.

Однако пациенты с ранней НП и наличием сле-

дующих факторов также имеют высокий риск выделения ПРВ:

- АБТ в предшествующие 90 дней (до госпитализации);
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей во внебольничных условиях или в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение  $\geq 2$  дней за предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- проведение инфузионной терапии на дому;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным ПРВ;
- наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.

Такие пациенты должны получать эмпирическую АБТ, как при поздней НП.

#### VI. Основы патогенеза

Патогенез НП является мультифакторным, причем эти факторы нередко взаимодействуют между собой (рис. 1) [10]. Как известно, *нижние отделы дыхательных путей (НОДП)* обладают собственными механизмами противoinфекционной защиты, включая местный иммунитет, мукоцилиарный клиренс, кашель и др. Как и в случаях любой пневмонии, обязательным условием развития НП является преодоление этих защитных механизмов.

Важным для понимания основ патогенеза НП является и знание путей проникновения инфекции в НОДП:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;
- аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка;
- ингаляция микробного аэрозоля;
- гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции;
- непосредственное проникновение возбудителей в дыхательные пути.

Очевидно, что патогенетическое значение упомянутых путей проникновения инфекции в дыхательные пути не равнозначно; основным является аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного бактериями.

**Орофарингеальная колонизация и аспирация секрета ротоглотки.** Колонизация ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых



Рис. 1. Схема патогенеза НП [10]

людей. Напротив, колонизация ротоглотки другими грам(–) микроорганизмами и, прежде всего, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в норме встречается крайне редко. Однако вероятность орофарингеальной/трахеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и (или) увеличения степени тяжести заболевания. При этом вероятность развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей грам(–) микрофлорой возрастает почти в 10 раз по сравнению с пациентами без грам(–) колонизации.

Аспирация орофарингеального секрета может наблюдаться у здоровых лиц, особенно во время сна. Частота аспирации существенно возрастает при:

- нарушении сознания;
- расстройствах глотания;
- снижении рвотного рефлекса;
- замедлении опорожнения желудка;
- угнетении двигательной активности ЖКТ.

**Аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка.** Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого (низкие значения pH). Колонизация желудка может произойти в следующих ситуациях:

- ахлоргидрия/гипохлоргидрия;
- недостаточное питание/голодание;
- энтеральное питание;

- прием лекарственных средств, повышающих pH желудочного содержимого (антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Роль рефлюкса и аспирации нестерильного содержимого желудка в развитии НП существенно ниже, чем аспирация секрета ротоглотки.

## VII. Факторы риска НП

Выделяют несколько факторов риска развития НП (табл. 2) [11].

Общеизвестно, что риск развития НП возрастает после перенесенного оперативного вмешательства. Особенно это актуально для пациентов, перенесших вмешательства на органах грудной клетки и брюшной полости, для которых характерны развитие ателектазов, а также послеоперационные боли, нарушающие мукоцилиарный клиренс.

Бронхоскопия является самостоятельным фактором риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ. Отчасти это может быть связано с тем, что продвигаемый через ротоглотку бронхоскоп вызывает колонизацию НОДП потенциально патогенными бактериями. Бронхоскоп может смещать бактерии, локализующиеся на биопленках, выстилающих слизистую оболочку бронхов. Помимо этого, нередко большие объемы жидкости, вводимые через бронхоскоп, затрудняют клиренс бактерий из НОДП. И хотя связь между бронхоскопией и колонизацией НОДП не является безусловной, тем не менее, предлагается сдержанный

Таблица 2. Факторы риска развития НП [11]

Со стороны пациента
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пожилой и старческий возраст (<math>\geq 60</math> лет);</li> <li>• мужской пол;</li> <li>• курение;</li> <li>• заболевания органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), грипп;</li> <li>• прочие заболевания (например, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная недостаточность, алкоголизм);</li> <li>• недостаточное питание;</li> <li>• кома;</li> <li>• травмы головы, другие нейрохирургические состояния, политравма;</li> <li>• ожоги;</li> <li>• метаболический ацидоз;</li> <li>• любой очаг инфекции в организме, являющийся потенциальным источником гематогенного распространения;</li> <li>• плохая гигиена полости рта</li> </ul>
Связанные с медицинскими манипуляциями
<ul style="list-style-type: none"> <li>• длительная госпитализация;</li> <li>• горизонтальное положение пациента на спине;</li> <li>• интубация трахеи, повторные интубации, трахеостомия;</li> <li>• <i>искусственная вентиляция легких (ИВЛ)</i></li> <li>• медикаментозная терапия (седативные лекарственные средства, миорелаксанты, антациды, <math>H_2</math>-блокаторы, глюкокортикоиды, цитостатики и другая иммуносупрессивная терапия);</li> <li>• длительные и сложные оперативные вмешательства (особенно на органах грудной клетки и брюшной полости);</li> <li>• фибробронхоскопия;</li> <li>• наличие желудочного зонда и питание через него;</li> <li>• энтеральное питание;</li> <li>• использование венозных катетеров;</li> <li>• перекрестное инфицирование</li> </ul>

подход к ее применению у пациентов, находящихся на ИВЛ [12].

Применение отдельных классов лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития НП. Так, седативные препараты увеличивают риск аспирации, снижают кашлевой рефлекс, способствуя тем самым «застою» бронхиального секрета. Наиболее демонстративны эти эффекты у лиц пожилого возраста и у пациентов с дисфагией. Применение антацидов и  $H_2$ -блокаторов, назначаемых с целью профилактики стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений, приводит к повышению рН содержимого желудка, что благоприятствует бактериальной колонизации его слизистой оболочки. Применение сукральфата характеризуется меньшим риском развития ВАП.

**ИВЛ.** Имеются многочисленные доказательства 6–21-кратного возрастания риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ, равно как и связи между частотой НП и длительностью ИВЛ. Нахождение эндотрахеальной трубки в дыхательных путях нарушает многие защитные механизмы:

- затрудняет или полностью исключает отделение образующегося в норме бронхиального секрета посредством мукоцилиарного клиренса и кашля;

- нарушает целостность эпителиальной выстилки трахеи;

- эндотрахеальная трубка представляет собой своеобразную ловушку для секрета, локализуя его выше раздуваемой манжеты, т.е. проксимальнее трахеи. Это может привести к колонизации ротоглотки нозокомиальными бактериями, и контаминированный секрет, просачиваясь между раздутой манжетой и стенкой трахеи, проникает в легкие.

Следует учитывать и возможность контаминации увлажнителя в контуре аппарата ИВЛ, в результате чего пациент ингалирует микробный аэрозоль.

На поверхности интубационной трубки часто образуются **биопленки**. Источниками бактерий являются поверхность кожи самого пациента, руки врача и медицинской сестры, медицинское оборудование и пр. Биопленки усиливают аккумуляцию бактерий и обладают особыми механизмами устойчивости, снижающими эффективность АМП.

Введение эндотрахеальных трубок и желудочных зондов через рот является более предпочтительным по сравнению с введением через нос за счет снижения риска развития нозокомиального синусита и, возможно, НП.



К снижению вероятности аспирации бактерий из ротоглотки приводит ограничение использования седативных и подавляющих кашлевой рефлекс препаратов, а также поддержание давления в манжете эндотрахеальной трубки выше 20 см водного столба.

Развитие ВАП также может быть связано с колонизацией контура аппарата ИВЛ, в связи с чем следует соблюдать осторожность при проведении ИВЛ с целью избежания попадания конденсата в НОДП.

**Аспирация, положение пациента и энтеральное питание.** Горизонтальное положение пациента на спине также может способствовать аспирации, что можно в значительной степени снизить путем его перемещения в полулежачее положение. В рандомизированном исследовании было показано 3-кратное снижение частоты НП в ОРИТ у пациентов, находившихся в полулежачем положении (под углом 45°), по сравнению с горизонтальным положением на спине [13].

Следует отметить прямую взаимосвязь частоты развития инфекций у пациентов в горизонтальном положении на спине с началом энтерального питания. Вероятнее всего, это связано с увеличением риска аспирации содержимого желудка. При раннем начале энтерального питания (например, с первого дня после интубации и начала ИВЛ) у пациентов, находящихся в критическом состоянии, при сравнении с поздним (например, на 5-й день интубации), риск развития ВАП в ОРИТ был значимо выше [14, 15]. Метаанализ показал значимое снижение риска развития НП в ОРИТ при постпило-рическом кормлении (относительный риск 0,76) по сравнению с желудочным [16].

## Выводы

1. Аспирация микроорганизмов из ротоглотки, а также секрета, содержащего микроорганизмы, из области манжеты эндотрахеальной трубки является первичным путем проникновения бактерий в НОДП (**уровень доказательности II**).

2. К редким патогенетическим механизмам развития НП относятся ингаляция микробного аэрозоля, непосредственное попадание возбудителей в НОДП, гематогенное распространение микроорганизмов из инфицированных венозных катетеров, транслокация бактерий из просвета ЖКТ (**уровень доказательности II**).

3. Образование бактериальной биопленки в эндотрахеальной трубке с последующим формированием эмболов в дистальных отделах дыхательных путей может иметь значение в развитии ВАП (**уровень доказательности III**).

4. Желудок и околоносовые синусы представляют собой потенциальные резервуары нозокомиальных патогенов (**уровень доказательности II**).

## VIII. Диагностика НП

Несмотря на известные ограничения, клиническое обследование остается отправной точкой в диагностике НП, и данные других методов исследования (в том числе и инвазивных) интерпретируются с учетом их способности снижать частоту ложноположительных клинических диагнозов НП.

### 1. Клиническая диагностика

Клиническая картина НП характеризуется появлением «свежих» очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, экспекторация гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз. В этой связи к числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

- появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких;
- два из приведенных ниже критериев:
  - лихорадка  $>38,0$  °С;
  - бронхиальная гиперсекреция;
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 40^1$
- два из приведенных ниже признаков:
  - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
  - лейкопения ( $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $>12,0 \times 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ );
  - гнойная мокрота/бронхиальный секрет ( $>25$  полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии с увеличением –  $\times 40$ ).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии диагностики НП оказываются не вполне надежными, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ. Сходную картину могут давать тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, лекарственные реакции, легочные кровотечения, ОРДС и др. Указанные критерии могут оказаться слишком расплывчатыми и для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми или бронхолегочными заболеваниями. В работе, в которой диагностическим стандартом была гистология в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования образцов тка-

<sup>1</sup>  $\text{PaO}_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт.ст.;  $\text{FiO}_2$  – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание  $\text{O}_2$ ).

Таблица 3. Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS) [17]

Показатель	Число баллов
<i>Температура</i>	
≥36,5 °С, но <38,4 °С	0
≥38,5 °С, но <38,9 °С	1
≥39,0 °С или <36,0 °С	2
<i>Число лейкоцитов крови (в мм<sup>3</sup>)</i>	
≥4000 или ≤11000	0
<4000 или >11000	1+1 (при наличии юных форм ≥50%)
<i>Трахеальный секрет</i>	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
<i>Оксигенация (РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, мм рт. ст.)</i>	
>240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении РаО <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <200 или при давлении заклинивания в легочной артерии <18 мм рт. ст. и наличии двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤240 и отсутствие ОРДС	2
<i>Рентгенография органов грудной клетки</i>	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Очаговый инфильтрат	2
<i>Прогрессирование процесса в легких</i>	
Отсутствие рентгенологического прогрессирования	0
Рентгенологическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
<i>Культуральное исследование трахеального аспирата</i>	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
<i>Общая сумма</i>	
<b>Оценка: общая сумма 7 и более баллов подтверждает диагноз пневмонии</b>	

ни легких, полученных при аутопсии, наличие легочного инфильтрата в сочетании с двумя из трех клинических критериев обеспечивало чувствительность метода 69% и специфичность 75% [7].

Для оценки вероятности наличия у пациента НП также может использоваться **шкала клинической оценки инфекции легких** (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) [17], которая представляет собой балльную оценку 7 клинических, лабораторных и рентгенологических параметров (табл. 3). Общая сумма баллов  $\geq 7$  с высокой долей вероятности указывает на то, что определяемая у пациента клиническая симптоматика обусловлена инфекционным процессом в легких, а при показателе  $\leq 6$  – диагноз НП является сомнительным. Шкала CPIS

также может применяться для контроля динамики состояния пациента в процессе лечения и для принятия решения о необходимости изменения или прекращения АБТ (см. ниже).

Всем пациентам должна быть выполнена рентгенография органов грудной клетки в задне-передней и боковой проекциях. Рентгенография дает возможность установить не только сам факт наличия очаговой инфильтрации легочной ткани (с определением ее локализации), но и оценить степень тяжести НП (мультилобарная инфильтрация, быстрое прогрессирование пневмонической инфильтрации, кавитация). Очевидна польза рентгенографии и в выявлении такого осложнения НП, как плеврит.

У всех пациентов должно быть проведено исследование содержания газов артериальной крови или пульсоксиметрия с определением сатурации (SaO<sub>2</sub>).

## 2. Микробиологическая диагностика

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование клинического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

**Микробиологическое исследование крови** является обязательным при обследовании пациента с подозрением на НП. **До начала АБТ** следует произвести взятие 2 образцов венозной крови из 2 разных вен (предпочтительно в специальные, коммерчески доступные флаконы для крови). При этом следует строго соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода.

Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причем нельзя пальпировать ее после дезинфекции кожи. У взрослых пациентов необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных результатов. К сожалению, чувствительность этого метода не превышает 25% [18], а специфичность ограничивается большой вероятностью того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжелобольных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Соответственно микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробиологическую «находку» удастся обнаружить и при исследовании образцов из НОДП.

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП должно проводиться у всех пациентов с НП.

Несмотря на то, что диагностическая ценность исследования **свободно откашливаемой мокроты (СОМ)** (микроскопия окрашенных по Граму мазков, культуральное исследование) у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид материала оказывается основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Мокрота считается удовлетворительной по качеству, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением  $\times 100$  обнаруживается  $>25$  нейтрофилов и  $<10$  эпителиальных клеток в поле зрения.

Значение культурального исследования мокроты также состоит и в выявлении резистентных

штаммов вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

**Трахеальный аспират (ТА)** также обладает недостатками, аналогичными СОМ. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводит к снижению неадекватного выбора эмпирической АБТ [19].

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является **эндотрахеальная аспирация (ЭТА)**. Подобно исследованию СОМ у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью: при чувствительности, достигающей 38–82%, специфичность метода не превышает 72–85% [20]. В этой связи основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas* spp. в материале, полученном при ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной оценке диагностически значимыми являются титры микробных тел  $\geq 10^6$  КОЕ/мл.

Роль **инвазивных диагностических методов** при обследовании пациентов с подозрением на НП остается противоречивой.

При исследовании образца, полученного при проведении **бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)**, можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол ( $10^6$ ). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел  $>10^4$  КОЕ/мл составляют 63–100% и 66–96% соответственно [21].

Определенной популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью **«защищенной» щетки (ЗЩ)**, которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании

Таблица 4. Краткая характеристика методов получения материала для микробиологического исследования при НП

Качественные методы	Комментарии	Количественные методы	Комментарии
Культуральное исследование крови	Проводится у всех пациентов с подозрением на НП	ЭТА	Диагностически значимый титр микробных тел $>10^6$ КОЕ/мл
СОМ	Обязательная оценка качества мокроты	БАЛ	Диагностически значимый титр микробных тел $>10^4$ КОЕ/мл
ТА	Достоверность повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	ЗЩ	Диагностически значимый титр микробных тел $>10^3$ КОЕ/мл
Диагностический торакоцентез	Проводится при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме $>10$ мм		

«защищенного» катетера-щеточки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетка проворачивается в нем несколько раз; после взятия материала щетка втягивается во внутреннюю канюлю, та – в наружную, после чего катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70% раствором этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды, и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр  $\geq 10^3$  КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86% и 71–100% соответственно [21]. Следует отметить недоступность этого метода в Российской Федерации в настоящее время.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (СОМ, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должны определяться исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. «Конечной точкой», определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В этой связи важно подчеркнуть, что в настоящее время только в одном рандомизированном исследовании получены доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ), по сравнению с неинвазивной тактикой [19].

Недавно проведенный метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 628 пациентов, в которых оценивалась ценность инвазивных методов диагностики ВАП, пока-

зал, что их использование не влияет на летальность, однако приводит к снижению частоты назначения АМП [22].

**Диагностический торакоцентез** показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм, прежде всего, для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического плеврита. Исследование плевральной жидкости должно включать определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчет форменных элементов крови, микроскопию мазков, окрашенных по Граму, кислотоустойчивость бактерий, культуральное исследование.

**Серологические исследования** имеют ограниченную диагностическую ценность и, как правило, при обследовании пациентов с подозрением на НП не используются. Эти тесты, имеющие эпидемиологическое значение, в части случаев могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например, легионеллезной инфекции.

## Выводы

1. Адекватная микроскопия окрашенного по Граму мазка СОМ или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ и увеличения диагностической ценности шкалы СРIS (**уровень доказательности II и III**).

2. Наличие «свежего» или прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с 2 из 3 клинических признаков (температура тела  $>38$  °С, лейкоцитоз/лейкопения, гнойное отделяемое из дыхательных путей) являются наиболее точными клиническими критериями для начала эмпирической АБТ (**уровень доказательности II**).

3. Повторный анализ необходимости проведе-

Таблица 5. Этиология НП [2]

Основные возбудители НП	Частота встречаемости (вид НП)	Частота встречаемости при ВАП	Частота встречаемости ПРВ
<b>Грам(-) бактерии</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>Enterobacteriaceae:</i>			
<i>Escherichia coli</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , БЛРС(-)*	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , БЛРС(+)*	Часто (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>Enterobacter</i> spp.	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Serratia marcescens</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Acinetobacter</i> spp.	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>Burkholderia cepacia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>Haemophilus influenzae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Нет
<i>Legionella pneumophila</i>	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Нет
<b>Грам(+) микроорганизмы</b>			
Метициллиночувствительные			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Нет
Метициллинорезистентные			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Варьирует
<b>Анаэробы</b>			
	Редко (ранняя)	Редко	Нет
<b>Грибы</b>			
<i>Candida</i> spp.	Редко (поздняя)	Редко	Редко
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Редко (поздняя)	Редко	Нет
<b>Вирусы</b>			
Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

Примечание. \* БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ния АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатов количественного исследования материала из НОДП на 3-й день терапии (или раньше, по решению лечащего врача) (**уровень доказательности II**).

4. Общая сумма баллов по модифицированной шкале CPIS  $\leq$  является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительной валидации для пациентов с ВАП (**уровень доказательности I**).

5. Количественное культуральное исследование следует проводить при исследовании образцов, полученных ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причем каждый из этих методов имеет определенный диагностический порог, преимущества и недостатки (**уровень доказательности II**). Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости и локальной экспертизы.

## IX. Этиология

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5) и иметь полимикробный характер [3]. НП и ВАП наиболее часто вызываются аэробными грам(-) микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Однако в последнее время отмечается увеличение частоты НП, вызываемых грам(+) микроорганизмами, включая *метициллинорезистентные S. aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 6). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *S. maltophilia* и *B. cepacia*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз свидетельствует о необходимости проведения локального эпидемиологического

Таблица 6. Факторы риска этиологической роли некоторых возбудителей НП [2]

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Предшествующая АБТ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , БЛРС(+) <i>Acinetobacter</i> spp.
Аспирация	Анаэробы

надзора за этиологией и антимикробной резистентностью.

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако она редко встречается у пациентов с ВАП.

НП, вызванная несколькими возбудителями, чаще возникает у взрослых пациентов с ОРДС.

Роль *L. pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состояниями и, в частности, после трансплантации органов.

Частота НП, вызванных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, является очень низкой. НП, вызванные грибами, в том числе *C. albicans*, у пациентов без иммунодефицитов практически не встречаются.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или ТА скорее свидетельствует о колонизации материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp., грибы.

## Выводы

1. Большинство НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (**уровень доказательности I**).

2. Большинство НП вызывается аэробными грам(-) бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грам(+) кокками (*S. aureus*) (**уровень доказательности II**).

3. Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (**уровень доказательности II**).

4. *S. viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp. не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (**уровень доказательности III**).

5. Распространенность полирезистентных возбудителей варьирует в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что подчеркивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (**уровень доказательности II**).

6. Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и при поздней НП (**уровень доказательности II**).

## X. Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения.

Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

Вследствие значительных вариаций в профилях резистентности не только в регионе, но и в пределах города, использование данных многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП нецелесообразно.

Наиболее обоснованным представляется знание профилей резистентности основных возбудителей НП к определенным АМП в локальных условиях.

***P. aeruginosa***. Может быть резистентна ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем у 30–50% пациентов она развивается при проведении монотерапии.

Вследствие этого, для проведения адекватной АБТ НП, вызванной *P. aeruginosa*, следует знать резистентность к следующим АМП:

- пенициллинам с антисинегнойной активностью (например, пиперациллин);
- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму), причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП;
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (имипенему, меропенему), причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП;
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);

- аминогликозидам (гентамицину, амикацину), причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП.

**Acinetobacter spp.** *Acinetobacter* spp. обладает природной резистентностью ко многим АМП. Традиционно надежной активностью в отношении *Acinetobacter* spp. обладают карбапенемы (имипенем, меропенем), сульбактам-содержащие препараты (цефоперазон/сульбактам, ампициллин/сульбактам) и полимиксин В.

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter* spp., следует знать о возможной резистентности к:

- цефалоспорином III–IV поколения (цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму или цефепиму);
- сульбактам-содержащим  $\beta$ -лактамам (цефоперазону/сульбактаму или ампициллину/сульбактаму);
- карбапенемам (имипенему или меропенему);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину или амикацину).

**Enterobacteriaceae.** Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, наиболее значимо для адекватного выбора АМП. Несмотря на то что практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, наиболее часто она встречается у *E. coli* и *K. pneumoniae*, которые являются одними из основных возбудителей НП.

Кроме того, следует знать о возможности резистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к следующим АМП:

- ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксциллину/клавуланату и др.);
- цефалоспорином III–IV поколения (например, цефтазидиму);
- карбапенемам (например, имипенему);
- фторхинолонам (например, цiproфлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину и амикацину).

Особое внимание среди *Enterobacteriaceae* следует уделять микроорганизмам, продуцирующим хромосомные бета-лактамазы (*Enterobacter* spp., *Morganella* spp.). Особенностью этой подгруппы является более высокая чувствительность к цефалоспорином IV поколения (цефепиму).

**S. aureus.** Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, сопровождающаяся также устойчивостью ко всем  $\beta$ -лактамам. В отношении подобных штаммов практически гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причем до сих пор в Рос-

сии нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов *S. aureus*.

Среди других препаратов важно знать чувствительность *S. aureus* к:

- фторхинолонам (например, левофлоксацину);
- антифолатам (ко-тримоксазолу).

Следует отметить, что методика определения чувствительности является очень важной для получения достоверных результатов. В 2004 г. в России были опубликованы «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», в которых детально описаны необходимые материалы и реагенты, а также контроль качества при определении чувствительности [23].

## **XI. Общие подходы к ведению пациентов с НП**

Все мероприятия, необходимые при ведении пациента с НП, можно подразделить на три группы:

1) диагностические исследования, направленные на:

- уточнение нозологического диагноза (исключение синдромосходных заболеваний);
- идентификацию возбудителя;
- оценку тяжести заболевания;

2) неотложное начало адекватной АБТ (после взятия материала для микробиологического исследования);

3) дополнительные мероприятия:

- профилактика эндогенного и экзогенного инфицирования;
- симптоматическая и патогенетическая терапия;
- профилактика (коррекция) полиорганной недостаточности и / или септического шока.

Во всех случаях подозрения на НП проводится тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска НП и наличия резистентных возбудителей.

На основании данных анамнеза, физического обследования и других методов исследования можно оценить тяжесть течения заболевания для определения места лечения пациента (ОРИТ или соматическое отделение) и тактики эмпирической АБТ.

**Критериями тяжелого течения НП** являются:

- потребность в ИВЛ;
- многодолевое поражение или деструкция легочной ткани или быстрая отрицательная динамика на рентгенограмме;
- признаки тяжелого сепсиса или шока;
- показатели артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. – для систолического АД и < 60 мм рт. ст. – для диастолического АД;

## ШКАЛА ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ/АРАСНЕ II

Ф.И.О. пациента: \_\_\_\_\_

Возраст (полных лет): \_\_\_\_\_

Таблица 7. Шкала клинической оценки тяжести состояния пациента АРАСНЕ II [24, 25]

Параметр	Верхняя граница отклонений					Нижняя граница отклонений				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
1 Ректальная температура, °С	≥41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9	
2 Среднее АД, мм рт. ст. (диаст. АД × 2 + систол. АД)/3	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49	
3 Частота сердечных сокращений	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39	
4 Частота дыхательных движений (ИВЛ или спонтанное)	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5	
5 Оксигенация: А – aDO <sub>2</sub> или PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст. а) *FiO <sub>2</sub> ≥ 0,5 регистрировать А – aDO <sub>2</sub> ** А – aDO <sub>2</sub> = (FiO <sub>2</sub> × 713) – PaCO <sub>2</sub> – PaO <sub>2</sub> б) FiO <sub>2</sub> < 0,5 регистрировать только PaO <sub>2</sub>	≥500	350–499	200–349		<200					
Только при отсутствии возможности определения газов в артериальной крови определять содержание HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> в венозной крови, ммоль/л	≥52	41–51,9		32–40,9	22–31,9			18–21,9	<15	
6 рН артериальной крови	≥7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49			7,25–7,32	<7,15	
7 Na, ммоль/л	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149			120–129	≤110	
8 К, ммоль/л	≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4		2,5–2,9	≤2,5	
9 Креатинин сыворотки, мкмоль/л Оценка удваивается при острой почечной недостаточности	≥309	177–308	133–176		53–132		<53			
10 Гематокрит, %	≥60		50–59,9	46–49,9	30–45,9			20–29,9	<20	
11 Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9			1–2,9	<1	
12 Оценка комы по шкале Глазго Оценка = 15 – сумма баллов А = общая оценка физиологического состояния (сумма вышеперечисленных 12 пунктов)										
<b>ОБЩАЯ ОЦЕНКА</b> А = _____ баллов В = _____ баллов С = _____ баллов										
<b>А+В+С</b> = _____ баллов (если пациент на ИВЛ, поставьте V рядом с оценкой)										
	*FiO <sub>2</sub> – содержание O <sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание O <sub>2</sub> ) ** А – aDO <sub>2</sub> – артерио-альвеолярная разница									



**ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ И ПОДСЧЕТА РЕЗУЛЬТАТА ПО ШКАЛЕ АРАСНЕ II**

1. Заполняется на каждого пациента при поступлении в ОРИТ
2. Оценка по шкале АРАСНЕ II подсчитывается путем сложения А + В + С
3. Обведите нужную Вам цифру при заполнении разделов шкалы

**А** – оценка физиологического состояния пациентов – сумма 12 пунктов физиологической оценки, включая оценку неврологического статуса (15 минус результат по шкале Глазго)

**В** – оценка возраста

**С** – оценка сопутствующих заболеваний

**А** – шкала Глазго для оценки комы

I. Глаза открываются	Спонтанно	+4
	На обращение	+3
	На боль	+2
	Не реагируют на раздражители	+1
II. Двигательная активность	Выполняет команды	+6
	Реагирует и локализует боль	+5
	Сгибательные рефлексy	+4
	Декортикационная ригидность	+3
	Децеребрационная ригидность	+2
	Нет ответа	+1
III. Словесный ответ (самостоятельное дыхание)	Ориентируется и может отвечать на вопросы	+5
	Дезориентирован, но может отвечать на вопросы	+4
	Отдельные слова	+3
	Нечленораздельные звуки	+2
	Не реагирует	+1
Если пациент находится на ИВЛ, то отметьте знак V в пункте III и рядом с заключительной оценкой по шкале АРАСНЕ		V
Сумма баллов по шкале Глазго		
15 – сумма баллов по шкале Глазго		

**В** – оценка возраста

Возраст	Оценка
< 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥75	6

**С** – оценка сопутствующих заболеваний

Если у пациента имеется сопутствующее заболевание с тяжелым нарушением функции или иммунодефицитное состояние, поставьте следующую оценку:

- а) для неоперированных пациентов или оперированных по экстренным показаниям: 5
- б) для оперированных в плановом порядке: 2

**Под сопутствующим заболеванием следует понимать:**

У пациента должны быть признаки органной (хотя бы одной из перечисленных ниже систем) или иммунологической недостаточности до поступления в стационар и подтверждаться следующими критериями:

- 1 **Печень.** Например: объективные признаки цирроза и симптомы портальной гипертензии; кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; печеночная недостаточность, энцефалопатия/кома в анамнезе.
- 2 **Сердечно-сосудистая система.** Сердечная недостаточность IV класса по классификации NYHA: дискомфорт при любой физической нагрузке и наличие признаков сердечной недостаточности в покое.
- 3 **Дыхательная система.** Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания, приведшие к тяжелым ограничениям, например, пациент не может подниматься по лестнице или выполнять домашнюю работу; хроническая гипоксия, гиперкапния, полицитемия, легочная гипертензия (>40 мм.рт.ст), необходимость в ИВЛ.
- 4 **Почки.** Пациенты, которым постоянно проводится диализ.
- 5 **Иммунная система.** Пациенты, получающие лечение, которое снижает резистентность организма к инфекции, например: иммуносупрессия вследствие химиотерапии, лучевой терапии, длительного курса стероидов или недавнего приема высоких доз стероидов; наличие заболеваний, снижающих резистентность организма к инфекциям (лейкоз, лимфома, ВИЧ-инфекция).

- признаки острой почечной недостаточности (диурез менее 20 мл/ч и/или креатинин крови >177 мкмоль/л и/или потребность в гемодиализе);
- потребность в вазопрессорах более 4 ч;
- ОРДС;
- выраженная гипоксемия  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст.,  $SaO_2 < 90\%$  или  $PaO_2/FiO_2 \leq 240$ );
- нарушение сознания.

Для оценки тяжести пневмонии и прогноза возможно также использование шкалы CPIS (см. выше) или APACHE II (табл. 7).

Если НП расценена как тяжелая, лечение пациентов целесообразно проводить в ОРИТ. При уточнении нозологического диагноза НП следует **НЕМЕДЛЕННО** начать эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается достоверным ухудшением прогноза и повышением летальности [26–29]. До первого введения АМП необходимо взять материал для микробиологического исследования.

Диагностические мероприятия в процессе лечения НП будут определяться исходной степенью тяжести, динамикой состояния пациента в процессе лечения, наличием сопутствующей патологии.

Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, формула, тромбоциты) выполняется регулярно с интервалом 2–4 дня; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, АСТ, АЛТ, альбумин и др.) при тяжелом течении НП – с интервалом 2–3 дня или по мере необходимости, при нетяжелом течении – через 5–7 дней в случае изменений в первом из анализов. Важным показателем для оценки динамики НП является исследование газов артериальной крови или пульсоксиметрия, которые при тяжелой НП следует проводить ежедневно.

Повторное проведение микробиологического исследования мокроты у пациентов вне ОРИТ нецелесообразно. В случае неэффективности АБТ показано выполнение ЭТА или БАЛ.

Проведение повторной рентгенографии органов грудной клетки показано в случае ухудшения состояния или неэффективности АБТ по решению лечащего врача. В том случае, если лечение оказалось эффективным, контрольное рентгенологическое исследование проводится через 2–3 недели. Специальные методы исследования (томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование) используются для исключения кавитации и плеврального выпота.

В связи с отсутствием аргументированных доказательств, полученных в контролируемых исследованиях, нет необходимости использования в терапии НП иммуномодуляторов (Т-активин, тималин, тимоген, ронколейкин, вобэнзим), ингибиторов

протеаз, синтетических эндорфинов (даларгин), актовегина, цитохрома С, иммуноглобулинов для подкожного и внутримышечного введения.

## **XII. Антибактериальная терапия НП**

Исследования, выполненные в последние годы, позволили определить два важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП [30]:

- 1) обеспечение адекватной АБТ;
- 2) сокращение нерационального и избыточного применения АМП у данной категории пациентов.

Для выполнения первого из указанных правил необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической АБТ, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных о профиле их резистентности к АМП.

На сегодняшний день является несомненным, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является **незамедлительное назначение эффективной эмпирической АБТ**. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима АБТ, изменения его в процессе лечения уже не могут благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с НП [24–27].

Для реализации второго правила АБТ в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как: улучшение качества диагностики НП и отказ от проведения АБТ при сомнительном диагнозе НП; административные ограничения на назначения антибиотиков, что позволяет уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов; тактика деэскалации терапии (смена режима АБТ широкого спектра на более узкий); сокращение общей длительности курса АБТ на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования [28].

### **Краткая характеристика антибиотиков для лечения НП**

**Пенициллины.** Из пенициллинов в настоящее время нет препаратов, обладающих достаточной активностью против основных возбудителей НП. Антистафилококковые пенициллины (например, оксациллин) обладают клинически значимой активностью только в отношении *Staphylococcus* spp., однако во многих ОРИТ отмечается высокая частота выделения MRSA, резистентных ко всем  $\beta$ -лактам

мам и ко многим другим классам АМП (так называемые полирезистентные стафилококки).

**Ингибиторозащищенные пенициллины.** Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам. Эти препараты активны как против пневмококков, так и пенициллинорезистентных *S. aureus*. Кроме этого, они активны и против анаэробов, что следует учитывать в тех случаях, когда нельзя исключить аспирационный синдром.

Несомненным достоинством ампициллина/сульбактама является активность против *Acinetobacter* spp., что обусловлено антимикробной активностью сульбактама в отношении данного микроорганизма.

Тикарциллин/клавуланат активен в отношении *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* и некоторых штаммов *B. cepacia*.

Пиперациллин/тазобактам, кроме высокой активности против *P. aeruginosa*, является самым активным препаратом этой группы в отношении *Enterobacter* spp.

**Микробиологические ограничения:** все ингибиторозащищенные пенициллины не действуют на MRSA, *Legionella* spp. Они обладают активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих грам(-) бактерий, однако нет достоверных данных об их клинической эффективности.

**Цефалоспорины.** Из цефалоспоринов при лечении НП используются только препараты III-IV поколений. Эти антибиотики с практической точки зрения целесообразно разделить на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия антисинегной активности. Цефотаксим и цефтриаксон такой активностью не обладают, в отличие от цефтазидима, цефоперазона и цефепима. По антисинегной активности последние можно расположить следующим образом: цефоперазон < цефтазидим = цефепим. К достоинствам последнего следует отнести его более высокую активность в отношении *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. и *Serratia* spp., по сравнению с цефалоспоридами III поколения, что следует принимать во внимание в стационарах с преобладанием этих возбудителей.

Микробиологические ограничения: не действуют на MRSA, на БЛРС-продуцирующие грам(-) бактерии. Наибольшей активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов обладает цефепим, однако клиническое значение этого феномена остается неясным. Кроме того, цефалоспорины неактивны против *Legionella* spp.

**Ингибиторозащищенные цефалоспорины.** Данная группа представлена только одним препаратом – цефоперазоном/сульбактамом, который

имеет более широкий спектр активности, чем цефоперазон и другие цефалоспорины. *In vitro* он действует на многие БЛРС-продуцирующие микроорганизмы, анаэробы, *Acinetobacter* spp. (за счет сульбактама).

**Карбапенемы.** В России из препаратов данной группы при лечении НП используются имипенем и меропенем. С практической точки зрения важнейшее значение имеет активность этих препаратов в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме того, они активны в отношении *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* и анаэробов. Их нельзя применять совместно с другими  $\beta$ -лактамами, но можно комбинировать с фторхинолонами, амикацином, линезолидом.

Новым препаратом этой группы является эртапенем, преимуществом которого является возможность однократного применения. Следует помнить, что он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Микробиологические ограничения: не действуют на MRSA и *Legionella* spp.

**Другие  $\beta$ -лактамы.** Из других  $\beta$ -лактамов может применяться азтреонам, обладающий активностью только против грам(-) бактерий, включая *P. aeruginosa*. Следует помнить, что он, как пенициллины и цефалоспорины, разрушается БЛРС.

**Аминогликозиды.** Из аминогликозидов наиболее важным препаратом является амикацин. Это связано с тем, что в России грам(-) бактерии в большинстве случаев обладают перекрестной резистентностью к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину, за исключением амикацина.

В последнее время значение аминогликозидов существенно снизилось не только из-за роста резистентности к ним основных возбудителей, но также в результате появления данных, свидетельствующих о том, что применение препаратов этой группы не приводит к повышению эффективности терапии [31, 32]. Кроме того, аминогликозиды достаточно сложно дозировать (доза рассчитывается в мг/кг, с учетом массы тела, функции почек и пр.), требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга, который недоступен большинству лабораторий. Следует помнить, что всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить однократно внутривенно капельно, что снижает риск проявления ото- и нефротоксичности.

**Фторхинолоны.** Среди препаратов этой группы наиболее широкое распространение получили цiproфлоксацин и левофлоксацин, которые обладают хорошей активностью против грам(-) аэробных бактерий, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. (за исключением MRSA), *Legionella* spp., причем лево-

флуксацин более активен, чем ципрофлоксацин, в отношении *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Chlamydothrix* spp. и *Mycoplasma* spp. Самым активным в отношении *S. pneumoniae* и *Staphylococcus* spp. среди фторхинолонов является моксифлоксацин, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

**Макролиды.** Значение этих препаратов при лечении НП невелико: они могут использоваться только при доказанной «атипичной» (легионеллезной) этиологии заболевания в качестве одного из компонентов комбинированной терапии. Однако и эта сфера их применения сокращается в результате использования в клинической практике фторхинолонов, спектр активности которых включает как типичных, так и «атипичных» возбудителей.

**Ванкомицин.** Ванкомицин обладает доказанной активностью в отношении MRSA. Единичные ванкомицинорезистентные *S. aureus* описаны в США, однако в России выделение подобных штаммов *S. aureus* неизвестно.

**Оксазолидиноны.** Из препаратов нового класса оксазолидинонов в клинической практике в настоящее время используется линезолид, основное клиническое значение которого заключается в активности в отношении полирезистентных грам(+) микроорганизмов, включая MRSA и ванкомицинорезистентные *Enterococcus* spp. (VRE). Преимуществом этого препарата является наличие парентеральной и пероральной лекарственных форм, причем биодоступность последней составляет около 100%.

**Препараты других групп.** Основное значение ко-тримоксазола заключается в его активности в отношении *S. maltophilia*, обладающей природной полирезистентностью, включая карбапенемы. Кроме этого, данный препарат иногда обладает активностью в отношении MRSA, но его назначение в случае инфекции, вызванной этим возбудителем, возможно только после подтверждения чувствительности *in vitro*.

Значение полимиксина В определяется его уникальной активностью в отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Однако проблемой его применения являются ото- и нефротоксичность, а также отсутствие доказательных данных по клинической эффективности при НП. В настоящее время также идут работы по оптимизации режима дозирования и разработке критериев чувствительности к полимиксину В.

### Комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинирован-

ной терапии при НП. С одной стороны, появление препаратов ультраширокого спектра действия (например, карбапенемов), обладающих активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации АМП [29, 30], свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, уменьшение риска развития резистентности, например, у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. при проведении комбинированной АБТ, теоретическая возможность синергизма между некоторыми АМП (например, цефалоспорины и аминогликозидами), указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Наиболее обоснованным представляется следующий подход к назначению АБТ в зависимости от сроков развития НП. При ранней НП, развившейся у пациентов без факторов риска, рекомендуется проведение монотерапии. При поздней НП или НП, развившейся у пациентов с факторами риска (находящихся в домах престарелых, отделениях гемодиализа), использование комбинации АМП является более оправданным, по крайней мере, до идентификации возбудителя и определения его чувствительности. При этом, например, при использовании аминогликозидов, их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения.

Предлагаемые схемы эмпирической АБТ представлены в табл. 8 и 9.

### Пути введения

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. Некоторые АМП хорошо проникают в легочную ткань, достигая высоких концентраций (например, фторхинолоны и линезолид), другие (например, ванкомицин) – плохо. Следует также помнить, что эффективность некоторых АМП (например,  $\beta$ -лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя, что требует частого введения или назначения их в виде постоянной инфузии. Эффективность других АМП (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, при однократном введении правильно рассчитанной суточной дозы аминогликозидов (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается

Таблица 8. Эмпирическая АБТ ранней ( $\leq 5$  дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска наличия ПРВ [2]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• <i>S. aureus</i></li> <li>• Энтеробактерии               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>E. coli</i></li> <li>– <i>K. pneumoniae</i></li> <li>– <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>– <i>Proteus</i> spp.</li> <li>– <i>S. marcescens</i></li> </ul> </li> </ul>	Цефалоспорин без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) <b>ИЛИ</b> $\beta$ -лактам без антисинегнойной активности (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) <b>ИЛИ</b> левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин <b>ИЛИ</b> карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)

Таблица 9. Эмпирическая АБТ поздней (&gt;5 дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска наличия ПРВ [2]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. aeruginosa</i></li> <li>• <i>K. pneumoniae</i>, БЛРС(+)*</li> <li>• <i>Acinetobacter</i> spp. *</li> <li>• <i>L. pneumophila</i> **</li> </ul>	Цефалоспорин с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) <b>ИЛИ</b> карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем) <b>ИЛИ</b> $\beta$ -лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) <b>ПЛЮС</b> фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левофлоксацин) <b>ИЛИ</b> амикацин <b>ПЛЮС</b> линезолид или ванкомицин
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	

**Примечание.** \* При наличии БЛРС-продуцирующего штамма (например, *K. pneumoniae*) или подозрении на *Acinetobacter* spp. оптимальным выбором является карбапенем. Также может быть назначен цефоперазон/сульбактам. \*\* При подозрении на *L. pneumophila* в качестве одного из компонентов терапии предпочтение следует отдавать фторхинолону (а не аминогликозиду).

не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в табл. 10.

В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии и без нарушения функции ЖКТ возможно пероральное назначение препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), т. е. проведение «ступенчатой» терапии.

Перспективным подходом также является назначение  $\beta$ -лактамов методом постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина В. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации в легочной ткани и очень низкие в крови) и отдельные сообщения об активности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина В), требуется получение более достоверных доказательств возможности широкого клинического применения данного пути введения.

### Длительность терапии

Традиционно рекомендуемая длительность терапии НП составляла 14–21 день. В то же время было показано, что при ВАП значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых

Таблица 10. Дозы внутривенных АМП для эмпирической терапии НП (включая позднюю ВАП или при наличии факторов риска ПРВ) у взрослых с нормальной функцией почек и печени

АМП	Схема введения
Цефалоспорины без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	1–2 г 3 раза в сутки
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в сутки
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сутки
Карбапенемы	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Меропенем	1 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищенные $\beta$ -лактамы	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки
Другие $\beta$ -лактамы	
Азтреонам	1–2 г 3–4 раза в сутки
Аминогликозиды	
Гентамицин	5 мг/кг в сутки*
Амикацин	15–20 мг/кг в сутки*
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500–750 мг 1 раз в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Ванкомицин	15 мг/кг 2 раза в сутки **
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки

**Примечание.** \* Минимальные (перед введением следующей дозы) концентрации в крови гентамицина и амикацина должны быть соответственно, <1 мкг/мл и <4–5 мкг/мл, \*\* ванкомицина – 15–20 мкг/мл

6 дней терапии, а увеличение ее длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* [33].

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с ВАП по шкале CPIS в динамике, при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5 дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии [34, 35].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцен-

трового рандомизированного контролируемого исследования, показывающими, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с ВАП приводило к одинаковой эффективности лечения [36].

В одном из недавно завершенных рандомизированных контролируемых исследований за счет внедрения тактики быстрой (через 48 ч) отмены антибиотиков у пациентов с ВАП при разрешении клинических симптомов инфекционного поражения легких удалось сократить длительность лечения до 5,8 дней при пневмонии, вызванной грам(–) бактериями, даже несмотря на выделение резистентных штаммов этих микроорганизмов [37].

Таблица 11. Выбор АМП для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативная терапия
<i>E. coli</i> , БЛРС(-)	ЦС III–IV поколения или ИЗП или ФХ	Карбапенемы
<i>E. coli</i> , БЛРС(+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон/сульбактам ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> , БЛРС(-)	ЦС III–IV поколения или ИЗП или ФХ	Карбапенемы ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> , БЛРС(+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон/сульбактам ± АГ
<i>Enterobacter</i> spp. <i>Morganella</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	Цефепим	Карбапенемы ± АГ ФХ ± АГ
<i>P. aeruginosa</i>	Цефепим или цефтазидим или цефоперазон ± АГ или ципрофлоксацин или левофлоксацин	Ципрофлоксацин или левофлоксацин или карбапенемы ± АГ
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам или карбапенемы ± АГ	Цефепим или цефтазидим или ФХ ± АГ
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин или цефазолин или амоксициллин/клавуланат	ФХ или клиндамицин
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин или ко-тримоксазол + рифампицин или ФХ
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим или цефтриаксон или цефепим	Левофлоксацин или моксифлоксацин или амоксициллин/клавуланат
<i>Legionella</i> spp.	Ципрофлоксацин или левофлоксацин или моксифлоксацин	Эритромицин + рифампицин

**Примечание.** АГ – аминогликозиды; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ФХ – фторхинолоны; ЦС – цефалоспорины.

### Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности базируется на динамике таких показателей, как лихорадка, количество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, данные оценки состояния других органов и систем. Клиническое улучшение обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода в большинстве случаев менять не следует. Исключения составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения АБТ.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжелой НП, так как при этом часто отмечается первоначальное рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме этого, у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения.

Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются: поражение новых долей легкого, увеличение размера инфильтрата более чем на 50% в течение ближайших 48 ч, появление очагов деструкции, наличие большого плеврального выпота.

Существенную помощь в клинической оценке динамики состояния пациента с НП может оказать использование шкалы CPIS [17].

### Коррекция антибиотикотерапии

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической АБТ.

Препараты и их комбинации, рекомендуемые для направленной терапии НП, вызванной наиболее частыми возбудителями, представлены в табл. 11.

Однако, микробиологические критерии, указывающие на необходимость изменения терапии, четко не определены. Следует помнить, что проводимая терапия должна меняться только в том случае, если не отмечается клинического улучшения состояния пациента.

## Деэскалация терапии

АБТ может быть изменена на антибиотики более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или в том случае, если выделенный возбудитель чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, при эмпирическом назначении карбапенема выделена *E. coli*, чувствительная к амоксициллину/клавуланату).

Подобная тактика, получившая название деэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в том числе НП [38]. Основным затруднением в данном случае является скорость получения результатов бактериологического исследования и оценка этиологической роли микроорганизмов, выделенных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират и пр.).

Деэскалация терапии на основании результатов количественного микробиологического исследования эндотрахеального аспирата или материала, полученного при бронхоскопии (БАЛ или с использованием ЗЩ), оказалась возможной в 31,4% случаев, причем способ получения материала не оказывал влияния на возможность смены АБТ [39].

Деэскалация терапии во многом определяется таксономической структурой возбудителей НП и их резистентностью. Так, деэскалацию удалось провести только в 2,7% случаях при выделении из респираторных образцов грам(–) неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) и в 49,3% – при обнаружении других возбудителей [39].

Другим вариантом деэскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия ПРВ и с ВАП стартовой комбинированной терапии, включающей три АМП, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем, на основании предварительных микробиологических данных проводится отмена отдельных препаратов. Так, при введении подобной тактики у пациентов с ВАП удалось в течение первых 48 ч терапии провести отмену одного препарата – у 36,5% и двух – у 61,5% пациентов. При этом такая высокая частота деэскалации АБТ была достигнута, несмотря на то, что в 25% случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4% – MRSA, и не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим контролем). В данном исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дней (в контрольной группе – 14,8 дней) [40].

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения АБТ при лечении пациентов с ВАП, привел к менее оптимистичным результатам [41]. Оказалось, что в целом деэскалация терапии проводилась нечасто – менее чем в 20% случаев. Эскалация (т. е. «усиление» терапии, расширение ее спектра) была отмечена почти с такой же частотой – в 15% случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто ВАП была вызвана *P. aeruginosa*, что было также основной причиной эскалации режима терапии. Следует отметить, что в группе пациентов, которым потребовалась эскалация режима терапии, летальность составила почти 50%, в сравнении с 16% среди пациентов, у которых была проведена деэскалация ( $p=0,001$ ) [41]. Это является еще одним косвенным подтверждением необходимости начинать эмпирическую терапию ВАП с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения деэскалационной терапии в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к АМП в микробиологических лабораториях. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Учитывая объективные трудности дифференциальной диагностики при обнаружении инфильтративных изменений в легких, особенно у пациентов ОРИТ, а также бесспорную важность раннего назначения адекватной АБТ в случае НП, в рандомизированном клиническом исследовании был предложен рациональный практический подход к назначению АМП у данного контингента пациентов. Путем исходной оценки состояния пациентов по шкале CPIS (3 баллов) была выделена группа пациентов с низкой вероятностью ВАП. Результаты лечения оказались одинаковыми при назначении антибиотиков коротким курсом (в течение 3 дней) и при проведении «классического» курса терапии антибиотиками в течение 10–21 дней, причем, в первой группе частота суперинфекций ПРВ была достоверно ниже [33]. Подобный подход позволяет существенно сократить затраты на АМП и уменьшить риск возникновения резистентности.

Таким образом, клиническая оценка состояния пациента в динамике является основным критерием для решения вопроса о необходимости/возможности изменения или прекращения АБТ (рис. 2) [3].



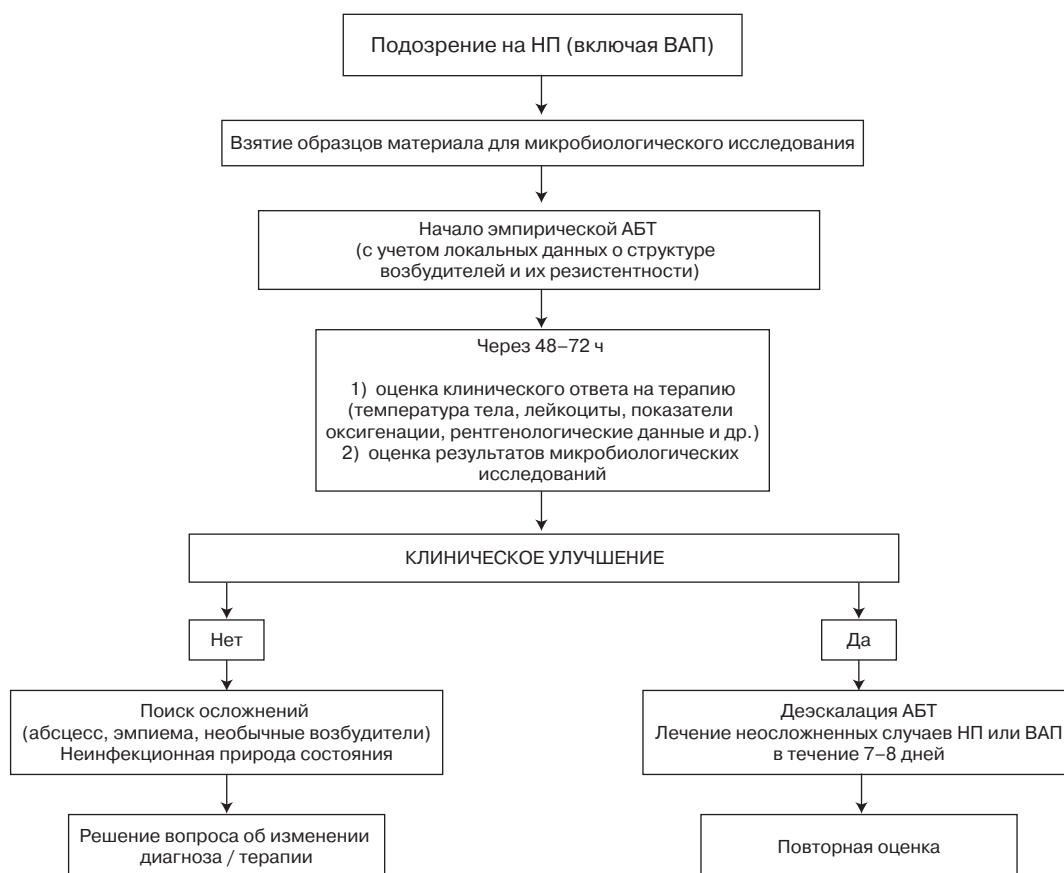


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая ВАП) [3]

### Исходы НП

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения может отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

Исход лечения НП с микробиологическими позициями оценивается по результатам микробиологического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей.

Используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция (появление нового возбудителя), рецидив (элиминация с последующим появлением первоначального возбудителя) или персистенция.

### Выводы

1. При подозрении на НП следует **немедленно начать адекватную эмпирическую АБТ**, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (*уровень доказательности I и II*).

2. Для обеспечения максимальной эффективнос-

ти эмпирической терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование АМП в адекватных дозах (*степень доказательности I и II*).

3. Для эмпирической терапии НП АМП должны назначаться, как правило, внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (*уровень доказательности II и III*).

4. Использование аэрозольного пути введения не повышает эффективности терапии ВАП, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грам(–) микроорганизмами, и при неэффективности системной АБТ (*уровень доказательности I и II*).

5. Рекомендуется использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной ПРВ. Однако, недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (*уровень доказательности II и III*).

6. Возможно использование отдельных АМП в виде монотерапии у пациентов с тяжелой НП и ВАП и низкой вероятностью ПРВ. Пациенты с вероятностью НП, вызванной ПРВ, эмпирически должны получать комбинированную терапию до получения результатов микробиологических исследований (*уровень доказательности I и II*).

7. При эффективной эмпирической АБТ ее длительность может быть сокращена до 7 дней (*уровень доказательности I и II*).

8. В случае использования аминогликозидов для эмпирической терапии их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения (*уровень доказательности II и III*).

9. При клинической эффективности лечения и получении микробиологических данных об этиологии инфекции у пациента и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация АБТ (*уровень доказательности II*).

### **XIII. Профилактика НП**

Принимая во внимание факторы риска и патогенез НП, очевидно, что профилактика должна включать в себя комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования.

При этом относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП.

Некоторые основные мероприятия, направленные на предупреждение модифицируемых факторов риска с целью профилактики возникновения НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности, приведены ниже [3, 44].

#### **1. Общие рекомендации**

- Строгое выполнение мероприятий по инфекционному контролю, обучение персонала и соблюдение правил дезинфекции рук с использованием спиртосодержащих антисептиков для уменьшения риска перекрестного инфицирования.

- Эпидемиологический надзор за инфекциями в ОРИТ для выявления и оценки распространенности полирезистентных возбудителей, а также своевременное и регулярное информирование клиницистов о полученных данных. Для контроля распространенности НП следует ориентироваться на стандартизованные показатели и рассчитывать ее на 100 койко-дней или на 1000 дней ИВЛ.

- Обеспечение адекватного количества персонала в ОРИТ для повышения качества инфекционно-

го контроля, снижения риска развития нозокомиальных инфекций и уменьшения продолжительности госпитализации.

- Придание приподнятого положения (30–45°) головному концу кровати пациента, особенно при проведении энтерального питания [42, 43].

- Энтеральное питание является более предпочтительным, чем парентеральное, так как позволяет уменьшить риск развития осложнений, связанных с центральным венозным катетером, и предупредить атрофию слизистой оболочки кишечника, которая может повышать риск инфекции.

- Тщательное наблюдение, ограниченное использование и своевременное удаление всех инвазивных устройств.

- Эффективная программа контроля за применением АМП, основанная на локальных микробиологических и эпидемиологических данных, направленная на уменьшение селективного давления АБТ и снижение риска колонизации и инфекции полирезистентными микроорганизмами.

#### **2. Рекомендации по проведению интубации и ИВЛ**

- Исключение случаев необоснованной интубации.

- Неинвазивная вентиляция с положительным давлением с использованием лицевой маски или шлема может с успехом использоваться у некоторых пациентов с ХОБЛ и застойной сердечной недостаточностью.

- Оротрахеальная интубация является более предпочтительной, чем назотрахеальная, с точки зрения предупреждения нозокомиального синусита и снижения риска возникновения ВАП (хотя прямая связь пока не доказана).

- Давление в манжете интубационной трубки должно быть выше 20 см вод.ст.

- У пациентов с ОРДС при проведении ИВЛ желательно использовать *дыхательный объем* (ДО), не превышающий 6 мл/кг, позволяющий избежать дополнительного повреждения легких.

- Уменьшение длительности интубации и механической вентиляции, используя протоколы по оптимизации использования седативных средств и быстрому отказу от ИВЛ.

- Постоянная аспирация секрета из подвязочного пространства.

#### **3. Рекомендации по оборудованию для респираторной терапии**

- Надлежащая дезинфекция и стерилизация оборудования для проведения респираторной терапии и бронхоскопов для уменьшения перекрестного инфицирования.

Таблица 12. Наиболее распространенные диагностические ошибки

Ошибки	Комментарий
Неправильная интерпретация очагово-инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме	Возможными неинфекционными причинами являются: новообразования, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого, застойная сердечная недостаточность, ОРДС, ателектаз, лекарственная пневмопатия. Определяющим моментом в дифференциации этих заболеваний/патологических состояний служит оценка динамики клинико-лабораторных признаков, общего состояния пациента и микробиологическая диагностика. Для объективизации оценки клинических, лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с подозрением на ВАП целесообразно использовать шкалу CPIS (см. табл. 3).
Неверная оценка результатов микробиологического исследования	Отсутствие микроскопической оценки качества мокроты с окраской по Граму. Неправильная интерпретация результатов микробиологического исследования крови. Диагностическая значимость выделенных микроорганизмов должна определяться их концентрацией и способом забора материала (ЭТА – $\geq 10^6$ КОЕ/мл; БАЛ – $>10^4$ КОЕ/мл; ЗЩ – $\geq 10^3$ КОЕ/мл)
Технические ошибки	Введение катетера в интактные отделы легких искажает истинную микробиологическую картину

- Удаление контаминированного конденсата из дыхательного контура.
- Использование пассивных увлажнителей для снижения колонизации дыхательного контура. Замена дыхательных контуров не рекомендуется.

#### 4. Применение АМП и других лекарственных средств

- Профилактика НП путем перорального назначения неабсорбируемых АМП (в целях *селективной деконтаминации кишечника* – СДК), а также их комбинации с системным введением должна использоваться только у некоторых категорий пациентов (например, с травмой) и не рекомендуется для рутинного использования.
- Профилактическое назначение цефуроксима во время интубации может использоваться для предупреждения развития НП в ОРИТ у пациентов с закрытой травмой головы.
- Применение хлоргексидина для уменьшения степени орофарингеальной колонизации.
- Рациональное назначение седативных препаратов, наркотических анальгетиков, миорелаксантов, антацидов значительно сокращает частоту развития НП за счет ограничения процесса транслокации микрофлоры в дыхательные пути.
- При наличии показаний для профилактики стрессового кровотечения рекомендуется назначение  $H_2$ -блокаторов (препараты выбора) или сукральфата.

#### 5. Смешанные факторы риска

- Переливания эритроцитной массы и других аллогенных препаратов крови должны проводиться ограниченно, при наличии строгих показаний.

- У пациентов ОРИТ рекомендуется проведение интенсивной инсулинотерапии, направленной на поддержание уровня глюкозы в сыворотке крови в пределах от 4,4 до 6,1 ммоль/л (для снижения длительности ИВЛ и госпитализации, заболеваемости и летальности).

#### 6. Организационные и санитарно-гигиенические мероприятия

При обучении персонала правилам ухода за пациентами с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающими респираторную поддержку, небулайзерную терапию, энтеральное питание, обязательно должны рассматриваться такие важные практические моменты профилактики НП, как: необходимость соблюдения угла наклона головного конца кровати; периодический контроль положения желудочного зонда, перистальтики кишечника и усвоения вводимой смеси; контроль за давлением в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки; обработка кожного покрова.

Предупреждению переноса бактерий персоналом способствует правильная организация обработки рук: использование жидкого мыла, антисептиков и одноразовых салфеток. Рекомендуется мыть руки перед надеванием и после снятия чистых перчаток с их сменой у каждого пациента, что позволяет предотвратить перекрестную контаминацию. Необходимо выявление и санация носительства MRSA среди персонала лечебных учреждений, например, с помощью мупироцина.

Весьма действенной мерой является изоляция пациентов с инфекционными заболеваниями и организация помощи в ОРИТ по принципу «один па-

Таблица 13. Ошибки АБТ НП

Ошибки	Комментарий
<i>По выбору АМП</i>	
Назначение АМП для эрадикации этиологически незначимых микроорганизмов	<i>S. viridans</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>S. epidermidis</i> не являются возбудителями НП. Грибы рода <i>Candida</i> не являются этиологическим агентом НП у пациентов без иммунодефицита.
Неоправданно частое назначение препаратов с антианаэробной активностью	Роль анаэробов в развитии НП сомнительна
Назначение гентамицина, карбенициллина, цефалоспоринов I поколения	Активность гентамицина, карбенициллина, цефалоспоринов I поколения в отношении возбудителей НП в России является крайне низкой
Использование монотерапии ципрофлоксацином или цефалоспоринов I–III поколения без антисинегнойной активности для стартовой эмпирической терапии ВАП у пациентов ОРИТ	Высокий уровень устойчивости наиболее вероятных возбудителей НП к указанным препаратам ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> )
Назначение цефалоспоринов I–IV поколений для терапии НП, вызванной <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС+), по недостоверным результатам определения чувствительности	Сниженная чувствительность выделенного штамма <i>K. pneumoniae</i> хотя бы к одному цефалоспориноу III поколения позволяет заподозрить продукцию БЛРС
<i>По режиму дозирования</i>	
Назначение ципрофлоксацина в низких дозах	Ципрофлоксацин должен назначаться в дозе 800–1200 мг в сутки внутривенно капельно.
Низкие дозы антибиотиков при терапии НП, вызванной <i>P. aeruginosa</i>	В связи с высоким значением МПК большинства АМП и риском селекции резистентности рекомендуются определенные режимы дозирования (см. табл. 10)
<i>По длительности терапии</i>	
Неоправданно частая смена АМП в процессе лечения	Показаниями для смены АМП служат: – отсутствие клинической эффективности в течение 72 ч и персистенция возбудителя; – развитие серьезных нежелательных явлений; – появление возбудителя НП, резистентного к используемому препарату
Продолжение использования АМП до нормализации температуры тела и числа лейкоцитов в периферической крови	Разрешение отдельных клинико-лабораторных показателей (субфебрилитет, отделение гнойной мокроты, палочкоядерный сдвиг менее 10%) или рентгенологических изменений не совпадает по времени с эрадикацией возбудителя и не является показанием для продолжения АБТ. Основным критерий отмены – обратное развитие комплекса клинических проявлений, включая дыхательную недостаточность.

циент – одна сестра». Такая тактика особенно оправдана при инфекциях, вызванных ПРВ (например, MRSA).

Проведение **респираторной терапии или ИВЛ** должно предусматривать неукоснительное соблюдение принципов асептики и антисептики медицинским персоналом, а именно: использование одноразовых стерильных расходных материалов, контактирующих с дыхательными путями пациента; ежедневная стерилизация небулайзеров; смена увлажнителей при контаминации; своевременное удаление конденсата из дыхательного контура; использование стерильных растворов для небулайзерной терапии, увлажнения воздуха и пр.; стерилизация многоразо-

вых дыхательных контуров перед их использованием у нового пациента (частая замена контура у одного пациента не рекомендуется); тщательная аспирация секрета из надманжеточного пространства с промыванием катетеров только стерильными растворами; смена емкости для сбора аспирата перед использованием у другого пациента.

**Системное назначение АМП** с целью профилактики НП у пациентов с факторами риска, в том числе находящихся на ИВЛ, не имеет аргументированных доказательств эффективности. Назначение цефалоспоринов I–III поколения, снижая риск ранней НП, одновременно служит фактором, способствующим развитию поздней НП, вызываемой не-

ферментирующими грам(-) бактериями и MRSA. Рекомендации экспертов по обязательному назначению антибиотиков с целью профилактики ВАП у больных без исходного инфекционного процесса бактериальной природы отсутствуют. В основу принятия индивидуального решения должны быть положены характер основной и сопутствующей патологии, прогнозируемая длительность ИВЛ и наличие риска аспирации на догоспитальном этапе при нарушениях сознания.

**Сочетание системного назначения АМП с СДК** сопровождается статистически значимым снижением числа инфекций нижних отделов дыхательных путей и летальности в общей популяции пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ (*уровень доказательности I*).

Классическая схема СДК основана на сочетании энтерального (через зонд) назначения неабсорбируемых антибиотиков (аминогликозиды и полимиксин В) с амфотерицином В, обработки ротоглотки 2% пастой, содержащей эти препараты и парентеральном введении антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения или ципрофлоксацин). Главная роль СДК – предотвращение избыточной колонизации ротоглотки и кишечника грамотрицательными аэробами и, следовательно, профилактика первичного и вторичного эндогенного инфицирования.

Влияние СДК на снижение летальности в группе больных терапевтического профиля не доказано. Возможно, отсутствие снижения летальности у соматических пациентов связано со значительно меньшей обратимостью основного патологического процесса (острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острая печеночная недостаточность и др.), а также выведением из анализа некоторых категорий хирургических больных, в том числе с высоким риском развития осложнений (операции на пищеводе и сердце, трансплантация печени).

В целом, проведение СДК можно рекомендовать отдельным категориям хирургических больных с высоким риском развития ВАП, но потенциально

обратимым основным патологическим процессом (например, с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом). Применение СДК в качестве обязательного стандарта профилактики не оправдано как с экономической точки зрения, так и с позиций экологических последствий для данного ОРИТ.

Риск развития НП может быть снижен посредством проведения **деконтаминации ротоглотки** с использованием антисептиков (в частности, геля, содержащего 2% хлоргексидина). Введение этого препарата в буккальное пространство пациентам четыре раза в сутки в течение всего периода проведения ИВЛ приводило к снижению степени ежедневного риска развития ВАП (в сравнении с плацебо) до 65% (*уровень доказательности II*). Следует отметить, что применение комбинированного геля, содержащего 2% хлоргексидина и 2% колистина (полимиксин Е), хотя и приводило к повышению эффективности деконтаминации ротоглотки, особенно в отношении уменьшения степени обсемененности грамотрицательными бактериями, однако не улучшало результаты профилактики ВАП [45].

#### **XIV. Типичные ошибки ведения пациентов с НП**

Ошибки, допускаемые при ведении пациентов с НП, можно условно разделить на две группы: ошибки диагностики и терапии (табл. 12 и 13).

Преодоление проблем, связанных с диагностикой и лечением НП, возможно путем улучшения междисциплинарного взаимодействия. Лечащий врач является центральной фигурой, принимающей решения на основании интеграции всей информации о пациенте, касающейся основного заболевания, тяжести и динамики гомеостатических расстройств, факторов риска развития инфекционных осложнений, ответа на терапию.

Важнейшей составляющей такой «информационной системы» служит набор данных о распространенности нозокомиальных инфекций, их этиологической структуре, уровне и профилях резистентности возбудителей.

#### **Литература**

1. Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(RR-3); 1-36.
2. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society & Infectious Diseases

- Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
3. Craven D.E., Palladino R., McQuillen D.P. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:939-62.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the manage-

- ment of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
5. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396-405.
  6. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации РАСХИ. М., 2003.
  7. Fabregas N., Ewig S., Torres A., et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867-73.
  8. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Am J Crit Care Med* 1999; 159:1249-56.
  9. Rello J., Ollendorf D.A., Oster C., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115-21.
  10. Kollef M.H. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med* 2003; 115: 582-4.
  11. Hubmayr R.D. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia, Illinois, May, 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521-36.
  12. Sirvent J.M., Torres A., Vidaur L., et al. Tracheal colonisation within 24h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26:1369-72.
  13. Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-8.
  14. Ibrahim E.H., Mehlinger L., Prentice D., et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174-81.
  15. Craven D. E., Driks M.R. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987; 2:20-33.
  16. Heyland D.K., Drover G.W., MacDonald S., et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001; 29:1495-501.
  17. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1121-9.
  18. Luna C.M., Videla A., Matterna J., et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075-84.
  19. Fagon J.Y., Chastre J., Wolff M., et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-30.
  20. Cook D., Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195S-197S.
  21. Campbell G.D. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:207S-211S.
  22. Shorr A.F., Sherner J.H., Jackson W.L., Kollef M.H. Invasive approaches to diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:46-53.
  23. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 6:306-59.
  24. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
  25. Teasdale C., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-3.
  26. Kollef M.H., Scherman G., Want S., et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
  27. Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl. 4):S131-S138.
  28. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in Intensive Care Unit: ICU Acquired Pneumonia Study Group *Intens Care Med* 1996; 22:387-94.
  29. Iregui M., Ward S., Sherman G., et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
  30. Niederman M.S. Therapy of ventilator-associated pneumonia: What more can we do to use less antibiotics? *Crit Care Med*. 2004; 32:2344-5.
  31. Cometta A.J., Baumgartner D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309-13.
  32. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., et al. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004; 328:668.
  33. Singh N., Rogers P., Atwood C.W., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
  34. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
  35. Dennesen P.J., Van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.

36. Chastre J., Wolff M., Fagon J.-Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
37. Micek S.T., Ward S., Fraser V.J., et al. A randomized controlled trial of antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791-9.
38. Hoffken G., Niederman M.S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183-96.
39. Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A., et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183-90.
40. Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G., et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-15.
41. Kollef M.H. Niederman M.S., Leeper K.V., et al. Escalation / de-escalation of initial empiric ventilator-associated pneumonia therapy: interim results from the assessment of local antimicrobial resistance measures study. *Chest* 2004; 126(Suppl. 4): 718S.
42. Orozco-Levi M., Torres A., Ferrer M., et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1387-90.
43. Torres A., Serra-Batlles J., Ros E., et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-3.
44. A Guide to Infection Control in the Hospital. 2nd ed. R. Wenzel, T. Brewer, J.-P. Butzler, editors. London: BC Decker Inc; 2002.
45. Koeman M., Van der Ven A.J.A., Hoepelman I.M., et al. Oropharyngeal decontamination with chlorhexidine gluconate-2%, with or without colistin, reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia: a randomized double-blind, placebo-controlled, multi center study. Proceedings of the 44th ICAAC; Washington, USA; Oct 2004. Washington: ASM Press; 2004. Abstract 3717.

УДК 616.24-002-053.8

## Внебольничные MRSA – новая проблема антибиотикорезистентности

Л.С. Страчунский, Ю.А. Белькова, А.В. Дехнич

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск, Россия

*Staphylococcus aureus* остается одним из важнейших возбудителей инфекций человека. Особое беспокойство вызывает появление в последние годы инфекций, вызванных метициллинорезистентными *S. aureus* (MRSA) не только нозокомиального, но и внебольничного происхождения. Представлены основные отличия внебольничных MRSA от нозокомиальных MRSA, приведены данные об эпидемиологии и профи-

лактике распространения внебольничных MRSA. Особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения инфекций, вызванных внебольничными MRSA.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, внебольничные инфекции, MRSA, антибиотикорезистентность.

## Community-Acquired MRSA – New Problem of Antimicrobial Resistance

L.S. Stratchounski, Yu.A. Belkova, A.V. Dekhnic

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

*Staphylococcus aureus* remains one of the most important human pathogens. Special attention is paid to a new problem – emerging and spreading of methicillin-resistant strains of *S. aureus* in the community (CA-MRSA). The main differences between community-acquired and nosocomial MRSA as well as epidemiological and biological peculiarities of CA-MRSA and possibil-

ities for prophylaxis of spreading of such strains are described. Special attention is paid to the diagnosis and treatment of community-acquired infections caused by MRSA.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, community-acquired infections, MRSA, antimicrobial resistance.

### Введение

В январе 1999 г. тринадцатилетняя девочка из сельской местности штата Миннесота (США) поступила в клинику с лихорадкой, кровохарканием и нарушением дыхания. За сутки до госпитализации отмечался продуктивный кашель. При рентгеногра-

фии был выявлен инфильтрат в нижней доле левого легкого и экссудат в плевральной полости. Пациентка получала терапию нафциллином и цефтриаксоном. Через 5 ч после поступления в клинику у больной развилась гипотония, она была переведена на ИВЛ и ей был назначен цефотаксим. Состояние девочки продолжало ухудшаться, развился отек мозга и полиорганная недостаточность, приведшие к летальному исходу на 7-й день госпитализации. Из крови, мокроты и плевральной жидкости был выделен метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), чувствительный к антистафило-

Контактный адрес:  
Леонид Соломонович Страчунский  
Эл. почта: str@antibiotic.ru



кокковым антибиотикам, кроме  $\beta$ -лактамов. Как у пациентки, так и у ее родственников в анамнезе не было выявлено факторов риска инфицирования нозокомиальными патогенами [1].

Это лишь один из многочисленных примеров развития тяжелой инфекции, вызванной внебольничными штаммами MRSA.

### Эпидемиология внебольничных MRSA

#### Определение понятия внебольничных метициллинорезистентных *S. aureus*

*S. aureus* остается одним из важнейших возбудителей инфекций человека, вызывая широкий спектр заболеваний: от легких и средней тяжести поражений кожи и мягких тканей до угрожающих жизни пневмонии, сепсиса и синдрома токсического шока.

Уже через несколько лет после внедрения в клиническую практику бензилпенициллина появились первые сообщения о выявлении резистентных к нему штаммов *S. aureus* (табл. 1); за последующие годы их количество значительно увеличилось, составив к 1966 г. 90% нозокомиальных и 70% внебольничных изолятов [2]. Внедрение в клиническую практику полусинтетических антистафилококковых пенициллинов, таких как метициллин и оксациллин, позволило эффективно лечить инфекции, вызванные пенициллинорезистентными стафилококками, но чувствительность их к данной группе препаратов сохранялась недолго. В 1961 г., через год после начала применения метицилина, появились первые сообщения о выявлении нозокомиальных штаммов *S. aureus*, резистентных к данному препарату [3]. В последующем их доля в этиологической структуре нозокомиальных стафилококковых инфекций продолжала увеличиваться во всем мире [4]. Так, в США за период с 1975 по 1998 гг. частота выявления нозокомиальных штаммов MRSA возросла с 2 до 50% [2]. В России этот показатель достиг 33,5% [5].

В последние годы появился целый ряд сообщений об амбулаторных инфекциях, вызванных MRSA. Вначале было высказано предположение,

что это нозокомиальные штаммы, распространившиеся за пределами стационаров, а пациенты находились в контакте с лицами, пребывавшими в лечебных учреждениях и длительно получавшими антибиотики, или имели какой-либо другой фактор риска инфицирования в анамнезе. В подтверждение этой теории приводились данные о высокой частоте носительства *S. aureus* – от 25 до 50% [6], которая может быть как транзиторной, так и длиться годами. У 13–53% детей наблюдалась колонизация кожных покровов нозокомиальными штаммами *S. aureus* через 6 месяцев после выписки из стационара [7]. С другой стороны, в ряде случаев амбулаторные штаммы MRSA отличались от нозокомиальных по целому ряду показателей, основным из которых является отсутствие резистентности к большинству других классов антибиотиков. Инфекции, вызванные такими «неполирезистентными» штаммами MRSA, регистрируются все чаще, в том числе и у госпитализированных пациентов [8].

Как правило, колонизация кожных покровов и слизистых оболочек *S. aureus* протекает бессимптомно, вследствие чего выявить ее наличие, сроки и источник инфицирования становится затруднительным. Большинство исследователей ориентируются на временные рамки, расценивая все штаммы, вызвавшие инфекцию в амбулаторных условиях или в течение первых 48 ч после поступления в стационар, как внебольничные, т. е. термин «внебольничные» чаще свидетельствует о месте возникновения инфекции, а не о происхождении штамма [9]. В табл. 2 приведены основные термины, используемые для описания штаммов MRSA.

Так как под истинными внебольничными MRSA («community-acquired MRSA») следует понимать штаммы, резистентность которых развилась в амбулаторных условиях, D. Salgado и соавт. [9] предложили ввести термин «community-onset MRSA» – выявленные во внебольничных условиях, для характеристики штаммов, вызвавших инфекции вне стационара. Их в свою очередь можно подразделить на изоляты, выделенные у пациентов, имевших в анамнезе один или несколько факторов риска ин-

Таблица 1. Динамика развития резистентности к пенициллину и антистафилококковым пенициллинам [2]

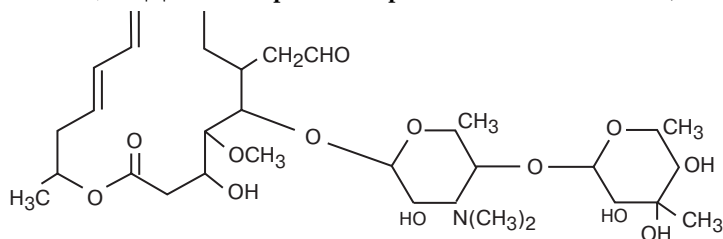


Таблица 2. Основные термины, используемые при описании MRSA

Международный термин	Эквивалент	Определение
Nosocomial MRSA	Нозокомиальные (внутрибольничные или госпитальные) MRSA	MRSA, выделенные от пациентов с инфекциями, развившимися после 48 ч пребывания в стационаре, или при доказанном генетическом родстве выделенного штамма с выявленными амбулаторно нозокомиальными изолятами
Community-onset MRSA (CO-MRSA)	MRSA, выявленные во внебольничных условиях	Все MRSA, выделенные от пациентов с инфекциями, выявленными амбулаторно, без учета факторов риска инфицирования/колонизации нозокомиальными MRSA
Health-care associated MRSA (HCA-MRSA)	MRSA, связанные с медицинской помощью	MRSA, выделенные при инфекциях, развившихся в амбулаторных условиях у пациентов с факторами риска инфицирования нозокомиальными MRSA
Community-acquired MRSA (CA-MRSA)	Амбулаторные (внебольничные) MRSA	MRSA, выделенные от пациентов с инфекциями, развившимися амбулаторно, при условии отсутствия факторов риска инфицирования нозокомиальными MRSA, отсутствии полирезистентности и/или с доказанным наличием SCCmec IV типа

фицирования нозокомиальными MRSA, и выделенные у пациентов, не имевших таковых (рис. 1). Данные метаанализа показали, что, по крайней мере, у 85% госпитализированных пациентов, инфекция у которых на основании временных рамок была расценена как внебольничная, и у 47,5% здоровых лиц, колонизированных MRSA, в анамнезе выявлялся более чем 1 фактор риска инфицирования нозокомиальными штаммами, тогда как среднее их

число достигало 4 (вариации 2–4) для первой группы и 5 (вариации 1–10) для второй. Показано, что существует высокая вероятность наличия у данной группы пациентов нозокомиальных штаммов MRSA, получивших распространение в амбулаторных условиях.

#### Частота выявления MRSA

Поскольку систематических исследований распространенности внебольничных MRSA в России, как и в других странах, не проводилось, сложно оценить истинные масштабы явления. По данным метаанализа, включавшего оценку 27 ретроспективных и 5 проспективных исследований, доля внебольничных штаммов MRSA среди всех резистентных штаммов, выделенных у госпитализированных пациентов на территории США, составила 30,2% (с колебаниями в пределах 1,9–96%) и 37,3% (18,2–51,2%) соответственно. Частота носительства MRSA во внебольничных условиях составила 1,3% (95% доверительный интервал 1,04–1,53%), однако исследуемые группы значительно отличались друг от друга [9].

В табл. 1 и на рис. 2 представлены основные тенденции в развитии резистентности к пенициллину и метициллину (оксациллину) среди нозокомиальных и внебольничных штаммов *S. aureus*. Как видно из табл. 1 и рис. 2, резистентность *S. aureus* к пенициллину, изначально возникшая в условиях лечеб-

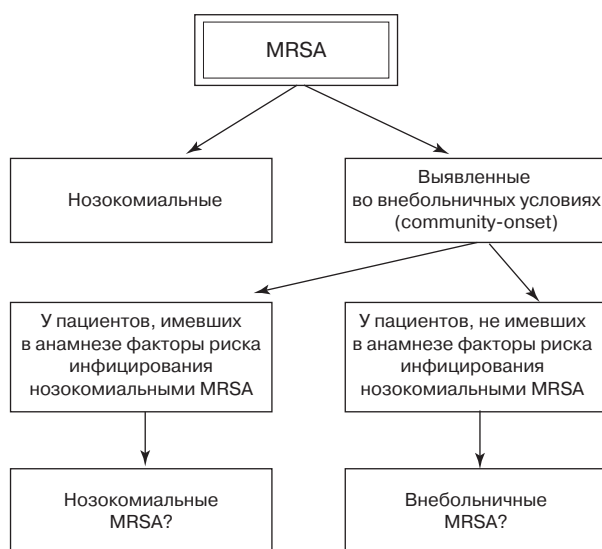
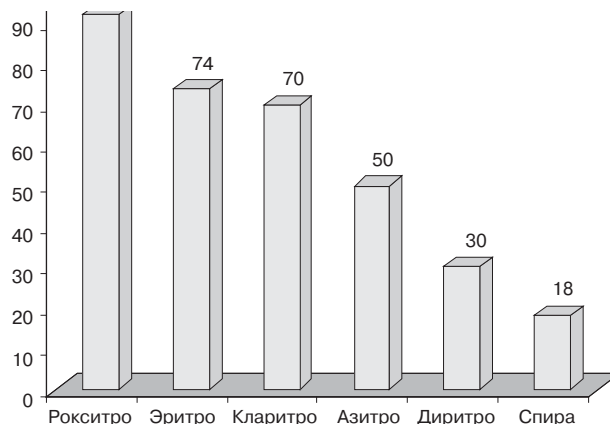


Рис. 1. Схематическая классификация MRSA [9]



**Рис. 2.** Общие тенденции роста числа штаммов, резистентных к пенициллину, среди нозокомиальных и внебольничных *S. aureus* [2]

ных учреждений, впоследствии получила широкое распространение за их пределами, практически достигнув уровня, характерного для нозокомиальных изолятов [2]. Вполне вероятно, что в ближайшие годы подобная тенденция будет наблюдаться и по отношению к MRSA, учитывая рост частоты их выделения, как в лечебных учреждениях, так и амбулаторно.

### Факторы риска и механизмы передачи MRSA

Традиционно внебольничные вспышки инфекций, вызванные нозокомиальными штаммами MRSA, ассоциируются с факторами риска, которые хорошо известны и включают [10]:

- недавнее пребывание в хирургических стационарах и отделениях интенсивной терапии;
- длительное нахождение в стационаре;
- близкий контакт с пациентами, колонизированными или инфицированными MRSA;
- предшествующую антибиотикотерапию;
- ожоги, хирургические раны;
- нахождение на гемодиализе или при хроническом перитонеальном диализе;
- катетеризацию центральных вен;
- пожилой возраст;
- иммунодефицитные состояния.

В отличие от нозокомиальных MRSA, факторы риска инфицирования внебольничными MRSA четко не определены. Как правило, они диагностируются у практически здоровых лиц, однако сравнение сообщений о вспышках инфекции позволило выявить некоторые предрасполагающие к их развитию состояния, такие как [11]:

- социальные факторы;
- несоблюдение правил личной гигиены;

- наличие травм кожных покровов;
- детский возраст.

Инфицирование происходит преимущественно контактным путем: либо при прямом контакте с инфицированным лицом, либо с контаминированными предметами. Описаны внутрисемейные случаи распространения инфекции [12]. Большую роль в передаче возбудителя могут играть постельное белье, полотенца и другие средства личной гигиены, а также контаминированный перевязочный материал.

Исходя из вышеизложенного, в группу риска развития заболеваний, вызванных внебольничными MRSA, чаще всего входят дети, спортсмены, работники физического труда, военнослужащие, лица, имеющие татуировки, пирсинг и т.п. [13].

Дети являются одной из основных групп риска. У них чаще выявляется колонизация кожных покровов *S. aureus*, что связано с особенностями строения кожи, нарушением правил гигиены, а у маленьких детей – с частым контактом с выделениями слизистой оболочки полости носа [14]. По данным проведенного в Чикаго проспективного исследования, в котором приняли участие 500 детей в возрасте до 16 лет, колонизация кожных покровов и слизистой оболочки полости носа метициллиночувствительными штаммами *S. aureus* достигала 24,4%, MRSA – 2,5% [15]. В Чикаго было выявлено 25-кратное увеличение числа детей, поступивших в стационары по поводу инфекций, вызванных MRSA в амбулаторных условиях [12]. Причем, как в первом, так и во втором исследовании, ни у одного ребенка в анамнезе не было выявлено факторов риска инфицирования нозокомиальными патогенами.

Второй по значимости группой риска являются спортсмены, особенно занимающиеся контактными видами спорта. Для них характерны групповые заболевания, связанные с использованием общего спортивного инвентаря и полотенец, а также частым возникновением травм кожи [16].

### Отличия внебольничных штаммов MRSA от нозокомиальных

Хотя распространение нозокомиальных штаммов MRSA в амбулаторных условиях действительно имеет место, существуют также внебольничные штаммы MRSA, отличающиеся от нозокомиальных по следующим показателям [12, 17–19]:

- у пациентов в анамнезе не выявляются факторы риска инфицирования нозокомиальными штаммами;
- генотипы внебольничных и нозокомиальных изолятов различаются;
- внебольничные штаммы содержат *SCCmec IV* типа, не выявляемый у нозокомиальных штаммов;

– многие внебольничные клинические изоляты продуцируют такой фактор вирулентности, как лейкоцидин Пантон–Валентина;

– внебольничные штаммы чувствительны к большому числу антибиотиков, за исключением  $\beta$ -лактамов, тогда как нозокомиальным штаммам MRSA свойственна полирезистентность (включая аминоклиозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол и др.).

### **Генетические особенности внебольничных MRSA**

На генетическом уровне метициллинорезистентность обуславливается наличием так называемого *mec*-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec* – *SCCmec*). Основными компонентами *mec*-комплекса являются: *mecA*, структурный ген, кодирующий синтез дополнительного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а; *mecI* и *mecR1*, регуляторные элементы, контролирующие транскрипцию *mecA*, а также *mec*-ассоциированная ДНК [20].

За развитие метициллинорезистентности непосредственно отвечает *mecA*. Метициллиночувствительные штаммы не имеют в геноме гомологичных ему генов. Происхождение *mecA* гена до настоящего момента остается неизвестным. Гомологичные аминокислотные последовательности были обнаружены в геноме *Staphylococcus sciuri*, однако данный микроорганизм чувствителен к  $\beta$ -лактамам [21].

Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) представляют собой пептидазы, участвующие в синтезе пептидогликана клеточной стенки бактерий. У *S. aureus* выделяют 4 основных ПСБ. Действие  $\beta$ -лактамов обусловлено связыванием их структурных компонентов белков и блокированием, таким образом, синтеза клеточной стенки бактерий. ПСБ2а в отличие от других белков данной группы обладает пониженной аффинностью к  $\beta$ -лактамам, что позволяет ему оставаться преимущественно несвязанным и обеспечивает его активность [20].

Совместно *mecA*, *mecR1* и *mecI* занимают около 5 тпн и окружены дополнительными *mec*-ассоциированными последовательностями длиной 25–50 тпн, включающими транспозоны и инсерционные элементы, а также гены резистентности к другим антибиотикам. Более подробно структура и компоненты *SCCmec* представлены в табл. 3.

Описано четыре типа *SCCmec*, отличающиеся наличием отдельных структурных элементов и их расположением. Общим для всех типов является наличие гена *mecA* и генов *ccrA* и *ccrB*. Кодированные ими белки осуществляют эксцизию и сайт-специфическую интеграцию *mecA* в геном *S. aureus*. Кроме того,

в состав первых трех типов *SCCmec* комплекса входят генетические структуры, отвечающие за резистентность к антибиотикам других групп, такие как *aadD* – ген резистентности к тобрамицину и канамицину, *tetK* – ген резистентности к тетрациклину, *ermA* – ген резистентности к эритромицину [23].

*SCCmec* первых трех типов были выделены преимущественно от нозокомиальных изолятов MRSA, собранных до 1990 г., IV тип был обнаружен позднее у внебольничных штаммов. Первые три типа *SCCmec* имеют относительно большую массу ( $\geq 4000$  тпн), что затрудняет их перенос с помощью бактериофагов или плазмид. Отсутствие в *SCCmec* типа IV транспозонов, интегрированных плазмид и других генов антибиотикорезистентности объясняет чувствительность внебольничных MRSA к большому количеству антибиотиков по сравнению с нозокомиальными и делает элемент достаточно небольшим для горизонтальной передачи [22].

До подтверждения мобильности *SCCmec* IV типа все существующие в мире штаммы MRSA рассматривали как потомков одного клона [24]. Однако, используя метод гель-электрофореза в пульсирующем электрическом поле и риботипирование, К. Hiramatsu идентифицировал как минимум три различных хромосомных линии – А, В и С, содержащих *SCCmec* [25]. М. Enright и соавт. [26], используя метод мультилокусного секвенирования, подвергли анализу 369 преимущественно нозокомиальных штаммов MRSA, собранных в 20 странах за период с 1961 по 1999 гг., и выявили 11 основных клонов MRSA. Все выявленные последовательности были отнесены к пяти клональным группам (комплексам): CC5, CC8, CC22, CC30 и CC45. Аналогичный анализ внебольничных штаммов MRSA, выделенных на территории США и Австралии, показал, что хотя многие из них сходны с известными клональными комплексами метициллинорезистентности (например, CC8 и CC30), большинство относится к новому CC1 клональному типу, который включает *SCCmec* IV типа. *SCCmec* первых трех типов не был обнаружен ни у одного из исследованных внебольничных изолятов MRSA [17, 19].

*SCCmec* IV типа нередко выявляется у *S. epidermidis*, который является частью резидентной микрофлоры кожи здоровых людей, что позволило выдвинуть предположение о возможности передачи данного комплекса от этих микроорганизмов колонизирующим кожу штаммам *S. aureus* [27].

Второй особенностью генома внебольничных штаммов MRSA является наличие гена, отвечающего за выработку лейкоцидина Пантон–Валентина – цитотоксина, относящегося к недавно открытому семейству синергогигменотропных токсинов и

Таблица 3. Сравнительные характеристики четырех типов *SCCmec* [22]

Структурные компоненты	I	II	III	IV
	Размер, тпн			
	34364	53017	66896	2092–24248
<i>mecA</i>	+	+	+	+
<i>mecR1-mecI</i>	–	+	+	–
<i>ccrAB</i>	+ *	+	+	+
<i>pUB110</i>	–	+	–	–
<i>aadD</i>	–	+	–	–
<i>pT181</i>	–	–	+	–
<i>tetK</i>	–	–	+	–
<i>Tn554</i>	0	1	2	0

**Примечание:** *mecA* – ген, кодирующий синтез ПСБ 2а; *mecR1-mecI* – ген, регулирующий продукцию ПСБ 2а; *ccrAB* – рекомбиназы хромосомных кассет А и В, мобилизующие *mec* элемент; *pUB110* – интегрированная плазмида, содержащая *aadD*, ген резистентности к тобрамицину и канамицину; *pT181* – интегрированная плазмида, кодирующая резистентность к тетрациклину; *tetK* – ген резистентности к тетрациклину; *Tn554* – транспозон, содержащий *ermA*, ген резистентности к эритромицину.

\* – присутствует, но не способен мобилизовать *SCCmec*.

способного, наряду с другими лейкоцидинами, повреждать мембраны лейкоцитов и эритроцитов, а также вызывать тканевой некроз. Его считают ответственным за развитие тяжелой некротизирующей пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей [28]. В исследовании G. Lina и соавт. [29] было показано наличие лейкоцидина Пантона–Валентина у 85% штаммов внебольничных MRSA, полученных от пациентов с тяжелой некротизирующей геморрагической пневмонией, и у 93% штаммов, выделенных у пациентов с фурункулезом. Лейкоцидин Пантона–Валентина продуцируется преимущественно внебольничными штаммами MRSA, у нозокомиальных изолятов он определяется менее чем в 5% случаев [30].

### Диагностика инфекций, вызванных внебольничными MRSA

#### Клинические проявления

Внебольничные штаммы MRSA вызывают преимущественно инфекции кожи и мягких тканей, такие как абсцесс, целлюлит, импетиго, фурункулы и другие, однако описаны случаи инфекций другой локализации – пневмония, эндокардит, синдром токсического шока и стафилококковый сепсис, бурситы, остеомиелит, септический артрит, лимфаденит и отит, некоторые из которых могут приводить к летальному исходу [31, 32].

#### Микробиологическая диагностика резистентности к метициллину

Методы идентификации штаммов MRSA можно разделить на две категории: фенотипические, и генотипические.

Фенотипические методы включают: изучение спектра чувствительности к антибиотикам, электрофорез белков, иммуноблоттинг и фаготипирование фагами BIS. Современные методы определения чувствительности к антибиотикам подразделяются на диффузионные (диско-диффузионный, метод Е-тестов) и методы серийных разведений (в агаре и бульоне, метод микроразведений, скрининг на агаре с оксациллином). Длительность выполнения всех вышеупомянутых тестов, как правило, составляет 24 ч. Генотипические методы включают: определение плазмидного профиля и рестрикционный анализ плазмидной ДНК, рестрикционный анализ хромосомной ДНК в обычном или пульсирующем поле, методы ДНК-гибридизации и мультилокусное секвенирование.

Использование генотипических методов с целью выявления *mecA* гена безусловно является предпочтительным для подтверждения метициллинорезистентности, но, к сожалению, они не доступны повсеместно, поэтому большинство клинических лабораторий ограничивается определением чувствительности к антибиотикам.

#### Фенотипические методы

**Тест с диском, содержащим оксациллин.** В основе данного теста лежит диско-диффузионный метод, преимуществом которого является простота выполнения и низкая стоимость. Используется диск, содержащий 1 мкг оксациллина. Тест прост в исполнении, его чувствительность составляет до 90%, специфичность – до 99% [20]. Удлинение сроков инкубации до 48 ч и добавление в агар NaCl повышают чувствительность метода, но снижают его специфичность, в связи с чем для рутинной микро-

биологической диагностики рекомендуется использовать агар Мюллера–Хинтон без добавления NaCl и инкубацию в течение 24 ч.

Штамм считается резистентным к оксациллину (MRSA) при диаметре зоны задержки роста  $\leq 0$  мм, чувствительным – при  $\geq 3$  мм. При диаметре зоны задержки роста 11–12 мм штамм считается промежуточнорезистентным, в этом случае необходимо проведение повторного тестирования, желателно или непосредственно определение гена *tesA*, или определение МПК [33].

**Тест с диском, содержащим цефокситин.** Основой данного теста также служит диско-диффузионный метод, только используется диск не с оксациллином, а содержащий 30 мкг цефокситина. По сравнению с вышеописанным данный тест обладает более высокой чувствительностью (96,5%) и специфичностью (100%) [20].

При диаметре зоны подавления роста  $\leq 9$  мм штамм расценивается как резистентный к  $\beta$ -лактамам,  $\geq 0$  мм – как чувствительный [33].

**Метод Е-тестов.** Е-тесты представляют собой пластиковые полоски, на внутренней (обращенной к агару) стороне которых нанесен антибиотик в заданном градиенте концентрации, а на внешней стороне – шкала соответствующих значений МПК. Чувствительность метода лежит в пределах 99,1–99,6%, специфичность – 97,9–98,9% [34].

**Метод разведений в агаре.** Чувствительность при использовании агара Мюллера–Хинтон с добавлением 2% NaCl достигает 95% [20].

**Метод скрининга на агаре с оксациллином.** Метод показывает чувствительность до 100% при низкой стоимости. Для проведения теста используют агар Мюллера–Хинтон с добавлением 4% NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг/л [35]. Появление через 24 ч видимого роста более 1 колонии на месте нанесения культуры свидетельствует об устойчивости данного штамма к оксациллину (метициллину).

### Генотипические методы

Генетические методы обеспечивают более высокую точность и, нередко, скорость получения результатов. Например, выделение, идентификация и определение лекарственной устойчивости у штаммов MRSA с помощью традиционных микробиологических методов требуют не менее 3–5 дней, в то время как ПЦР-анализ позволяет выявить MRSA менее чем за сутки [36]. Данные методы позволяют не только определить чувствительность изолята к метициллину, но и сделать заключение о нозокомиальном или внебольничном происхождении возбудителя, а также выявить его клональное родство с

другими штаммами, циркулирующими в данной местности и за ее пределами (типирование).

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** ПЦР на наличие *tesA*-гена является золотым стандартом выявления метициллинорезистентности. Коммерческие диагностические системы, например LightCycler (Roche Molecular Biochemicals), позволяют проводить скрининговые тесты, длительность выполнения которых не превышает 1 ч. Чувствительность лежит в пределах 93,3%, специфичность достигает 89,6% [37, 38].

**Анализ плазмидного профиля.** Анализ бактериальных плазмид был первым методом молекулярно-генетического типирования, примененным для эпидемиологического исследования штаммов MRSA. Методика заключается в выделении плазмидной ДНК с ее последующим разделением электрофорезом в геле. Метод несложен в исполнении, однако имеет два основных недостатка. Во-первых, плазмиды могут как спонтанно элиминироваться, так и легко приобретаться штаммами, и в таких случаях эпидемиологически родственные изоляты могут иметь различные плазмидные профили [39]. Во-вторых, безплазмидные штаммы нельзя типировать [39]. Дополнительными ограничениями метода являются также малое количество плазмид у одного штамма (обычно 1–2) и часто сходная молекулярная масса разных плазмид, что затрудняет дифференциацию [39, 40].

**Анализ хромосомной ДНК с использованием Саузерн-блоттинга.** Под воздействием частоты рестриктаз хромосомная ДНК делится на ряд фрагментов, которые разделяются с помощью электрофореза, переносятся на мембрану и гибридизуются с мечеными ДНК-зондами. Типирование осуществляется по двум молекулярным маркерам: наличию и относительному расположению сайтов рестрикции эндонуклеаз и по присутствию в рестрикционных фрагментах последовательностей, распознаваемых зондами. Наиболее распространенным вариантом данной методики является *риботипирование* [39], в котором используются зонды, комплиментарные участкам 16S и 23S рРНК генов. Другие модификации основаны на применении зондов к гипервариабельным нуклеотидным последовательностям, рассеянным по геному [41].

**Анализ хромосомной ДНК методом гелеэлектрофореза в пульсирующем электрическом поле (Pulsed-Field Gel Electrophoresis – PFGE).** Метод основан на расщеплении геномной ДНК редкощепляющимися рестрикционными эндонуклеазами с образованием крупных (10–800 тпн) фрагментов и их разделении с помощью электрофореза в

пульсирующем поле, ориентация которого периодически меняется (пульсирует), позволяя разделять фрагменты ДНК на фракции по размеру, что значительно упрощает структуру полученного профиля и его анализ [40].

Модификациями данного метода являются электрофорез в пульсирующем поле с инверсией поля (field-inversion gel electrophoresis – FIGE) и методики, включающие изменение угла электрического поля, такие как электрофорез в пульсирующем поле с замкнутым контуром электродов (contour-clamped homogenous electric field – CHEF). FIGE оптимален для разделения фрагментов от 0,1 до 200 тпн, CHEF – для разделения фрагментов размерами до 3 тпн. Указанные методы не имеют ограничений в использовании [39]. На настоящий момент PFGE остается золотым стандартом типирования MRSA [42]. К недостаткам относятся длительные сроки и трудоемкость выполнения, высокая стоимость реагентов и необходимость специального оборудования [40].

**Аmplификация произвольных участков генома в условиях нестрогого связывания праймеров** (Arbitrarily primed PCR – AP-PCR) или Random Amplified Polymorphic DNA–RAPD) позволяет получить с помощью ПЦР набор ДНК-фрагментов, которые при электрофоретическом разделении формируют специфический для каждого штамма генетический профиль. В качестве праймеров для RAPD применяются короткие (10–15 нт) олигонуклеотиды со случайной последовательностью. В варианте AP-PCR амплификация произвольных участков генома обеспечивается благодаря использованию пониженной температуры отжига, допускающей нестрогое связывание праймеров обычной длины (>15 нт). Преимущество метода заключается в относительной скорости и простоте выполнения. Дифференцирующая способность зависит от выбора праймеров и может быть увеличена за счет использования реакций с несколькими олигонуклеотидами. Однако даже в этом случае метод может уступать по точности и особенно воспроизводимости электрофорезу в пульсирующем поле [43].

**ПЦР повторяющихся палиндромных межгенных последовательностей** (Repetitive Palindromic Extragenic Elements PCR – Rep-PCR) основана на использовании праймеров к консервативным инвертированным участкам ДНК, представленным большим числом копий в разных участках бактериального генома. Rep-PCR характеризуется достаточно высокой воспроизводимостью и дифференцирующей способностью при относительно низкой стоимости. Основным применением данного мето-

да является исследование локальной эпидемиологии MRSA [44].

**Мультилокусное секвенирование** (Multilocus Sequence Typing – MLST) – недавно разработанный и считающийся в настоящее время одним из наиболее перспективных методов генотипирования, который позволяет идентифицировать штаммы и определять их принадлежность к определенной клональной группе на основании сравнения частичных нуклеотидных последовательностей 7 стафилококковых генов (*arc*, *aro*, *glp*, *gmk*, *pta*, *tpi* и *yqi*). Известные комбинации мутаций в каждом гене описываются как аллельные варианты, что обеспечивает возможность сопоставления аллельных профилей исследуемых штаммов с таковыми из международной базы данных ([www.saureus.mlst.net](http://www.saureus.mlst.net)). Метод обладает высокой точностью и позволяет сравнивать данные, полученные в различных лабораториях. Недостатками являются относительно высокая стоимость и необходимость специального оборудования [44].

### Антибактериальная терапия

Выбор средств терапии при наличии информации о возбудителе и спектре его чувствительности не представляет больших затруднений, так как внебольничные MRSA отличаются от нозокомиальных чувствительностью ко многим антибиотикам, за исключением  $\beta$ -лактамов (табл. 4) [45].

В число активных в отношении внебольничных MRSA входят линезолид, ванкомицин, клиндамицин, фторхинолоны, мупироцин, фузидиевая кислота, ко-тримоксазол, рифампицин (табл. 5). Однако окончательное мнение о том, какие из вышеперечисленных препаратов следует применять в терапии внебольничных инфекций, к настоящему времени не сложилось.

### Системная терапия

**Макролиды** обладают низкой токсичностью, ряд препаратов этой группы выпускается в лекарственных формах для перорального и парентерального введения. Однако резистентность не только нозокомиальных, но и внебольничных штаммов MRSA к эритромицину достаточно высока (38,5–50% и 28% соответственно) [5, 32, 46], что не позволяет рекомендовать широкое применение данного препарата, а также других макролидов в терапии инфекций, вызванных MRSA.

**Линкозамиды.** Клиндамицин обладает относительно высокой активностью *in vitro* против внебольничных штаммов MRSA. Так, к клиндамицину в США сохраняют чувствительность более 90% штаммов [32, 46]. Преимуществом линкозамидов

Таблица 4. Сравнительная чувствительность внебольничных и нозокомиальных штаммов MRSA [46]

Антибиотик	% чувствительных штаммов	
	Внебольничные MRSA	Нозокомиальные MRSA
Ципрофлоксацин	98	75
Клиндамицин	100	88
Эритромицин	72	50
Гентамицин	98	94
Тетрациклин	100	88
Триметоприм/сульфаметоксазол	100	88
Ванкомицин	100	100

является относительная дешевизна и наличие форм для перорального и парентерального применения, что позволяет использовать их в амбулаторных условиях, в том числе в виде ступенчатой терапии. Клиндамицин обладает более высокой *in vitro* активностью, чем другой представитель группы линкозамидов – линкомицин [5, 47].

Однако при определении чувствительности к линкозидам следует помнить о возможности так называемой индуцибельной резистентности (рис. 3), которая может приводить к клинической неэффективности терапии данными препаратами.

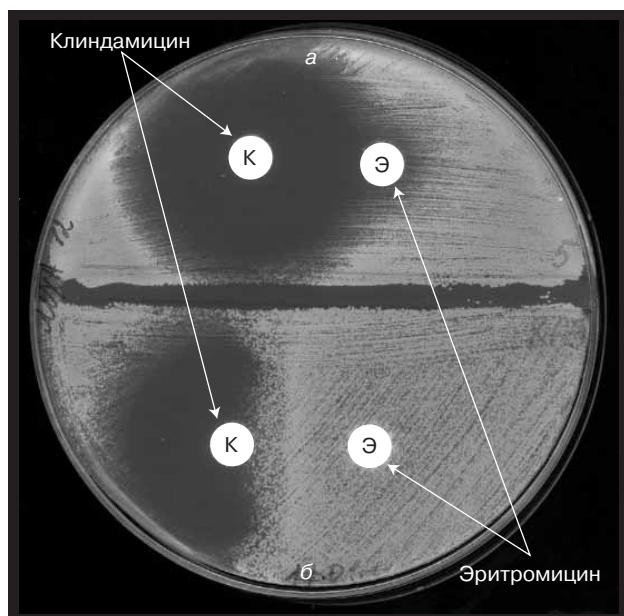
**Тетрациклины.** Наиболее активный препарат этой группы – миноциклин, но он не зарегистрирован в России. Активность тетрациклина и доксициклина против нозокомиальных MRSA невысока (резистентность нозокомиальных штаммов MRSA достигает 37,1%) [5]. Среди внебольничных штаммов MRSA резистентность к тетрациклинам также широко распространена [48].

Недостатком препаратов группы тетрациклинов является неблагоприятный профиль безопасности и невозможность их применения у детей. Кроме того, отсутствуют данные об эффективности монотерапии тетрациклинами инфекций, вызванных MRSA. Тем не менее, ряд авторов высказывают предположения о возможности использования тетрациклинов в комбинации с рифампицином [49].

**Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)** демонстрирует высокую антистафилококковую активность *in vitro*. Так, резистентность к нему нозокомиальных штаммов MRSA на территории России, по данным многоцентрового исследования, была менее 1% [5]. Согласно зарубежным источникам резистентность MRSA к ко-тримоксазолу достигает 2,2–6% [50, 51]. Однако данные об использовании ко-тримоксазола в качестве монотерапии инфекций, вызванных MRSA, ограничиваются описанием отдельных клинических случаев. Кроме того, препарат может вызывать тяжелые нежела-

тельные лекарственные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла).

**Фузидиевая кислота.** Резистентность к данному препарату у стафилококков, включая даже нозокомиальные штаммы MRSA, встречается редко [5]. К препарату были чувствительны все из 879 протестированных нозокомиальных штаммов MRSA в ходе проведенного в 2001 г. в России исследования СтЭнт [5]. За рубежом резистентность нозокомиальных штаммов MRSA к фузидиевой кислоте достигает 2,7–3,1% [50–52]. Данных о чувствительно-



**Рис. 3.** Индуцибельная резистентность *S. aureus* к линкозидам  
 а – штамм *S. aureus*, резистентный к эритромицину (Э) и чувствительный к клиндамицину (К): диаметр зоны подавления роста вокруг диска с Э  $\leq 3$  мм и равномерная круглая зона диаметром  $\geq 1$  мм вокруг диска с К;  
 б – штамм *S. aureus*, резистентный к Э и обладающий индуцибельной резистентностью к К: практически полное отсутствие зоны подавления роста вокруг диска с Э и значительное уменьшение размера зоны подавления роста вокруг диска с К напротив диска с Э.



Таблица 5. Типичная антибиотикограмма внебольничных и нозокомиальных MRSA

Антибиотики	Внебольничные штаммы	Нозокомиальные штаммы
$\beta$ -Лактамы	–	–
Эритромицин	–/+	–
Тетрациклин	+/-	–
Клиндамицин	+/-	–
Гентамицин	+/-	–
Фторхинолоны	+/-	–/+
Рифампицин	+/-	+/-
Триметоприм/сульфаметоксазол	+/-	+/-
Фузидиевая кислота	+/-	+/-
Ванкомицин	+	+
Линезолид	+	+

Примечание: «+» – чувствительны, «–» – резистентны, «+/-» – большинство штаммов чувствительно, «-/+» – большинство штаммов резистентно.

сти к фузидиевой кислоте внебольничных штаммов MRSA в России нет.

Применение фузидиевой кислоты в комбинации с другими антибиотиками, преимущественно ванкомицином, показало достаточно хороший клинический эффект (выздоровление 60–100% больных) [57, 58], тогда как данные о монотерапии ограничены.

Нет данных адекватно проведенных клинических исследований, которые бы убедительно демонстрировали эффективность фузидиевой кислоты при инфекциях, вызванных MRSA. Кроме того, на территории РФ в настоящее время недоступна лекарственная форма фузидиевой кислоты для парентерального применения.

**Фторхинолоны.** Возможность применения фторхинолонов в терапии инфекций, вызванных MRSA, остается дискуссионной. Фторхинолоны показывают относительно высокую активность против метициллинорезистентных штаммов *S. aureus in vitro*. Так, резистентность внебольничных штаммов MRSA к цiproфлоксацину в большинстве стран мира не превышает 2–7% [32, 46]. «Новые» фторхинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, обладают более высокой антистафилококковой активностью. Было показано, что левофлоксацин в 4 раза, а моксифлоксацин в 16 раз активнее *in vitro* в отношении цiproфлоксацинчувствительных и в 4 и 32 раза активнее в отношении цiproфлоксацинорезистентных штаммов MRSA [53]. Одним из факторов, ограничивающих монотерапию стафилококковых инфекций фторхинолонами, является возможность развития резистентности в процессе терапии. Клинические данные об использовании фторхинолонов в комбинации с рифампицином с целью снизить вероятность развития резистентности сводятся к единичным со-

общениям и не позволяют сделать каких-либо определенных заключений.

**Рифампицин.** Хотя рифампицин на первый взгляд представляется перспективным антистафилококковым препаратом в силу высокой активности против MRSA, в действительности его нельзя считать препаратом выбора в терапии стафилококковых инфекций. Это связано с быстрым развитием резистентности при монотерапии [54]. Попытки избежать возникновения резистентности, комбинируя рифампицин с другими антистафилококковыми антибиотиками, не показали высоких результатов. Так, комбинация рифампицина с ванкомицином в терапии эндокардитов, вызванных MRSA, не превышала по эффективности монотерапию ванкомицином [55].

**Ванкомицин.** Антибиотик активен практически против всех штаммов MRSA, хотя описаны случаи выявления штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к этому препарату (VISA, VRSA) [56]. Ряд недостатков, таких как относительно частые нежелательные лекарственные реакции (флебиты, нефротоксичность, ототоксичность, нейтропения) и отсутствие форм для перорального приема и внутримышечного введения, затрудняют использование ванкомицина в амбулаторной практике. В связи с вышеперечисленным, ванкомицин следует рассматривать как препарат для терапии тяжелых MRSA-инфекций в условиях стационара.

**Линезолид** принадлежит к недавно появившейся группе антибиотиков – оксазолидинонам и обладает высокой антистафилококковой активностью. Причем активность *in vitro*, как и для ванкомицина, не различается в отношении чувствительных и резистентных к оксациллину штаммов *S. aureus* (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л) [57, 58]. Препарат доступен в формах для пе-

рорального и парентерального введения, что позволяет проводить ступенчатую терапию и применять его в амбулаторной практике. Недостатками линезолида являются высокая стоимость и (в редких случаях) гематотоксичность. Линезолид можно рассматривать как один из альтернативных вариантов терапии у пациентов с тяжелыми или средней тяжести инфекциями, вызванными внебольничными штаммами MRSA.

### Местная терапия

В данном разделе не приводятся все возможные препараты для местной терапии, поскольку однозначно можно выделить и рекомендовать два антибиотика доступных в форме местного применения и активных как против нозокомиальных, так и внебольничных штаммов MRSA: мупируцин и фузидиевую кислоту.

**Мупируцин.** По данным российского многоцентрового исследования, резистентность MRSA к мупируцину составила 0,3%, причем во всех случаях была выявлена резистентность низкого уровня, не имеющая большого клинического значения [5]. Мупируцин не имеет перекрестной резистентности с другими группами антибиотиков, вследствие чего его использование не приводит к селекции резистентности к системным антибиотикам.

**Фузидиевая кислота** при лечении поверхностных инфекций кожи не уступает по эффективности мупируцину [59] и комбинации триметоприма с полимиксином [60]. Однако этот препарат может применяться и системно, в связи с чем его местное применение менее предпочтительно по сравнению с мупируцином.

### Перспективы терапии инфекций, вызванных MRSA

#### Системная терапия

**Глицилциклины.** Тигециклин является производным миноциклина, преодолевающим механизмы резистентности к тетрациклинам и активным в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая MRSA [61]. Тигециклин уже зарегистрирован в США, Европе и Австралии для терапии интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций кожи и мягких тканей.

**Далтомицин.** Является представителем группы липопептидов. Обладает выраженной бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов, включая метициллинорезистентные и ванкомицинорезистентные штаммы *S. aureus* и высокой эффективностью при лечении грамполо-

жительных инфекций кожи и мягких тканей [62]. Однако далтомицин существует только в форме для парентерального введения, что существенно ограничивает применение данного препарата при тяжелых инфекциях и делает невозможным проведение ступенчатой терапии.

**Новые гликопептиды.** На различных стадиях исследований на настоящий момент находится целый ряд препаратов. Рамопланин может приниматься внутрь. Оритаванцин несколько активнее *in vitro*, чем ванкомицин. Далбаванцин имеет очень длительный период полувыведения (до 10 дней) [62]. Телаванцин и AC98-6446 обладают быстрым бактерицидным действием и проявляют активность в отношении некоторых ванкомицинорезистентных штаммов [63, 64].

**АнтиMRSA-цефемы.** Это одна из наиболее перспективных новых групп антибиотиков, активных против полирезистентных грамположительных микроорганизмов. Так, представитель антиMRSA-цефемов – цефтобипрол обладает высокой активностью против стафилококков (включая метициллинорезистентные и ванкомицинорезистентные штаммы), пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), а также грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa* [65]. В ходе I и II фазы клинических исследований продемонстрирована хорошая переносимость цефтобипрола и его эффективность при лечении инфекций кожи и мягких тканей и инфекций, вызванных MRSA. К недостатку цефтобипрола можно отнести отсутствие пероральной формы, делающее невозможным проведение ступенчатой терапии.

**Новые фторхинолоны,** такие как прулифлоксацин [66], АВТ-492 [67], DK-507k [68], DQ-113 [69] и, особенно, WCK 771 [70], обладают более высокой, по сравнению с имеющимися на рынке хинолонами, активностью в отношении стафилококков, в том числе резистентных к ципрофлоксацину.

**Новые оксазолидиноны.** В настоящее время на различных стадиях клинических и доклинических исследований находится несколько представителей этой группы: ранбезолид, DA-7867, AZD2563 и др. Они имеют незначительные отличия от первого представителя оксазолидинонов – линезолида. Так, например AZD2563, имеет более длительный период полувыведения, DA-7867и AZD2563 – несколько более высокую *in vitro* активность, ранбезолид более активен в отношении анаэробов. Однако все эти препараты имеют перекрестную резистентность с линезолидом [71–73].

**Ингибиторы пептидной деформилазы** – BB-83698, NVP PDF-713 (LBM 415), VRC3375 проявляют активность в отношении грамположительных

микроорганизмов, включая полирезистентные, за счет блокирования деформирования N-формил-метионина, что ведет к нарушению синтеза белка [74]. Положительным свойством большинства соединений данной группы является возможность получения форм как для парентерального, так и перорального применения и длительный период полувыведения, допускающий прием 1 раз в сутки.

### Местная терапия

Пожалуй, единственной перспективной группой препаратов для местной терапии стафилококковых инфекций являются **плевромутилины** (SB-275833). Данные препараты активны против *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, а также анаэробов за счет нарушения синтеза белка на этапе элонгации пептидной цепи. В связи с низкой биодоступностью при приеме внутрь и высокой скоростью выведения из организма плевромутилины могут применяться только местно. SB-275833 в виде 1% мази в настоящее время проходит III фазу клинических исследований.

### Профилактика инфекций, вызванных внебольничными MRSA

Официальных рекомендаций по ограничению распространения CA-MRSA не существует. Тем не менее, можно выделить ряд профилактических мероприятий [10]:

- контроль над распространением нозокомиальных штаммов MRSA в лечебных учреждениях и за их пределами;

- сокращение необоснованного применения антибиотиков в амбулаторной практике;
- ранняя диагностика инфекций и назначение адекватной терапии;
- соблюдение больными и окружающими их лицами гигиенических мероприятий [75].

### Заключение

Ситуация в России с распространенностью MRSA при внебольничных инфекциях остается неясной в связи с отсутствием данных каких-либо исследований по этому вопросу. Однако совершенно очевидно, что появление CA-MRSA представляет серьезную проблему уже в настоящее время и согласно существующим прогнозам их частота будет прогрессивно увеличиваться, что необходимо учитывать при выборе терапии. Существует также вероятность роста циркуляции полирезистентных штаммов MRSA в амбулаторных условиях, как вследствие распространения нозокомиальных возбудителей за пределы лечебных учреждений, так и при приобретении внебольничными MRSA детерминант резистентности к антибактериальным препаратам других групп.

Все вышеперечисленное свидетельствует о настоятельной необходимости контроля за частотой встречаемости и распространением MRSA не только в глобальном масштабе, но и на локальном уровне, а также разработки мер профилактики роста резистентности и стандартов терапии, адаптированных к локальным условиям.

### Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999; 282:1123-5.
- Chambers H. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Inf Dis 2001; 7:178-82.
- Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Pathol 1961; 14:385-93.
- Centers for Disease Control and Prevention: reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin. Japan, 1997. MMWR 1997; 46:624-6.
- Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д., Афиногенов Г.Е., Ахметова Л.И., Боронина Л.Г. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2002; 4:325-36.
- Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Raphael D., editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2321-52.
- Sanford M.D., Widmer A.F., Bale M.J., Jones R.N., Wenzel R.P. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1994; 19:1123-8.
- Turnidge J.D., Bell J.M. Prevalence of non-multiresistant oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the SENTRY Asia Pacific region, 1998-2003. Proceedings of the 44th ICAAC; 2004. Washington: ASM Press; 2004. Abstract C2-2005.
- Salgado C.D., Farr B.M., Calfee D.P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003; 36:131-9.
- Moellering R.C. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: no longer confined to the inpatient arena. Infect Dis Special Edition 2003; 6:63-7.
- Cookson B.D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: new battlefronts, or are the bat-

- cles lost? Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:398-403.
12. Herold B.C., Immergluck L.C., Maranan M.C., Lauderdale D.S., Gaskin R.E., Boyle-Vavra S., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998; 279:593-8.
  13. Charlebois E.D., Perdreau-Remington F., Kreiswirth B., Bangsberg D.R., Ciccarone D., Diep B.A., et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 39:47-54.
  14. Adcock P.M., Pastor P., Medley F., Patterson J.E., Murphy T.V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. J Infect Dis 1998; 178:577-80.
  15. Hussain F.M., Boile-Vavra S., Daum R.S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:763-7.
  16. Lindenmayer J.M., Schoenfeld S., O'Grady R., Carney J.K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. Arch Intern Med 1998; 158:895-9.
  17. Fey P.D., Said-Salim B., Rupp M. E., Hinrichs S.H., Boxrud D.J., Davis C.C., et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 96-203.
  18. Daum R.S., Ito T., Hiramatsu K., Hussain F., Mongkolrattanothai K., Jamklang M., et al. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. J Infect Dis 2002; 186:1344-7.
  19. Okuma K., Iwakawa K., Turnidge J.D., Grubb W.B., Bell J.M., O'Brien F.G., et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 2002; 40:4289-94.
  20. Boutiba-Ben Boubaker I., Ben Abbes R., Ben Abdallah H., Mamlouk K., Mahjoubi F., Kammoun A., et al. Evaluation of a cefoxitin disk diffusion test for the routine detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2004; 10:762-5.
  21. Wu S., Piscitelli C., deLancastre H., Tomasz A. Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*. Microb Drug Resist 1996;2:435-41.
  22. Chambers H. F. Tracking the spread of CMRSA. APUA Newsletter 2003; 21(2):1-5.
  23. Palavecino E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Lab Med 2004; 24:403-18.
  24. Kreiswirth B., Kornblum J., Arbeit R.D., Eisner W., Maslow J.N., McGeer A., et al. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Science 1993; 259:227-30.
  25. Hiramatsu K. Molecular evolution of MRSA. Microbiol Immunol 1995; 39:531-43.
  26. Enright M.C., Robinson D.A., Randle G., Feil E.J., Grundmann H., Spratt B.G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:7687-92.
  27. Hiramatsu K., Longzhu C., Kuroda M., Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001; 9:486-93.
  28. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1549-55.
  29. Lina G., Pijmont Y., Godail-Gamot F., Bes M., Peter M., Gauduchon V., et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin – producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29:1128-32.
  30. Prevost G., Couppie P., Prevost P., Gayet S., Petiau P., Cribier B., et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. J Med Microbiol 1995; 42:237-45.
  31. Groom A.V., Wolsey D.H., Naimi T.S., Smith K., Johnson S., Boxrud D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. JAMA 2001; 286:1201-5.
  32. Naimi T.S., LeDell K.H., Boxrud D.J., Groom A.V., Steward C.D., Johnson S.K., et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. Clin Infect Dis 2001; 33:990-6.
  33. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. NCCLS document M100-S14. 2004; 24(1):109.
  34. Mulder J.G. Comparison of disk diffusion, the E test, and detection of *mecA* for determination of methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:567-73.
  35. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Минздрав России.
  36. Vannuffel P., Laterre P.F., Bouyer M., Gigi J., Vandercam B., Reynaert M., et al. Rapid and specific molecular identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. J Clin Microbiol 1998; 36:2366-8.
  37. Fang H., Hedin G. Rapid screening and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples by selective-broth and real-time PCR assay. J Clin Microbiol 2003; 41:2894-9.
  38. Grisold A.J., Leitner E., Mühlbauer G., Marth E., Kessler H.H. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and simultaneous confirmation by automated nucleic acid extraction and real-time PCR. J Clin Microbiol 2002; 40: 2392-7.
  39. Soll D.R., Lockhart S.R., Pujol C. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. In: Murray P.M., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover R.H., eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003.
  40. Weller T.M.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* typing methods: which should be the international standard? J Hosp Infect 2000; 44:160-72.
41. Шагинян И.А. Идентификация и типирование патогенных бактерий: современные подходы. Вестн РАМН 2000; 1:22-8.
  42. Bannerman T.L., Hancock G.A., Tenover F.C., Miller J.M. Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1995; 33:551-5.
  43. Saulnier P., Bourneix C., Prevost G., Andremont A. Random amplified polymorphic DNA assay is less discriminatory than pulsed-field gel electrophoresis for typing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1993; 31:982-5.
  44. Trindade P.A., McCulloch J.A., Oliveira G.A., Mamizuka E.M. Molecular Techniques for MRSA Typing: Current Issues and Perspectives. Braz J Infect Dis 2003; 7:32-43.
  45. Kallen A.J., Driscoll T.J., Thornton S., Olson P.E., Wallace M.R. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a naval medical center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:223-6.
  46. Groom A.V., Wolsey D.H., Naimi T.S., Smith K., Johnson S., Boxrud D., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. JAMA 2001; 286:1201-5.
  47. Siberry G.K., Tekle T., Carroll K., Dick J. Failure of Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance *in vitro*. Clin Infect Dis 2003; 37:1257-60.
  48. Baum S.E., Morris J.T., Dooley D.P., Watson R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult military beneficiary population lacking risk factors: susceptibility to orally available agents. Mil Med 2003; 168:126-30.
  49. Kang S.L., Rybak M.J., McGrath B.J., Kaatz G.W., Seo S.M. Pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with rifampicin against methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* infection model. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2702-9.
  50. Memikoglu O., Bayar B., Kurt O., Cokca F. *In vitro* susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to fusidic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole. Mikrobiyol Bul 2002; 36:141-5.
  51. Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M., Kugler K., Beach M.L. and The SENTRY study group. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY antimicrobial surveillance program (USA and Canada, 1997). Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34:65-72.
  52. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
  53. Jones M.E., Visser M.R., Klootwijk M., Heisig P., Verhoef J., Schmitz F.J. Comparative activities of ciprofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and non-quinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:421-3.
  54. Schmitz F.-J., Fluit A.C., Hafner D., Beeck A., Perdikouli M., Boos M. Development of resistance to ciprofloxacin, rifampin and mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44:3229-31.
  55. Levine D.P., Fromm B.S., Reddy B.R. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991; 115:674-80.
  56. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin - Japan, 1996. Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46:624-6.
  57. Presterl E., Mueller-Uri P., Grisold A., Georgopoulos A., Graninger W. Ciprofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptible to moxifloxacin, levofloxacin, teicoplanin, vancomycin and linezolid. Eur Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:486-9.
  58. Henwood C.J., Livermore D.M., Johnson A.P., James D., Warner M., Gardiner A. Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. The Linezolid Study Group. J Antimicrob Chemother 2000; 46:931-40.
  59. Cookson B.D. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. J Antimicrob Chemother 1998; 41:11-8.
  60. El Mofty M., Harvey S.G., Gibson J.R., Calthrop J.G., Marks P. Trimethoprim-polymyxin B sulphate cream compared with fusidic acid cream in the treatment of superficial bacterial infection of the skin. J Int Med Res 1990; 18:89-93.
  61. Fritsche T.R., Kirby J., Jones R.N. Activity of tigecycline tested against 3,498 *Staphylococcus aureus*: an assessment versus community-acquired ORSA. Proceedings of the 44th ICAAC. USA, Washington, DC. 2004. Abstract C2-2000.
  62. Anstead G.M., Owens A.D. Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:549-55.
  63. King A., Phillips I., Kaniga K. Comparative *in vitro* activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother. 2004; 53:797-803.
  64. Petersen P.J., Wang T.Z., Dushin R.G., Bradford P.A. Comparative *in vitro* activities of AC98-6446, a novel semisynthetic glycopeptide derivative of the natural product mannopeptimycin alpha, and other antimicrobial agents against gram-positive clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:739-46.
  65. Deshpande L.M., Jones R.N. Bactericidal activity and synergy studies of BAL9141, a novel pyrrolidinone-3-ylidene cephem, tested against streptococci, enterococci and methicillin-resistant staphylococci. Clin Microbiol Infect 2003; 9:1120-4.
  66. Keam S.J., Perry C.M. Prulifloxacin. Drugs 2004; 64:2221-34.
  67. Almer L.S., Hoffrage J.B., Keller E.L., Flamm R.K.,

- Shortridge V.D. *In vitro* and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against Gram-positive and Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2771-7.
68. Otani T., Tanaka M., Ito E., Kurosaka Y., Murakami Y., Onodera K., Akasaka T., Sato K. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of DK-507k, a novel fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3750-9.
69. Tanaka M., Yamazaki E., Chiba M., Yoshihara K., Akasaka T., Takemura M., Sato K. *In vitro* antibacterial activities of DQ-113, a potent quinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:904-8.
70. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Windau A., Appelbaum P.C., Patel M.V., Gupte S.V., et al. *In vitro* activity of the new quinolone WCK 771 against staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3338-42.
71. Howe R.A., Wootton M., Noel A.R., Bowker K.E., Walsh T.R., MacGowan A.P. Activity of AZD2563, a novel oxazolidinone, against *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to vancomycin or linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3651-2.
72. Ednie L.M., Rattan A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antianaerobe activity of RBX 7644 (ranbezolid), a new oxazolidinone, compared with those of eight other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1143-7.
73. Yong D., Yum J.H., Lee K., Chong Y., Choi S.H., Rhee J.K. *In vitro* activities of DA-7867, a novel oxazolidinone, against recent clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:352-7.
74. Lofland D., Difuntorum S., Waller A., Clements J.M., Weaver M.K., Karlowsky J.A., Johnson K. *In vitro* antibacterial activity of the peptide deformylase inhibitor BB-83698. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:664-8.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA: Frequently asked questions. CDC Web site. Available from: [www.cdc.gov/ncidod/hip/ARESIST/mrsa\\_comm\\_faq.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/ARESIST/mrsa_comm_faq.htm)

УДК 616.34-008.314.4-022-07

## Брюшной тиф: современное состояние проблемы

Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, А.Н. Коваленко

Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

В России и других индустриально развитых странах брюшной тиф является спорадическим заболеванием, в то же время некоторые регионы в мире остаются эндемичными по брюшному тифу и служат источниками его распространения в другие страны. В последние годы отмечается распространение штаммов *Salmonella enterica* серотип Typhi, резистентных к большинству применявшихся ранее традиционных для лечения брюшного тифа антибиотиков. Растет число сообщений о выявлении хинолонорезистентных штаммов сальмонелл и клинической неэффективности современных антимикробных препаратов при лечении брюшного тифа.

В данном обзоре литературы представлены основные сведения, касающиеся этиологии, эпидемиологии, патогенеза брюшного тифа. Подробно рассмотрена динамика изменения

резистентности *S. Typhi* к антимикробным препаратам и связанные с этим проблемы. Описаны клинические проявления брюшного тифа и его наиболее важных осложнений, методы его лабораторной диагностики. Особое внимание уделено выбору антибактериальной терапии с учетом изменившейся картины антибиотикорезистентности возбудителя и новых данных по эффективности и безопасности антибиотиков, особенно у детей и беременных. Рассмотрены вопросы лечения тяжелого брюшного тифа и его осложнений. Приведены данные по существующим брюшнотифозным вакцинам и перспективы специфической профилактики.

**Ключевые слова:** брюшной тиф, *Salmonella enterica* серотип Typhi, антибиотикорезистентность, терапия, профилактика.

### Current State of Enteric Fever

Yu.V. Lobzin, V.M. Volzhanin, A.N. Kovalenko

Russian Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

In developed countries as well as in Russia enteric fever occurs rarely, whereas several areas in the world are still endemic. At present, prevalence of resistance to most of conventional antimicrobials in *Salmonella enterica* serotype Typhi is increasing worldwide, including the

resistance to quinolones, with a number of documented cases of clinical failure of newer antimicrobial agents.

The article reviews the information on etiology, epidemiology, and pathogenesis of enteric fever. Temporal changes in antimicrobial resistance of *S. Typhi* and associated problems are given in detail. Clinical features of enteric fever and its complications, as well as approaches to laboratory diagnosis are described. The focus on the choice of antimicrobial agents for the treatment of enteric fever, taking into consideration changes in resistance patterns of the pathogen and up-to-date data on efficacy and safety of antibiotics, especially in children and pregnant women, is made. Treatment of severe

---

Контактный адрес:

Юрий Владимирович Лобзин,  
Российская военно-медицинская академия,  
кафедра инфекционных болезней  
194044, Санкт-Петербург, ул. Комиссара Смирнова, д. 10  
Тел/факс: (812) 329-71-65  
Эл. почта: 12160603@gelio.spb.ru

typhoid and its complications is also presented. Data on currently available typhoid vaccines and future of specific prophylaxis are considered.

## Введение

Брюшной тиф – острое инфекционное заболевание, вызываемое *Salmonella enterica* серотип Typhi, характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, увеличением печени и селезенки и своеобразными морфологическими изменениями лимфатического аппарата кишечника [1].

В качестве самостоятельного заболевания *брюшной тиф* (БТ) был выделен из группы «тифов» в 1820 г. Bretonneau, который обнаружил специфические анатомические изменения пейеровых бляшек в кишечнике. Несколько позже, в 1829 г., P. Louis выделил БТ из других заболеваний, протекающих с лихорадкой, на основании анатомических изменений лимфатических узлов кишечника и селезенки и впервые использовал термин «брюшной тиф» (*abdominale fièvre* – фр.). Он также описал такие характерные клинические феномены, как брюшнотифозная сыпь, перфорация кишечника, кишечное кровотечение. Возбудитель БТ в чистом виде был выделен G. Gaffky из селезенки инфицированных пациентов в 1884 г. и Е.И. Баженовым в 1885 г.

В XIX в. БТ был одной из ведущих причин смертности в антисанитарных условиях перенаселенных городов США и Европы. Обеспечение населения чистой питьевой водой и создание эффективной системы канализации и сбора отходов привело к значительному снижению частоты этого заболевания.

В 1948 г. T. Woodward с соавт. сообщили об успешном лечении БТ хлорамфениколом во время вспышки в Малайзии, и с этого времени началась современная эпоха антимикробной терапии БТ [2]. Введение в терапию БТ хлорамфеникола привело к тому, что это заболевание стало в большинстве случаев успешно излечиваться. Тем не менее, со временем появление и глобальное распространение штаммов, резистентных к хлорамфениколу, а в последующем и к другим антимикробным препаратам, превратилось в основное препятствие для эффективной терапии БТ [3]. Наконец, в настоящее время складывается ситуация, в которой имеется реальная угроза столкновения с БТ, не поддающимся терапии известными антибактериальными препаратами.

**Key words:** enteric fever, *Salmonella enterica* serotype Typhi, antimicrobial resistance, antimicrobial therapy, prophylaxis.

## Характеристика возбудителя

Возбудитель БТ относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonellae*, виду *S. enterica* серотип Typhi. *S. enterica* серотип Typhi (допустимые сокращения – *Salmonella* серотип Typhi, *S. Typhi*) в процессе эволюции выработала высоко адаптивные механизмы для персистенции в организме человека, обеспечивающие ее выживание и последующую передачу другим лицам.

*S. enterica* серотип Typhi представляет собой грамотрицательную подвижную палочку с перитрихально расположенными жгутиками, спор и капсул не образует. Морфологически не отличается от других сальмонелл. Является факультативным анаэробом. Биохимическими свойствами этого микроорганизма, как и других *Enterobacteriaceae*, являются ферментация глюкозы с образованием кислоты и расщепление нитратов. *S. Typhi* – единственный среди сальмонелл серотип, который не образует газ при ферментации глюкозы [4]. Не ферментирует лактозу. Хорошо растет на простых питательных средах.

Микроорганизм имеет липополисахаридные антигены O9 и O12, белковый жгутиковый антиген Hd и полисахаридный капсульный антиген Vi. Последний является характерной особенностью *S. enterica* серотип Typhi, хотя он выявлен также и у некоторых других сальмонелл – *S. enterica* серотип Hirschfeldii (paratyphi C) и Dublin, и у *Citrobacter freundii*. У некоторых штаммов *S. enterica* серотип Typhi, выделенных в Индонезии, имеется, кроме того, уникальный жгутиковый антиген Hj [5].

Недавно была расшифрована полная нуклеотидная последовательность генома *S. enterica* серотип Typhi (СТ18) – полирезистентного штамма, выделенного в 1993 г. во Вьетнаме от ребенка с БТ [6]. Геном СТ18 состоит из 4 809037 пар оснований и включает 4599 предположительно кодирующих последовательностей. При сравнении оказалось, что геномы *S. Typhi* СТ18, *S. typhimurium* LT2 [7] и *E. coli* [8] в целом характеризуются сходной организацией, несмотря на предположение, что *E. coli* и *S. enterica* серотип Typhi эволюционно разошлись около 100 млн лет назад. Сохранение одинакового порядка генов, возможно, объясняется сходными условиями обитания этих кишечных бактерий. Многие гены, уникальные для *S. enterica* серотип Typhi, представляют собой факторы патогенности.



*S. enterica* серотип Турпи в отличие от *E. coli* имеет несколько больших вставок в геноме, называемых «островки патогенности сальмонелл», которые предположительно являются недавними эволюционными приобретениями, связанными с горизонтальным переносом генов. Кроме того, в геноме *S. enterica* серотип Турпи выявлены менее протяженные повторяющиеся последовательности, которые, вероятно, также обуславливают патогенность микроорганизма.

Особенностью генома *S. enterica* серотип Турпи является присутствие более 200 псевдогенов, более половины которых инактивированы в результате «нонсенс»-мутаций, что дает основание предполагать их недавнее происхождение. Известно, что некоторые из этих генов представляют собой факторы вирулентности у *S. typhimurium*. Выявленная инактивация этих генов, возможно, объясняет то, что *S. enterica* серотип Турпи, в отличие от большинства других серотипов сальмонелл, специфична для одного хозяина (человека).

Штамм *S. enterica* серотип Турпи СТ18 содержит две плазмиды. Большая по размеру плазида рНСМ1 (218 тыс. п. н.) является конъюгативной и на участке в 168 тыс. п. н. проявляет >99% гомологию с плазмидой R27 [9]. В свою очередь, R27 представляет собой *incH1* плазмиду, впервые выделенную в 1960-е гг. из других сальмонелл и очень сходную с плазмидами резистентности к хлорамфениколу, обнаруженными у *S. enterica* серотип Турпи в 1970-е гг. [10]. Плазида рНСМ1 кодирует устойчивость к хлорамфениколу (*cat*), ампициллину (TEM-1, *bla*<sub>TEM</sub>), триметоприму (*dhfr*), сульфаниламидам (*sul* I, *sul* II) и стрептомицину (*strA*, *strB*). Меньшая по размеру плазида рНСМ2 (106,5 тыс. п. н.) имеет сходство с рMT1-плазмидой, которая связана с вирулентностью *Yersinia pestis*.

### Резистентность к антимикробным препаратам

Со времени введения в лечебную практику в 1948 г. хлорамфеникол стал стандартным антибиотиком для лечения БТ [2]. Несмотря на то что резистентные к хлорамфениколу штаммы появились уже в течение первых двух лет после начала его применения, до 1972 г. это явление не представляло серьезной проблемы, и хлорамфеникол по-прежнему оставался препаратом выбора при лечении БТ. В развитых странах его использование привело к снижению летальности, связанной с БТ, с 10 до <2%. Однако после крупных вспышек БТ в Мексике, Индии, Вьетнаме, Таиланде, Корее и Перу в начале–середине 1970-х, которые были вызваны штаммами, резистентными к хлорамфениколу, эф-

фективность этого антибиотика была поставлена под сомнение [3].

Резистентность к хлорамфениколу у *S. enterica* серотип Турпи была связана с высокомолекулярными конъюгативными *IncH1* плазмидами. Штаммы *S. enterica* серотип Турпи, выделенные во время тех эпидемий, оказались также устойчивы к сульфаниламидам, тетрациклину и стрептомицину, но в то же время чувствительны к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу), которые оставались эффективными альтернативными препаратами.

Однако в конце 1980-х – начале 1990-х гг. стало увеличиваться число сообщений о появлении штаммов *S. enterica* серотип Турпи, резистентных не только к хлорамфениколу, но и одновременно ко всем другим препаратам, традиционно применявшимся в качестве терапии первой линии (триметоприм/сульфаметоксазол, ампициллин) [3]. Эпидемические вспышки, вызванные такими полирезистентными штаммами, были зарегистрированы в Индии [3, 11], Пакистане [12], Вьетнаме [13], странах Ближнего Востока [14] и в Южной Африке [15]. Микроорганизмы, выделенные от больных во время этих вспышек, также несли высокомолекулярные *IncH1* плазмиды, кодировавшие гены резистентности. Подобные изменения в резистентности возбудителя привели к тому, что указанные антибиотики практически утратили свое значение в качестве препаратов выбора для терапии БТ.

Таким образом, резистентность к хлорамфениколу и другим традиционным антимикробным препаратам связана с конъюгативными плазмидами *IncH1*. Распространение же устойчивости возбудителя в эндемичном регионе является результатом клональной диссеминации одного полирезистентного штамма *S. enterica* серотип Турпи или передачи плазмиды резистентности другим штаммам этого микроорганизма [16–18].

В настоящее время полирезистентные штаммы *S. enterica* серотип Турпи очень широко распространены в различных частях Азии, составляя до 80% всех выделяемых штаммов этого возбудителя [19]. Более того, их число постоянно растет и в других частях света, в том числе и в развитых странах. Так, в США из всех штаммов, выделенных от пациентов с БТ в 1985–89 гг., резистентными к 5 и более антибиотикам были 0,6%, тогда как в 1996–97 гг. их доля составила уже 17% [20, 21]. В Великобритании частота полирезистентных штаммов *S. enterica* серотип Турпи за 10 лет увеличилась с 1,5% в 1989 г. до 26% в 1999 г. [22]. Однако следует отметить, что большинство таких штаммов является завезенными и выделяется от лиц, возвращающихся из Индии, Па-

кистана и других стран Азии. В то же время эндемичные случаи БТ в странах Европы и США, как правило, характеризуются относительно низкой частотой антибиотикорезистентности [20, 23].

Начиная с середины 1990-х одной из основных проблем, связанных с изменением антибиотикорезистентности сальмонелл, стало появление штаммов, устойчивых к налидиксовой кислоте и обладающих сниженной чувствительностью к фторхинолонам [22, 24, 25], которые являются современным стандартом химиотерапии БТ. Одним из объяснений этому является возросшая частота использования этой группы антибиотиков в клинической практике, а также в животноводстве.

В настоящее время штаммы со сниженной чувствительностью к фторхинолонам являются эндемичными в Индии, Пакистане и других странах Азии, при этом их распространенность постоянно возрастает [22, 26, 27] и, по некоторым данным, достигает уже 85% [28]. Так, в результате эпидемии БТ в Таджикистане в 1997 г., вызванной такими штаммами, в течение 6 мес было зарегистрировано 8000 случаев заболевания и 150 летальных исходов [29]. И хотя эти штаммы были чувствительны к фторхинолонам (по результатам определения чувствительности методом дисков), исследования методом разведения в агаре показали, что они были устойчивы к налидиксовой кислоте, а минимальная подавляющая концентрация (МПК) фторхинолонов была в 10 раз больше, чем для чувствительных штаммов. В Индии МПК ципрофлоксацина для штаммов *S. Typhi*, чувствительных к налидиксовой кислоте, составляет 0,002–0,125 мг/л, тогда как для штаммов, резистентных к налидиксовой кислоте, 0,023–1,0 мг/л ( $p < 0,05$ ) [27].

Более того, частота случаев БТ, вызванного штаммами, резистентными к налидиксовой кислоте и обладающими сниженной чувствительностью к фторхинолонам, увеличивается и в развитых странах, в которые эти штаммы завозятся лицами, возвращающимися из стран Азии. Так, в Великобритании, по данным лаборатории кишечных патогенов Лабораторной службы здравоохранения, в 1991 г. от девочки в возрасте 1 года, вернувшейся из Индии, был выделен полирезистентный штамм *S. enterica* серотип *Typhi*, устойчивый к налидиксовой кислоте (МПК 512 мг/л), который также характеризовался несколько сниженной, по сравнению с дикими штаммами, чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,6 мг/л). В 1995 г. частота выделения штаммов со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,38–0,75 мг/л по результатам Е-теста) оказалась равной уже 3%, в 1998 г. она возросла до 21% (32 из 151 штамма) и в 1999 г.

составила 23% [22]. Важно отметить, что все выделенные штаммы со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,25–1,0 мг/л) были высоко резистентны к налидиксовой кислоте (МПК 512 мг/л). В подавляющем большинстве случаев они были выделены от лиц, вернувшихся из Индии, Пакистана и других стран Азии. Более половины штаммов со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Однако в отличие от резистентности к хлорамфениколу, ампициллину и триметоприму устойчивость к ципрофлоксацину была связана с хромосомными генами. В США доля штаммов *S. Typhi*, устойчивых к налидиксовой кислоте и обладающих сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину, выделенных в период с 1996 по 2000 гг., также увеличилась с 7 до 23% [20, 21].

Устойчивость к хинолонам обычно связана с заменами аминокислотных остатков в А субъединице ДНК-гиразы в результате точечных мутаций в соответствующей области (quinolone-resistant determining region – QRDR) гена *gyrA*. [26, 30]. Известно, что у различных видов *Enterobacteriaceae* замены единичных аминокислот могут приводить к высокому уровню резистентности к налидиксовой кислоте и сниженной чувствительности к фторхинолонам [27]. В то же время для формирования полной устойчивости к фторхинолонам необходимо наличие нескольких кооперативно действующих мутаций в QRDR *gyrA*, *gyrB* или дополнительных мутаций в генах топоизомеразы IV (*parC*, *parE*), активация эффлюксных систем и/или снижение проницаемости клеточной стенки [30, 31].

До настоящего времени штаммов *S. enterica* серотип *Typhi*, полностью резистентных к фторхинолонам (ципрофлоксацину), выявлено не было. Однако существуют достаточно убедительные доказательства значительного снижения клинической эффективности фторхинолонов у пациентов, инфицированных штаммами *S. enterica* серотип *Typhi*, резистентными к налидиксовой кислоте и со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,125–2 мг/л). В литературе имеются сообщения, число которых постоянно увеличивается, о зарегистрированных в разных странах (Индии, Вьетнаме, Таджикистане, Великобритании, Дании, Франции, Канаде, Японии и др.) случаях клинической неэффективности терапии фторхинолонами БТ, вызванного штаммами со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину [22, 26–32]. Так, например, по данным исследований, проведенных в Индии, частота случаев клинической неэффективности терапии БТ фторхинолонами за период с

1997 по 1999 гг. увеличилась с 9,3 до 34,9% [33] и в настоящее время достигает более 50% [32].

В связи с этим использование существующих критериев для определения степени чувствительности *Salmonella* spp. к ципрофлоксацину, рекомендованных Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS), согласно которым МПК для умеренно резистентных штаммов составляет 1–2 мг/л, для резистентных –  $\geq$  4 мг/л [34], может приводить к получению заниженных и не соответствующих реальной картине данных по резистентности этого возбудителя к фторхинолонам. Учитывая упомянутые выше данные о клинической неэффективности фторхинолонов у пациентов с БТ, инфицированных штаммами со сниженной чувствительностью к ним (МПК ципрофлоксацина или офлоксацина от 0,06 до 2 мг/л), а также тот факт, что во всех случаях эти штаммы были резистентны и к налидиксовой кислоте, ряд авторов рекомендуют использовать МПК  $\geq$  125 мг/л в качестве пограничного значения для резистентных к фторхинолонам штаммов [30, 35]. Другим, наиболее оптимальным решением может быть включение налидиксовой кислоты в панель тестируемых антибиотиков (в целях скрининга) при определении чувствительности клинических штаммов *Salmonella* spp. В случае выявления резистентности к налидиксовой кислоте и отсутствия клинического ответа на терапию фторхинолонами следует определять МПК ципрофлоксацина [22, 30, 35]. Искусственно завышенные пограничные значения не только могут приводить к принятию неправильного клинического решения, но и способствовать получению неадекватных эпидемиологических данных, что, в свою очередь, сделает невозможным разработку оптимальной стратегии рационального использования антибиотиков в клинической практике.

В литературе имеются также единичные сообщения о выделении штаммов с высоким уровнем резистентности к цефтриаксону (МПК 64 мг/л) среди *S. enterica* серотипов Turphi и Paratyphi A [36, 37].

### Эпидемиология БТ

БТ относится к кишечным антропонозам. Единственным источником и резервуаром инфекции является человек. Источником инфекции чаще всего являются хронические бактерионосители возбудителя БТ, которые, оставаясь практически здоровыми, выделяют *S. enterica* серотип Turphi в течение многих лет. Представляют также опасность и болезненные легкими и атипичными формами БТ, продолжающие трудовую деятельность, в том числе на объектах питания и водоснабжения.

Механизм передачи возбудителя фекально-оральный. Контактно-бытовой путь передачи возбудителя наблюдается редко, преимущественно среди детей. Водные вспышки БТ возникают при загрязнении водоемов сточными водами, технической неисправности водопроводной, канализационной систем и сооружений, а также вследствие нарушения режима очистки воды. При водных вспышках заболевание имеет более длительный инкубационный период и протекает относительно легче, чем при пищевых, что связано с меньшей концентрацией возбудителя в воде. Возможность пищевого заражения обусловлена тем, что в некоторых продуктах (молоко, холодные мясные закуски) *S. enterica* серотип Turphi может не только сохраняться в течение длительного времени, но и размножаться, особенно в жаркое время года и при нарушении условий хранения. Риск возникновения заболевания в этих случаях увеличивается вследствие большой инфицирующей дозы возбудителя.

Заболевание встречается во всех климатических зонах и частях света. Однако в большей степени оно характерно для стран с жарким климатом и низким санитарным уровнем. В настоящее время БТ наиболее широко распространен в развивающихся странах, что обусловлено низким уровнем санитарной культуры, высокой плотностью населения, отсутствием централизованного водоснабжения и канализации. Эндемичными по этому заболеванию регионами являются страны Индийского субконтинента, Центральной и Юго-Восточной Азии, Африки, Южной и Центральной Америки. Достоверные данные по заболеваемости и смертности от БТ в этих регионах отсутствуют, так как в большинстве случаев не проводится культуральное исследование крови, и до 90% пациентов с БТ лечатся в амбулаторных условиях. Недавние исследования, проведенные в эндемичных областях, показали, что реальные уровни заболеваемости значительно выше официальных данных эпидемиологических служб. Так, например, в районе дельты р. Меконг во Вьетнаме ежегодная частота БТ составляет 198 на 100 тыс. населения, а в Дели (Индия) – 980 на 100 тыс. населения [38, 39]. По наиболее точным подсчетам, проведенным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется как минимум 16 млн новых случаев БТ и 600 тыс. летальных исходов, связанных с этим заболеванием [40].

Напротив, в развитых странах, таких как США и страны Европы, а также в России заболеваемость БТ намного ниже и носит спорадический характер. Заболевание развивается в большинстве случаев у лиц, вернувшихся из эндемичных по БТ регионов с высокой заболеваемостью, а также в виде периоди-

чески возникающих небольших вспышек [41]. Начиная с 1990 г. заболеваемость в Российской Федерации сохраняется на низком уровне и составляет всего 0,2 случая на 100 тыс. населения (ежегодное число случаев БТ около 200). В 2003 г. на территории РФ было зарегистрировано 186 случаев БТ, показатель на 100 тыс. населения составил 0,13. В то же время существуют территории, неблагополучные по БТ (Дагестан, Чеченская Республика). Из республик ближнего зарубежья наибольшая заболеваемость отмечается в регионах Средней Азии (Таджикистан, Узбекистан и др.) [29].

Доказанными факторами риска заболевания БТ в эндемичных областях являются употребление прохладительных напитков и мороженого в пунктах уличного питания, некипяченой воды, тесные бытовые контакты с больными или реконвалесцентами БТ, плохие условия жизни и недостаточная санитарная обеспеченность, а также предшествующая антибактериальная терапия.

Восприимчивость людей к БТ различна, несмотря на то что возбудитель является облигатным патогеном и эволюционно приспособился к паразитированию исключительно в организме человека. Невосприимчивость к заболеванию обусловлена наличием специфического иммунитета в результате перенесенного заболевания, бытовой иммунизации или вакцинации.

### Ключевые звенья патогенеза БТ

По данным исследований на добровольцах, инфицирующая доза *S. enterica* серотип Турпи составляет от 1000 до 1 млн микробных клеток [31, 42]. Также установлено, что Vi-негативные штаммы возбудителя БТ характеризуются более низкой контагиозностью и вирулентностью, чем Vi-позитивные штаммы.

Одним из важнейших механизмов защиты макроорганизма является кислотность желудочного сока – барьер, который должен преодолеть возбудитель БТ на пути к тонкому кишечнику. В связи с этим такие факторы, как ахлоргидрия (в том числе и связанная с возрастом), перенесенная гастрэктомия, применение антацидов в больших дозах, терапия H<sub>2</sub>-блокаторами или ингибиторами протонного насоса, снижают инфицирующую дозу. Достигнув нижнего отдела тонкой кишки, бактерии прикрепляются к клеткам слизистой оболочки, а затем внедряются в нее. Особые эпителиальные M-клетки, покрывающие пейеровы бляшки, являются наиболее вероятным местом интернализации *S. enterica* серотип Турпи и ее проникновения в подлежащую лимфоидную ткань. Далее бактерии транслоцируются в прилежащие лимфоидные фол-

ликулы кишечника и мезентериальные лимфатические узлы (см. рисунок).

Неотъемлемой частью патогенеза БТ является способность *S. enterica* серотип Турпи выживать и

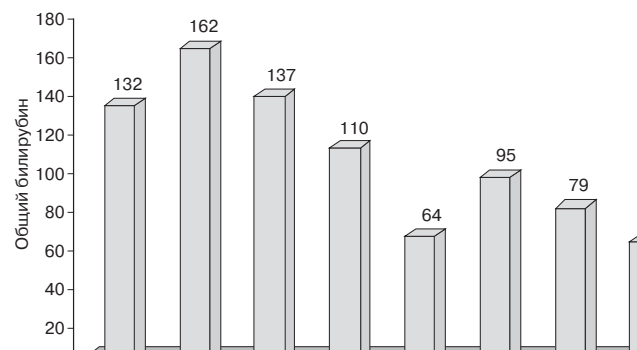


Схема патогенеза брюшного тифа

размножаться внутри мононуклеарных фагоцитов (макрофагов) лимфатических узлов, печени и селезенки [43]. В критический момент, который, вероятно, определяется количеством возбудителя, его вирулентностью и реактивностью организма-хозяина, бактерии выходят из своего внутриклеточного «убежища» и поступают в системный кровоток, что приводит к возникновению бактериемии.

В фазе бактериемии микроорганизмы распространяются по всему организму, достигая вторичных очагов инфекции, которыми чаще всего являются ретикулоэндотелиальные клетки печени, селезенки, костный мозг, желчный пузырь и пейеровы бляшки терминального отдела подвздошной кишки. Инвазия желчного пузыря возникает в результате непосредственного проникновения возбудителя из крови или ретроградного его распространения по желчевыводящим путям. Бактерии, выделяющиеся с желчью, повторно внедряются в кишечную стенку или выделяются с калом. Количество микроорганизмов в острой фазе заболевания составляет в среднем 1 клетка/мл крови (около 66% из них располагаются внутри фагоцитов) и около 10 клеток/мл костного мозга [44, 45]. Несмотря на то что при гибели *S. enterica* серотип Турпи выделяется мощный эндотоксин, летальность при данном заболевании в целом остается низкой (<1%).

При тяжелом течении заболевания взаимодействие бактериальных факторов (в первую очередь эндотоксина) и иммунных медиаторов макроорганизма в лимфоидной ткани может способствовать некрозу пейеровых бляшек [1, 46]. В зависимости от функционального состояния системы мононуклеарных фагоцитов бактерии, локализуясь в очагах инфекции, либо погибают, либо обуславливают различные органые поражения (менингиты, остеомиелиты, пиелиты, пневмонии, абсцессы).

В формировании защиты от БТ как после перенесенной инфекции, вызванной *S. Turpi*, так и после активной иммунизации, важную роль играет Т-клеточный иммунитет. Роль гуморального звена иммунитета остается неясной, несмотря на определяемые титры антител к Vi-, O- и H-антигенам у вакцинированных или переболевших БТ лиц.

### Клинические особенности БТ

Клинические проявления и тяжесть БТ варьируют в зависимости от исследуемой популяции больных. Большинство пациентов, поступающих в стационар с БТ, в возрасте от 5 до 25 лет. Исследования в эндемичных регионах показывают, что у большинства пациентов с БТ, особенно детей до 5 лет, заболевание проявляется неспецифическими симптомами, что не позволяет клинически распоз-

нать его как БТ [38, 39]. В таких условиях от 60 до 90% пациентов с БТ не получают адекватной медицинской помощи или лечатся амбулаторно [38, 39].

Инкубационный период при БТ обычно составляет 7–14 дней, однако может колебаться от 3 до 60 дней в зависимости от количества попавшего в организм возбудителя и состояния макроорганизма. В течении заболевания выделяют следующие периоды: 1) начальный; 2) разгар; 3) угасание основных клинических проявлений; 4) выздоровление.

В типичных случаях БТ начинается постепенно. Развитие фазы бактериемии сопровождается появлением лихорадки и общей слабости. Типичная клиническая картина в начальный период характеризуется гриппоподобными симптомами, лихорадкой (редко с небольшим ознобом), головной болью, недомоганием, слабостью. Температура тела вначале невысокая, затем прогрессивно повышается, достигая к началу 2-й недели максимума (39–40 °С) и становясь постоянной, что является отражением выраженной токсемии. Наряду с этими симптомами снижается или исчезает аппетит, нарушается сон (сонливость днем, бессонница ночью), отмечается тошнота, дискомфорт в области живота без четкой локализации, метеоризм и вздутие живота, сухой кашель, миалгии. У взрослых чаще наблюдается запор, тогда как у детей, а также у ВИЧ-инфицированных взрослых более характерной является диарея [47, 48]. Отсутствие абдоминальных симптомов и нормальный стул нетипично для БТ. С каждым днем указанные симптомы усиливаются, и к 7–9-му дню (началу 2-й недели) заболевание достигает полного развития; в это же время больные чаще всего обращаются за медицинской помощью и попадают в стационар.

Иногда БТ начинается в виде острого гастроэнтерита или энтерита без выраженной общей интоксикации, когда в первые дни беспокоят тошнота, рвота, жидкий стул без патологических примесей, разлитые боли в животе, а в последующем появляются характерные симптомы болезни.

При обследовании больного в начальном периоде заболевания выявляются преимущественно симптомы общей интоксикации без четких объективных признаков органых поражений [1, 48]. Из последних, как правило, отмечаются обложенный язык, болезненность живота при пальпации, гепато- и спленомегалия. Может быть выявлен симптом Падалки (болезненность при пальпации в правой подвздошной области, там же притупление перкуторного звука, урчание слепой кишки при пальпации). Характерным проявлением БТ считается относительная брадикардия, хотя во многих случаях этот признак не является обязательным.

Экзантема, наблюдаемая в 5-30% случаев, представлена розовыми пятнами или пятнисто-папулезными элементами (*roseola elevata*), около 2–4 мм в диаметре, бледнеющими при надавливании. Сыпь обычно локализуется на передней брюшной стенке и груди, более редко на спине, верхних и нижних конечностях. Число элементов сыпи, как правило, небольшое, до десяти, хотя бывают случаи с обильной сыпью и даже с геморрагическим компонентом.

У пациентов могут появляться эпизоды спутанного сознания, во многих случаях развивается характерное состояние, получившее название «тифозный статус» и являющееся проявлением инфекционно-токсической энцефалопатии. У детей до 5 лет могут отмечаться судороги [48].

Общий анализ крови при БТ характеризуется кратковременным, в первые 2–3 дня умеренным лейкоцитозом, который затем сменяется лейкопенией со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ан- или гипоеозинофилией, относительным лимфоцитозом. Содержание гемоглобина и количество тромбоцитов обычно нормальное или снижено. СОЭ часто умеренно повышена. Лабораторными методами может быть выявлен ДВС-синдром (субклинический), который чаще всего не имеет клинического значения. Уровни ферментов печени обычно в 2–3 раза превышают верхнюю границу нормы.

Помимо типичных клинических форм могут наблюдаться атипичные формы БТ (абортивные и стертые). Абортивные формы характеризуются началом и развертыванием более или менее характерных признаков заболевания, но с быстрым (через 5–7, иногда через 2–3 дня), нередко критическим снижением температуры, исчезновением всех симптомов и переходом в стадию выздоровления. К стертым формам относят случаи БТ с кратковременной субфебрильной температурой (не более 38 °С), слабо выраженными симптомами интоксикации и отсутствием многих характерных признаков заболевания (брадикардии, запора, сыпи).

Осложнения при БТ встречаются у 10–15% пациентов и развиваются преимущественно на 3-й неделе заболевания, когда снижается лихорадка и уменьшаются основные симптомы заболевания. Среди множества описанных осложнений БТ (табл. 1) наиболее важными являются желудочно-кишечное кровотечение, перфорация кишечника, инфекционно-токсическая энцефалопатия и шок.

**Желудочно-кишечное кровотечение**, развивающееся приблизительно у 10% больных, является результатом эрозии сосуда в некротизированной пейеровой бляшке. В большинстве случаев кровотечение небольшое и разрешается самостоятельно (не требуя гемотрансфузии и/или оперативного вмешательства), однако у 2% пациентов оно бывает

Таблица 1. Наиболее важные осложнения брюшного тифа

<b>Со стороны ЖКТ</b>	Перфорация кишечника Кишечное кровотечение Гепатит Холецистит (как правило, субклинический) Панкреатит
<b>Со стороны сердечно-сосудистой системы</b>	Миокардит Изменения на ЭКГ без клинической симптоматики Инфекционно-токсический шок
<b>Психоневрологические</b>	Инфекционно-токсическая энцефалопатия Делирий Психозы Менингит Нарушения координации движений
<b>Со стороны дыхательной системы</b>	Бронхит Пневмония
<b>Гематологические</b>	Анемия ДВС-синдром (как правило, субклинический) Гемолитико-уремический синдром
<b>Другие</b>	Абсцессы (головного мозга, печени, селезенки, мягких тканей, лимфатических узлов и др.) Остеомиелит Самопроизвольный аборт Рецидивы БТ Хроническое бактерионосительство

значительным и может стать причиной смерти в случае вовлечения в процесс крупного сосуда.

**Перфорация кишечника** (обычно подвздошной кишки) – это самое серьезное осложнение, встречающееся у 1–3% госпитализированных пациентов [49, 50]. Перфорация клинически может проявляться симптомами «острого живота» или в более стертой форме – некоторым усилением у пациента с БТ боли в животе, тахикардией и снижением артериального давления.

Угнетение сознания или **инфекционно-токсическая энцефалопатия** («тифозный статус») являются характерными осложнениями БТ и при присоединении шока сопровождаются повышением летальности. У части больных возникает психомоторное возбуждение, вплоть до делирия, или они могут находиться в оглушенном состоянии, однако развитие комы наблюдается редко. Частота этих проявлений интоксикации варьирует в различных регионах: от 10–40% госпитализированных больных с БТ в Индонезии и Папуа Новой Гвинее [51, 52] до менее 2% в Пакистане и Вьетнаме [13]. Данные географические различия пока не нашли своего объяснения.

Беременность на фоне БТ может закончиться самопроизвольным абортom, хотя своевременная и адекватная антимикробная терапия позволяет снизить частоту данного осложнения [53]. Вертикальная передача возбудителя от матери к плоду может привести к развитию неонатального БТ – редкого, но серьезного и угрожающего жизни новорожденного заболевания [54].

Рецидивы БТ развиваются в 5–10% случаев, обычно через 2–3 нед после исчезновения лихорадки. Рецидивы протекают легче, чем первая атака заболевания, а штаммы *S. enterica* серотип Турпи, выделенные от пациентов с рецидивом, как правило, характеризуются той же чувствительностью к антибиотикам, что и первоначально выделенные штаммы.

После перенесенного БТ также может развиваться реинфекция, связанная с повторным инфицированием другим штаммом. Для ее дифференциации от рецидива можно использовать метод молекулярного типирования [55]. До 10% реконвалесцентов, не получавших этиотропную терапию, выделяют *S. enterica* серотип Турпи с испражнениями еще в течение до 3 мес после выздоровления (острое носительство). От 1 до 5% пациентов, перенесших БТ, выделяют возбудитель более 1 года (хроническое носительство), а иногда пожизненно. При этом до 25% хронических бактерионосителей не имеют в анамнезе БТ и являются бессимптомными. Хроническое носительство наиболее характерно для женщин, особенно в пожилом возрасте, для лиц, страда-

ющих желчнокаменной болезнью, а также для детей первого года жизни.

Летальность при БТ в настоящее время составляет в среднем менее 1% и широко варьирует в различных регионах. Среди госпитализированных пациентов частота летальных исходов составляет от 2% и менее в Пакистане и Вьетнаме [13] до 30–50% в некоторых областях Папуа Новой Гвинее и Индонезии [51, 52]. Наиболее высокий показатель летальности отмечается у грудных детей и пожилых пациентов [48]. Основной причиной, способствующей неблагоприятному исходу БТ, является позднее назначение эффективной антибактериальной терапии.

### Диагностика БТ

Отсутствие специфических симптомов в начальном периоде затрудняет клиническую диагностику БТ, особенно в развитых странах, где заболевание носит спорадический характер. В эндемичных регионах лихорадка неясного генеза продолжительностью более 7 дней рассматривается как БТ до тех пор, пока не будет установлен другой диагноз.

Для подтверждения диагноза БТ необходимо выделение *S. enterica* серотип Турпи из клинического материала. Стандартным методом микробиологической диагностики БТ является **культуральное исследование крови**. При условии посева достаточного объема крови чувствительность этого метода у пациентов с БТ составляет 60–80%, что связано с относительно низкой концентрацией в крови возбудителя (<15 клеток/мл). Чувствительность культурального исследования крови наиболее высокая в течение 1-й недели заболевания, снижается при предшествующем применении антибиотиков и увеличивается при увеличении соотношения объем крови/объем питательной среды. В связи с тем, что большая часть *S. enterica* серотип Турпи находится в крови внутри мононуклеарных клеток, можно выполнять центрифугирование крови и посев лейкоцитарно-тромбоцитарной фракции крови (или светлого слоя кровяного сгустка) [44]. Такой подход позволяет сократить время получения результатов исследования, однако не повышает чувствительность метода.

**Культуральное исследование костного мозга** обладает более высокой чувствительностью: 80–95%, в том числе у пациентов, получавших антибиотиков в течение предшествующих 5 дней, и независимо от длительности заболевания [45], однако этот метод не получил широкого распространения. Исследование гемокультуры менее чувствительно, чем исследование костного мозга [44, 45], однако

одновременное проведение культурального исследования крови, костного мозга и содержимого кишечника позволяло повысить чувствительность исследования до 95% и более [42].

**Исследование содержимого двенадцатиперстной кишки или желчи**, полученной при дуоденальном зондировании, которое является неинвазивным методом сбора материала, может помочь в лабораторной диагностике БТ. В одних исследованиях результаты посева дуоденального содержимого оказывались положительными даже у детей с отрицательными результатами исследования костного мозга, в других одновременное культуральное исследование крови и материала, полученного при дуоденальном зондировании, демонстрировало такую же чувствительность, что и исследование костного мозга [42].

Для посева также можно использовать **мочу и скарификаты кожи** из элементов сыпи, однако эти методы практически не используются.

Эффективность бактериологического **исследования кала** зависит от количества взятого материала и длительности заболевания. В среднем исследование копрокультуры дает положительный результат в 30% случаев БТ [42, 56], у детей частота выделения возбудителя из кала в 2 раза выше, чем у взрослых. Для выявления бактериовыделителей в связи с волнообразным характером выделения *S. enterica* серотип Турпи необходимо исследовать кал многократно.

В связи с вышеуказанным, как у взрослых, так и у детей идеальным методом лабораторной диагностики является одновременное культуральное исследование нескольких видов клинического материала (кровь, костный мозг, кал, образцы, полученные при дуоденальном зондировании) [42, 56].

Ранее для диагностики БТ широко использовалась реакция агглютинации Видаля, основанная на выявлении антител к О- и Н-антигенам *S. enterica* серотип Турпи. В настоящее время диагностическое значение этого метода является спорным [57, 58]. Во-первых, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность его значительно варьирует в различных географических регионах [59–61]. Так, в недавнем исследовании, проведенном в Нигерии, из 80 пациентов с подозрением на кишечную инфекцию, у 39 реакция агглютинации Видаля оказалась положительной с титрами от 1:80 до 1:320. При этом ни у одного из пациентов при культуральном исследовании клинического материала (кровь, моча, кал) не было выделено сальмонелл [59]. Во-вторых, *S. enterica* серотип Турпи имеет антигены, сходные с антигенами других серотипов сальмонелл, а также перекрестно реагирующие

эпитопы с другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*. В-третьих, у части больных БТ реакция Видаля остается отрицательной на всем протяжении заболевания или не наблюдается значимого повышения титра антител. И наоборот, интерпретация результатов реакции Видаля может быть затруднительной у иммунизированных пациентов, имеющих антитела к БТ. Несмотря на это, в некоторых эндемичных регионах **реакция агглютинации Видаля** в различных модификациях по-прежнему широко используется, прежде всего в силу невозможности организовать бактериологическое исследование [57, 62].

В последние годы разработаны новые серологические методы диагностики БТ, такие как **иммуноферментный анализ (ИФА)**, **реакция встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ)**, **радиоиммунологический анализ (РИА)**, реакция коагглютинации, **реакция О-агрегатгемагглютинации (О-АГА)**, однако они не обладают достаточной чувствительностью, специфичностью и скоростью получения результатов, чтобы рекомендовать их для широкого использования в рутинной практике [1, 63–65].

Для определения *S. enterica* серотип Турпи непосредственно в биологическом материале (кровь, кал) были разработаны тесты, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот, и различные модификации **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** [66, 67]. Однако из-за технической сложности и высокой стоимости эти методы имеют небольшие перспективы широкого использования в большинстве регионов, где БТ является распространенным заболеванием.

Дифференциальная диагностика БТ в эндемичных регионах проводится с другими эндемичными заболеваниями, протекающими с лихорадкой: малярией, туберкулезом, амёбным абсцессом печени, энцефалитом, гриппом, лихорадкой Денге, лептоспирозом, инфекционным мононуклеозом, эндокардитом, бруцеллезом, иерсиниозом, сыпным тифом, висцеральным лейшманиозом, глубокими абсцессами, лимфопролиферативными заболеваниями, коллагенозами. В странах, где заболеваемость БТ носит спорадический характер, решающим в постановке диагноза является **сбор эпидемиологического анамнеза** с указанием на недавнюю поездку в эндемичный по БТ регион.

## Лечение БТ

Комплексная терапия больных БТ в условиях стационара должна включать адекватную антибактериальную терапию, соответствующий уход, адекватное питание, контроль водно-электролитного баланса и поддержание гомеостаза. Своевременное



Таблица 2. Антибактериальная терапия неосложненного БТ [31]

Чувствительность возбудителя БТ	Препараты выбора		Альтернативные препараты	
	антибиотик <sup>1</sup>	режим дозирования	антибиотик <sup>1</sup>	режим дозирования
Чувствительный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Хлорамфеникол <i>или</i> амоксциллин <i>или</i> ко-тримоксазол	50–75 мг/кг в сутки в 4 приема  75–100 мг/кг в сутки в 3 приема
Полирезистентный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Азитромицин <i>или</i> цефалоспорины III поколения (цефиксим)	8 мг/кг <sup>2</sup> в сутки в 2 приема 10 мг/кг в сутки однократно 20 мг/кг в сутки в 2 приема
Хинолоно-резистентный <sup>3</sup>	Азитромицин <i>или</i> фторхинолон (ципрофлоксацин)	10 мг/кг в сутки однократно 20 мг/кг в сутки в 2 приема	Цефалоспорины III поколения (цефиксим)	20 мг/кг в сутки в 2 приема

**Примечание.** <sup>1</sup> Все препараты назначаются внутрь. <sup>2</sup> По триметоприму.

<sup>3</sup> Оптимальный режим терапии не установлен. Эффективными считаются азитромицин, цефалоспорины III поколения или 10–14-дневный курс лечения фторхинолонами в высоких дозах. В настоящее время изучается возможность использования комбинаций антибиотиков у этой категории пациентов.

выявление и лечение возможных осложнений предотвращают неблагоприятные исходы заболевания.

Антибактериальная терапия должна начинаться сразу после установления у пациентов диагноза БТ, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. По возможности, выбор антибиотиков должен производиться на основании локальных данных по антибиотикорезистентности, а коррекция терапии на основании результатов культурального исследования в каждом конкретном случае (табл. 2).

В настоящее время самыми эффективными антибиотиками для лечения БТ являются **фторхинолоны**. Эта группа препаратов продемонстрировала эффективность при лечении БТ, вызванного как чувствительными, так и полирезистентными штаммами *S. enterica* серотип Turphi. При этом все наиболее доступные и широко используемые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, флероксацин) обладали высокой активностью в отношении возбудителя БТ и одинаковой клинической эффективностью. Наряду с высокой *in vitro* активностью эти препараты хорошо проникают в макрофаги и достигают высоких концентраций в кишечнике и желчевыводящих путях.

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, включавших пациентов, инфицированных хинолоночувствительными штаммами *S. enterica* серотип Turphi, фторхинолоны продемонстрировали безопасность и высокую эффективность во всех возрастных группах, в том числе у детей, даже при использовании коротких курсов терапии (3–7 дней) [68–72]. Так, средняя длительность лихорадки составила менее 4 дней, а клиническая эффективность до 98%. Рецидивы заболевания и бактерионосительство наблюдались менее чем в 2% случаев. Результаты проведенных исследований также подтверждают, что при применении фторхинолонов терапевтический эффект наступает быстрее и частота последующего бактерионосительства более низкая, чем при применении традиционных препаратов для лечения БТ (хлорамфеникола и ко-тримоксазола) (табл. 3).

В последние годы широко дискутируются три вопроса, связанных с использованием фторхинолонов в лечении БТ: потенциальная токсичность у детей; стоимость; появление и распространение штаммов, резистентных к этой группе препаратов.

Несмотря на ранее установленное в экспериментах на животных повреждающее действие фторхинолонов на суставной хрящ, в настоящее

Таблица 3. Обобщенные данные исследований по антибактериальной терапии БТ\*

Препарат	Число исследованных	Общее число пациентов (из них детей)	Полирезистентные штаммы <sup>1</sup> (в т.ч. к налидиксовой кислоте <sup>2</sup> ), %	Клиническая неэффективность <sup>3</sup> , %	Микробиологическая неэффективность <sup>4</sup> , %	Средняя длительность лихорадки после начала терапии, дн	Частота рецидивов <sup>5</sup> , %	Бактериовыделение с калом после выздоровления, %
Хлорамфеникол	35	1078 (29)	0 (0)	4,8	0,8	5,4	5,6	5,9
Ко-тримоксазол	10	291 (16)	0 (0)	9,3	0	6,0	1,7	3,5
Ампициллин или амоксициллин	8	279 (47)	0 (0)	7,9	1,2	6,4	2,2	4,1
Цефтриаксон	13	393 (60)	41 (0)	8,7	1,5	6,1	5,3	1,2
Цефиксим	4	160 (100)	90 (0)	9,4	1,9	6,9	3,1	0,8
Фторхинолоны <sup>6</sup>	17	1049 (25)	56 (4)	2,1	0,4	3,9	1,2	1,5
Азитромицин	4	156 (21)	32 (16)	3,2	1,3	4,4	0	0
Азтреонам	4	101 (63)	31 (0)	6,9	0	5,8	1,0	1,0

**Примечание.** \* Использованы данные 57 рандомизированных контролируемых исследований с участием взрослых и детей, проведенных в 1964-2000 гг. [31] с изменениями).

<sup>1</sup> Штаммы, резистентные к хлорамфениколу, ампициллину и ко-тримоксазолу.

<sup>2</sup> На основании исследований, в которых проводилось определение чувствительности возбудителя к налидиксовой кислоте.

<sup>3</sup> Сохранение симптомов заболевания или развитие осложнений, потребовавших продолжения антибактериальной терапии.

<sup>4</sup> Положительный результат культурального исследования крови или образца костного мозга на момент завершения терапии.

<sup>5</sup> Появление симптомов БТ с выделением возбудителя из крови и/или образца костного мозга после выписки из стационара.

<sup>6</sup> В исследованиях использовались ципрофлоксацин, офлоксацин, флороксацин и пефлоксацин.

время имеются достаточно убедительные доказательства безопасности их использования у детей, полученные при длительном применении фторхинолонов у детей с муковисцидозом, а также при использовании коротких курсов у детей с БТ или с дизентерией [68, 73–75]. В этих исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая токсичности в отношении костной или хрящевой ткани, разрыва сухожилий или отдаленных последствий в виде задержки роста. Производство генериков фторхинолонов в Азии значительно снизило их стоимость. Однако появление устойчивости к этим препаратам в странах с их низкой стоимостью и доступностью со временем станет самым серьезным ограничением для использования фторхинолонов.

Таким образом, в настоящее время препаратами выбора для лечения БТ, вызванного хинолоночувствительными штаммами *S. enterica* серотип Турпи, особенно в регионах с высокой распространенностью полирезистентных штаммов этого возбудителя, должны быть фторхинолоны, которые могут использоваться в любых возрастных группах. Все наиболее широко доступные фторхинолоны – ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин характеризуются практически одинаковой клинической эффективностью. Норфлоксацин, обладающий низкой биодоступностью при приеме внутрь, не должен использоваться для лечения БТ. Длительность терапии составляет 5–7 дней (см. табл. 2). При этом особенно эффективными с точки зрения сдерживания эпидемических вспышек считаются короткие курсы лечения (от 3 до 5 дней).

У пациентов, инфицированных хинолонорезистентными штаммами *S. enterica* серотип Турпи, оптимальный режим пока не найден, причем эффективность терапии фторхинолонами напрямую зависит от длительности курса [26]. Так, лечение максимальными рекомендованными дозами (офлоксацин 20 мг/кг в сутки) в течение 7–10 дней оказалось эффективным у 90-95% пациентов с БТ, вызванным хинолонорезис-

тентными штаммами. Однако в этих случаях длительность лихорадки на фоне проводимой терапии была выше (в среднем 7 дней), а частота бактерионосительства у реконвалесцентов достигала 20% [76]. В настоящее время для терапии БТ, вызванного хинолонорезистентными штаммами, рекомендуется использовать фторхинолоны в максимальных дозах (20 мг/кг в сутки) длительными курсами (как минимум 10–14 дней) [31] с последующим тщательным обследованием реконвалесцентов с целью выявления сохраняющегося бактериовыделения *S. enterica* серотип Турпи с калом. В большинстве случаев хинолонорезистентные штаммы обладают множественной лекарственной устойчивостью, в связи с чем выбор антибиотиков в такой ситуации ограничен дорогостоящими альтернативными препаратами, к которым относятся цефалоспорины III поколения и, возможно, азитромицин [31, 42, 76].

**Цефалоспорины III поколения** (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) являются высокоактивными препаратами, однако их использование для лечения БТ дает противоречивые результаты. В одних исследованиях эти препараты демонстрируют высокую клиническую эффективность, в том числе и при лечении БТ, не отвечающего на терапию фторхинолонами [77], тогда как в других – более низкую, по сравнению с препаратами других групп, особенно при использовании коротких курсов [36, 69, 78]. В целом, сравнительные клинические исследования показывают, что фторхинолоны являются более эффективными препаратами, чем цефалоспорины III поколения (см. табл. 3). В рандомизированных клинических исследованиях терапии БТ цефтриаксоном и цефиксимом длительность лихорадки составляла в среднем 7 дней, а клиническая эффективность была равной 90–95% [69, 79]. Рецидивы заболевания наблюдались в 3–6% случаев, частота бактерионосительства у реконвалесцентов составила менее 3% (см. табл. 3). Тем не менее, несмотря на единичные сообщения о появлении штаммов, резистентных к цефалоспорином III поколения, и противоречивые результаты клинических исследований, эти препараты являются препаратами выбора для лечения БТ (курс 7–14 дней), вызванного хинолонорезистентными и/или полирезистентными штаммами *S. enterica* серотип Турпи. Более того, некоторые авторы считают цефалоспорины III поколения предпочтительными препаратами для лечения БТ у детей [36, 79].

Лечение БТ 5- или 7-дневными курсами **азитромицина** оказалось высокоэффективным как у взрослых пациентов с БТ, так и у детей [70, 71, 80]. В контролируемых исследованиях его клиническая эффективность достигала 95%. Нормализация тем-

пературы тела происходила в среднем в течение 4–6 дней, частота рецидивов и бактерионосительства у реконвалесцентов составляла менее 3% (см. табл. 3). Азитромицин показан в тех же ситуациях, что и цефалоспорины III поколения, и, возможно, в будущем станет одним из важнейших антибиотиков для лечения БТ. Азитромицин назначается внутрь один раз в сутки; оптимальная длительность терапии при БТ составляет 7 дней [31].

Хотя большого опыта применения **азтреонама**, **имипенема** и **меропенема** для лечения БТ не имеется, эти препараты *in vitro* активны в отношении сальмонелл и потенциально могут быть альтернативой при невозможности использования фторхинолонов, цефалоспоринов и азитромицина.

В последнее время рассматривается возможность использования комбинаций **двух антибиотиков** для лечения БТ, вызванного штаммами со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину. Уже имеются сообщения о синергизме *in vitro* и более высокой активности таких комбинаций антибиотиков, как ципрофлоксацин + триметоприм [81] и ципрофлоксацин + амоксициллин [82], в отношении штаммов *S. enterica* серотип Турпи со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину.

Применение традиционных препаратов для лечения БТ – **хлорамфеникола** и в меньшей степени **амоксициллина** (ампициллина) и **ко-тримоксазола**, возможно только в тех регионах, где возбудитель остается чувствительным к этим препаратам, а использование фторхинолонов невозможно по каким-либо причинам [31, 42]. В идеале следует ориентироваться на результаты определения чувствительности выделенного штамма *S. enterica* серотип Турпи у конкретного пациента. Эти препараты имеют низкую стоимость, широко доступны и характеризуются относительно низкой токсичностью. Они обеспечивают уменьшение клинических проявлений заболевания с постепенной нормализацией температуры в течение 5–7 дней. Однако курс лечения хлорамфениколом (и другими традиционными препаратами) составляет 2–3 недели, а 4-кратный прием препарата резко снижает комплаентность. Так, например, взрослый пациент с БТ в течение всего курса лечения должен принять более 250 капсул хлорамфеникола. Более того, несмотря на клиническую эффективность при лечении БТ этими препаратами, которая достигает приблизительно 95%, частота рецидивов и бактерионосительства после выздоровления остается более высокой (соответственно 1–7% и 2–10%), чем при использовании современных антимикробных препаратов (см. табл. 3). Все традиционные препараты обладают сходной с хлорамфениколом эффективностью

при применении их внутрь для лечения случаев, вызванных чувствительными штаммами, при этом они обеспечивают более низкую частоту рецидивов БТ и бактерионосительства у реконвалесцентов (см. табл. 3) [42].

Данные, касающиеся лечения беременных женщин с БТ, немногочисленны. Безопасными антибиотиками в этой категории пациентов считаются амоксициллин и цефалоспорины III поколения [53]. Имеется несколько сообщений об успешном использовании фторхинолонов [83], хотя по-прежнему их применения избегают в связи с потенциальной опасностью для плода. Несмотря на это, большинство экспертов сходятся во мнении, что эти препараты могут быть безопасно использованы для лечения БТ во время беременности [83, 84].

**Лечение при тяжелом течении брюшного тифа.** Факторами риска тяжелого течения БТ и развития осложнений являются:

- поздняя госпитализация больных (позже 7-го дня заболевания);
- стресс различного генеза в конце инкубационного периода и в начале заболевания;
- неадекватная антибактериальная и патогенетическая терапия;
- дети младше 3 лет и взрослые старше 65 лет;
- сопутствующие инфекционные заболевания (малярия, вирусный гепатит и др.);
- хронические заболевания: сердечная недостаточность любого генеза, цирроз печени, сахарный диабет с поражением сердца и почек, хроническая почечная недостаточность и др.;
- иммунологические нарушения: длительное применение кортикостероидов или цитостатиков, функциональная или анатомическая аспления, гемобластозы, ВИЧ-инфекция.

Причиной тяжелого состояния у больных БТ может быть развитие осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, энцефалопатия, кишечное кровотечение и перфорация кишечника.

Препаратами выбора для этиотропной терапии БТ тяжелого течения являются парентеральные фторхинолоны [75]. В данной ситуации их следует применять в течение минимум 10 дней (табл. 4). Тем не менее, адекватные клинические исследования эффективности современных антибиотиков у пациентов с тяжелым БТ не проводились.

У пациентов с БТ, протекающим с тифозным статусом, делирием, ступором, комой или инфекционно-токсическим шоком, отмечаются определенные преимущества при раннем назначении глюкокортикоидов, в частности дексаметазона. Например, в Индонезии летальность при БТ снизилась с 50 до 10% у взрослых и детей, которые получали

Таблица 4. Антибактериальная терапия тяжелого БТ (Г31 с дополнениями)

Чувствительность возбудителя БТ	Препараты выбора		Альтернативные препараты	
	антибиотик <sup>1</sup>	режим дозирования	антибиотик <sup>1</sup>	режим дозирования
Чувствительный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 введения	Хлорамфеникол или ампициллин или ко-тримоксазол	100 мг/кг в сутки в 4 введения  100 мг/кг в сутки в 4 введения  8 мг/кг <sup>4</sup> в сутки в 2 введения
	Полирезистентный (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 введения	Цефтриаксон или цефотаксим	60 мг/кг в сутки в 1 введение  80 мг/кг в сутки в 2–3 введения
Хинолоно-резистентный <sup>2</sup>	Цефтриаксон, или цефотаксим	60 мг/кг в сутки в 1 введение  80 мг/кг в сутки в 2–3 введения	Фторхинолон <sup>2,3</sup>	20 мг/кг в сутки в 2 введения

**Примечание.**<sup>1</sup> Все препараты назначаются парентерально (внутривенно); <sup>2</sup> Применяются максимальные дозы ципро- или офлоксацина; <sup>3</sup> Карбапенемы и азтреонам активны *in vitro*.

<sup>4</sup> По триметоприму.

дексаметазон (стартовая доза 3 мг/кг медленно внутривенно, затем 1 мг/кг каждые 6 ч в течение 2 сут.) [48, 51]. Применение гидрокортизона в малых дозах оказалось неэффективным [52]. Роль глюкокортикоидов в лечении тяжелого БТ остается спорной из-за отсутствия доказательных данных.

Перфорация кишечника с развитием перитонита требует проведения неотложного хирургического вмешательства, объем которого определяется после тщательной ревизии кишечника. Наиболее часто перфоративное отверстие расположено на расстоянии до 50–75 см от баугиниевой заслонки, хотя возможна перфорация более дистально расположенных отделов подвздошной кишки, слепой кишки и проксимального отдела толстой кишки. Прогноз для жизни зависит от времени, прошедшего с момента перфорации. Так, после операции, проведенной в первые 4–6 ч, выживают около 80% пациентов, тогда как при более поздних сроках вмешательства, несмотря на весь комплекс современной терапии, летальность составляет 60–100%. В целом, летальность после перфорации, независимо от проводимого лечения, варьирует от 10 до 32% [49, 50].

Выделяют три основных способа хирургического лечения перфорации брюшнотифозных язв: ушивание перфоративного отверстия, резекция пораженного участка кишки и операция Эшера – выведение петли кишки с перфоративным отверстием на переднюю брюшную стенку в виде илеостомы (илеоколостомы). Преимущества и недостатки каждого из способов оперативного лечения перфоративных язв подробно изложены в руководствах по хирургии. Хирургическое вмешательство проводится на фоне интенсивной терапии. После выполненной операции пациенты должны получать дополнительные парентеральные антибиотики для подавления аэробов и анаэробов, обитающих в кишечнике и контаминирующих брюшную полость при перфорации [31].

Лечение больных с кишечным кровотечением должно предусматривать решение трех основных задач: остановку кровотечения, лечение последствий острой кровопотери и воздействие на патогенетические механизмы основного заболевания. Все эти задачи должны решаться комплексно и одновременно. Во многих случаях кишечное кровотечение может быть остановлено терапевтическими методами, а у ряда больных даже без проведения гемотрансфузии. Однако в любом случае должна быть определена группа крови и резус-фактор пациента, подготовлена донорская кровь и предупреждена хирургическая бригада.

При лечении рецидивов, возможно, более целесообразным является назначение другого антими-

кробного препарата. При этом учитываются результаты определения чувствительности выделенного от пациента штамма *S. enterica* серотип Турпи. Появление устойчивости к применяемому антибактериальному препарату в ходе терапии наблюдается редко.

**Лечение реконвалесцентов-бактерионосителей** представляет достаточно трудную задачу, особенно при наличии патологии желчного пузыря, и проводится с помощью длительных курсов антибиотикотерапии. Для этой цели рекомендуется следующий режим терапии: ампициллин или амоксициллин в дозе 3 г в сутки у взрослых или 100 мг/кг в сутки у детей в 3 приема в течение 3 мес. Эффективность такой схемы лечения составляет 80% [42]. В случае сохранения чувствительности возбудителя БТ возможно использование ко-тримоксазола (0,96 г 2 раза в сутки в течение 3 мес) или ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед.) [85, 86]. Высокие концентрации, достигаемые амоксициллином и фторхинолонами в желчи, а также способность фторхинолонов проникать в макрофаги теоретически являются преимуществами этих препаратов перед триметопримом/сульфаметоксазолом с точки зрения лечения бактерионосительства. При холелитиазе требуется как этиотропное лечение, так и терапия сопутствующей патологии желчевыводящих путей, а при необходимости и холецистэктомия. Несмотря на все вышесказанное, добиться 100% излечения хронических бактерионосителей не удастся. Часто прекращение бактериовыделения носит временный характер и через некоторое время (до нескольких лет) может возобновляться.

**Критерии выписки.** Выписка из стационара реконвалесцентов БТ осуществляется согласно действующему Приказу МЗ СССР № 139 (от 02.03.89 г.) и производится после полного клинического выздоровления при нормальных общих анализах крови и мочи, показателях ЭКГ, а при необходимости и других результатов исследований (рентгенологических, функциональных нагрузочных проб и т.п.), но не ранее 21-го дня с момента исчезновения лихорадки (не ранее 14-го дня, если не применялись антибиотики). Умеренно выраженные признаки постинфекционной астении не являются противопоказанием для выписки.

Перед выпиской из стационара реконвалесцентам трехкратно проводят бактериологическое исследование кала и мочи с интервалом 5 дней. Первое исследование проводится через 5 дней после установления нормальной температуры. Также проводят однократное исследование желчи (порций В и С, взятых при дуоденальном зондировании) че-

рез 10 дней после исчезновения клинических проявлений.

Обнаружение у больного при контрольном обследовании возбудителя БТ не является противопоказанием к выписке из стационара.

### Профилактика БТ

В развивающихся странах основными мероприятиями неспецифической профилактики, позволяющими добиться снижения заболеваемости БТ, являются благоустройство источников водоснабжения и обеспечение населения чистой питьевой водой, создание адекватной системы канализации и очистки населенных мест от мусора, обеззараживание сточных вод, соблюдение санитарно-гигиенических требований к приготовлению и реализации пищи, особенно в системе общественного питания, создание условий для выполнения правил личной гигиены [40].

В экономически развитых странах со sporadической заболеваемостью, так же как и в развивающихся, важным мероприятием профилактики является выявление хронических бактерионосителей. Большинство случаев БТ, регистрируемых в развитых странах, являются завозными. В связи с этим лица, выезжающие в эндемичные по БТ регионы, должны соблюдать особую настороженность в отношении качества употребляемых пищевых продуктов и воды. Питьевую воду следует кипятить или использовать бутилированную воду. Пища должна подвергаться тщательной обработке во время приготовления. Следует с крайней осторожностью относиться к употреблению напитков и мороженого, продаваемых на улицах. Свежие овощи или фрукты, которые были вымыты водой из местных водоисточников, являются потенциальными источниками инфекции.

Специфическая профилактика БТ предполагает проведение активной иммунизации населения с помощью разработанных брюшнотифозных вакцин. В 1994 г. Комитет экспертов ВОЗ рекомендовал массовую иммунизацию против БТ в эндемичных регионах как способ стабилизации заболеваемости этой инфекцией [87]. В некоторых из них вакцинопрофилактика населения уже продемонстрировала свою эффективность [88].

При международных поездках вакцинация против БТ не является обязательной процедурой. Однако эксперты ВОЗ и центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют проводить ее лицам, планирующим пребывание (даже кратковременное) в эндемичных по БТ регионах [87, 89, 90]. Последние исследования показывают, что вакцинация против БТ экономически оправдана только при проведении ее лицам, выезжающим в ре-

гионы с высокой распространенностью БТ (гиперэндемичные), особенно, если целью поездки является посещение проживающих там родственников или планируются тесные контакты с местным населением [90, 91]. Более того, в развитых странах активная иммунизация рекомендуется также членам семей, в которых выявлены хронические бактерионосители, и лабораторному персоналу, работающему с культурой *S. enterica* серотип Турпи [40].

В России, согласно приказу МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 г., вакцинация против БТ, кроме указанных выше категорий, рекомендована: населению, проживающему на территориях с высоким уровнем заболеваемости БТ; населению, проживающему на территориях при хронических водных эпидемиях БТ; лицам, занятым обслуживанием канализационных сооружений, оборудования, сетей; контактными лицам в очагах БТ по эпидпоказаниям.

С целью специфической профилактики БТ применяются различные вакцины, максимальная эффективность которых у детей и взрослых варьирует в широких пределах (50–80%), а длительность поствакцинального иммунитета составляет всего несколько лет [90]. Следует, однако, отметить, что формирующийся после вакцинации иммунитет может быть преодолен высокой инфицирующей дозой возбудителя, что характерно при употреблении контаминированных пищевых продуктов – основного пути передачи БТ у путешественников в эндемичных регионах. Иммунизация против БТ способствует лишь уменьшению риска заболевания и не заменяет основных мер предосторожности, связанных с употреблением воды, пищевых продуктов и напитков, и соблюдения правил личной гигиены.

Первая парентеральная цельноклеточная инактивированная вакцина против БТ была разработана R. Pfeifer и W. Kalle еще в 1896 г. и состояла из убитых нагреванием клеток возбудителя БТ. С этого времени в мире стали использоваться парентеральные брюшнотифозные вакцины, содержащие инактивированные тем или иным способом бактерии. В России широкое распространение получила спиртовая сухая брюшнотифозная вакцина, которая готовится из штамма *S. enterica* серотип Турпи Ту2 путем инактивации бактерий этиловым спиртом. Ее эффективность, так же как и эффективность других инактивированных вакцин (фенольной и ацетоновой), была доказана в 60-е годы прошлого столетия в исследованиях, проведенных в Польше, Югославии, Гайане и Советском Союзе [92]. В зависимости от вида парентеральные инактивированные брюшнотифозные вакцины демонстрировали эффективность при иммунизации школьников и взрослых у 51–88% [42, 92].

В России до сих пор используется сухая спиртовая брюшнотифозная вакцина (Тифивак), которая вводится подкожно 2-кратно с интервалом 4 нед и применяется для профилактики БТ у детей в возрасте 7–14 лет и взрослых. Защита от БТ привитых этой вакциной сохраняется в течение 2 лет (срок ревакцинации).

В разных странах мира также продолжают выпускаться химические брюшнотифозные вакцины, в которых для инактивации возбудителя БТ используется фенол или ацетон. Протективный иммунитет при применении фенольной брюшнотифозной вакцины вырабатывается у 51–77% привитых в эндемичных регионах. Эффективность ацетоновой вакцины в эндемичной по БТ популяции выше и составляет 79–94%, что объясняется сохранением в ней Vi-антигена. Ацетоновая брюшнотифозная вакцина чаще вызывает нежелательные реакции, имеет более высокую стоимость, чем феноловая, и в США, например, используется только для вакцинации военнослужащих [42]. При применении фенольной вакцины также достаточно часто регистрируются местные и системные реакции: лихорадка (17–29%), сильная головная боль (10%) и выраженная боль в месте введения (35–60%). Эти симптомы развиваются в течение нескольких часов после введения вакцины и могут сохраняться до 3 суток [42, 92].

Существенными недостатками инактивированных цельноклеточных вакцин, ограничивающими их применение, являются выраженные местные (болезненность и отек в месте введения), а также системные реакции, которые наблюдаются в 25–50% случаев [92]. Еще в 1994 г. эксперты ВОЗ указали на необходимость в связи с высокой реактогенностью цельноклеточных инактивированных вакцин замены их современными вакцинами против БТ [87]. К последним относятся живая оральная вакцина Ty21a и парентеральные полисахаридные Vi-вакцины. Данные многолетних наблюдений подтверждают высокую и сходную безопасность современных брюшнотифозных вакцин [92, 93].

Живая оральная вакцина Ty21a (Vivotif Berna, Швейцария), содержащая аттенуированный (ослабленный) мутантный штамм *S. enterica* серотип Typh1 Ty2, была одобрена для применения еще в 1980-е годы. Главное ее преимущество заключается в значительно более низкой частоте нежелательных реакций, по сравнению с инактивированными цельноклеточными вакцинами. Вакцина Ty21a выпускается в виде растворимых в кишечнике капсул или раствора. Применяется внутрь за 1 час до еды 3-кратно с интервалом 2 дня (предыдущая схема предполагала 4-кратное введение с интервалом 1 день). Ревакцинацию рекомендуется проводить

каждые 5 лет (каждые 3 года в эндемичных регионах). Живая оральная вакцина Ty21a разрешена для использования у взрослых и детей старше 6 лет. В исследованиях после полного курса иммунизации (3 дозы) вакциной Ty21a протективный эффект в различных эндемичных регионах через 3–5 лет составлял от 42 до 96% [31]. В исследовании, проведенном в Чили и включавшем 200 тыс. школьников, эта вакцина продемонстрировала практическую эффективность. Вакцина обладает хорошей переносимостью, но из-за содержания в ней живого возбудителя не может применяться у детей до 6 лет, иммунокомпрометированных лиц и пациентов, получающих антибиотики [90]. В России брюшнотифозная вакцина Ty21a не зарегистрирована.

Парентеральные полисахаридные Vi-вакцины (ViCPS) в качестве основного компонента содержат очищенный капсульный полисахаридный Vi-антиген, выделенный из *S. enterica* серотип Typh1, и обладают рядом значительных преимуществ. Вакцинация предусматривает введение всего одной дозы, и нежелательные реакции встречаются значительно реже, чем при иммунизации цельноклеточными инактивированными вакцинами [90, 92]. В России зарегистрированы 2 полисахаридные брюшнотифозные Vi-вакцины – Typhim Vi (Pasteur Merieux, Франция) и Вианвак (Россия). Vi-вакцины могут применяться у детей старше 2 лет (Вианвак – у детей старше 3 лет) и взрослых. Брюшнотифозные Vi-вакцины вводятся внутримышечно или подкожно однократно в дозе 0,5 мл (25 мкг Vi-антигена). Иммунитет после прививки развивается уже через 1–2 недели. Ревакцинацию рекомендуется проводить каждые 3 года. В исследованиях после введения одной дозы Vi-вакцины протективный иммунитет сохранялся у 72% привитых через 17 мес в Непале и у 64 и 55% привитых соответственно через 21 и 36 мес в Южной Африке [31, 42, 94]. Нежелательные реакции при применении Vi-вакцин включают лихорадку (1–5%), головную боль (1,5–3%) и эритему/отек более 1 см в месте введения (7%) [87, 90].

Отечественная брюшнотифозная Vi-вакцина (Вианвак) полностью соответствует требованиям ВОЗ, предъявляемым к этим вакцинам, является слабо реактогенной и уже зарегистрирована в нескольких странах мира. В 1997 г. во время эпидемии БТ в Таджикистане однократная вакцинация препаратом Вианвак позволила в 5 раз снизить заболеваемость среди иммунизированных лиц.

Недавно во Вьетнаме прошла испытания новая модифицированная Vi-вакцина, конъюгированная с нетоксичным рекомбинантным эндотоксином А

*Pseudomonas aeruginosa* (Vi-гЕРА). В регионе с частотой БТ 414 случаев на 100 тыс. детей в возрасте 2–5 лет в год протективный эффект этой вакцины составил 91,5%. Важное преимущество новой Vi-вакцины состоит в том, что она обладает иммуногенностью у детей до 2 лет и может быть эффективно использована в данной возрастной группе [95].

### Заключение

Дешевые эффективные пероральные антибиотики, такие как хлорамфеникол и ко-тримоксазол, были доступны в течение последних 40–50 лет, однако ситуация изменилась в связи с широким распространением полирезистентных штаммов *S. Typhi*. Весьма реальной является перспектива появления возбудителя БТ, устойчивого к современным эффективным антимикробным препаратам. Уже имеются сообщения о резистентности к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения. Что же можно рекомендовать для лечения вспышки БТ, вызванного полирезистентным, в т.ч. устойчи-

вым ко всем фторхинолонам штаммом? Этот вопрос в настоящее время остается открытым.

Стратегию предотвращения этой возможности следует рассматривать серьезно. Улучшение обеспечения чистой питьевой водой и санитарный контроль являются решающими для уменьшения вероятности развития эпидемических вспышек БТ, но только эти мероприятия не гарантируют отсутствие случаев заболевания. Вариантами являются использование комбинаций двух и более антибиотиков, исследование эффективности новых антибактериальных средств и более широкое использование вакцинации в эндемичных областях. В КНР, например, распространение БТ было значительно уменьшено массовой вакцинацией школьников. Рост антибиотикорезистентности возбудителя БТ может изменить баланс между эффективностью антибиотикопрофилактики и стоимостью программ массовой иммунизации в сторону широкой вакцинации населения в эндемичных регионах.

### Литература

1. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. 3-е изд. СПб.: Фолиант; 2003. 1040 с.
2. Woodward T.E., Smadel J.E., Ley H.L., Green R., Mankikar D.S. Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med* 1948; 29:131-4.
3. Rowe B., Ward L.R., Threlfall E.J. Multidrug-resistant *Salmonella* Typhi: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):S106-S109.
4. Bopp C.A., Brenner F.W., Fields P.I., Wells J.G., Strockbine N.A. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray P., Baron E., Tenover J.C., Tenover F.C., editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2003. p. 654-71.
5. Grossman D.A., Witham N.D., Burr D.H., et al. Flagellar serotypes of *Salmonella* Typhi in Indonesia: relationship among motility, invasiveness, and clinical illness. *J Infect Dis* 1995; 171:212-6.
6. Parkhill J., Dougan G., James K.D., et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature* 2001; 413:848-52.
7. McClelland M., Sanderson K.E., Spieth J., et al. The complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. *Nature* 2001; 413:852-6.
8. Blattner F.R., Plunkett G., Bloch C.A., et al. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 1997; 277:1453-74.
9. Sherburne C.K., Lawley T.D., Gilmour M.W., et al. The complete DNA sequence and analysis of R27, a large IncHI plasmid from *Salmonella* Typhi that is temperature sensitive for transfer. *Nucleic Acids Res* 2000; 28:2177-86.
10. Taylor D.E., Chumpitaz J.C., Goldstein F. Variability of IncHI1 plasmids from *Salmonella* Typhi with special reference to Peruvian plasmids encoding resistance to trimethoprim and other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:452-5.
11. Shanahan P.M., Jesudason M.V., Thomson C.J., Amyes S.G. Molecular analysis of and identification of antibiotic resistance genes in clinical isolates of *Salmonella* Typhi from India. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1595-600.
12. Shanahan P.M., Karamat K.A., Thomson C.J., Amyes S.G.B. Characterization of multi-drug resistant *Salmonella* Typhi from Pakistan. *Epidemiol Infect* 2000; 124:9-16.
13. Hoa N.T.T., Diep T.S., Wain J., et al. Community-acquired septicaemia in southern Vietnam: the importance of multidrug-resistant *Salmonella* Typhi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:503-8.
14. Spread of multiresistant *Salmonella* Typhi. *Lancet* 1990; 336:1065-6.
15. Kariuki S., Gilks C., Revathi G., Hart C.A. Genotypic analysis of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar typhi, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:649-51.
16. Thong K.-L., Bhutta Z.A., Pang T. Multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype Typhi are genetically homogenous and coexist with antibiotic-sensitive strains as distinct, independent clones. *Int J Infect Dis* 2000; 4:194-7.
17. Connerton P., Wain J., Hien T.T., et al. Epidemic typhoid in Vietnam: molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi from four outbreaks. *J Clin Microbiol* 2000; 38:895-7.



18. Mirza S., Kariuki S., Mamun K.Z., Beeching N.J., Hart C.A. Analysis of plasmid and chromosomal DNA of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Asia. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1449-52.
19. Kabra S.K., Madhulika, Talati A., Soni N., Patel S., Modi R.R. Multidrug resistant typhoid fever. *Tropical Doctor* 2000; 30:195-9.
20. Ackers M.L., Puhf N.D., Tauxe R.V., Mintz E.D. Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype Typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise. *JAMA* 2000; 283:2668-73.
21. Centers for Disease Control and Prevention. NARMS 2000 Annual Report. Available from: [www.cdc.gov/narms/annuals.htm](http://www.cdc.gov/narms/annuals.htm)
22. Threlfall E.J., Ward L. Decreased susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotype typhi, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:448-50.
23. Scuderi G., Fantasia M., Niglio T. The antibiotic resistance patterns of *Salmonella* Typhi isolates in Italy 1980-96. *Epidemiol Infect* 2000; 124:17-23.
24. Molbak K., Gerner-Smidt P., Wegenger H.C. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:514-5.
25. Prats G.B., Mirelis B., Llovet T., Munoz C., Miro E., Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1140-5.
26. Wain J., Hoa N.T., Chinh N.T., et al. Quinolone-resistant *Salmonella* Typhi in Vietnam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1404-10.
27. Renuka K., Kapil A., Kabra S.K., Wig N., Das B.K., Prasad V.V., et al. Reduced susceptibility to ciprofloxacin and gyrA gene mutation in North Indian strains of *Salmonella enterica* serotype Typhi and serotype Paratyphi A. *Microb Drug Resist* 2004; 10:146-53.
28. Madhulika U., Harish B.N., Parija S.C. Current pattern in antimicrobial susceptibility of *Salmonella* Typhi isolates in Pondicherry. *Indian J Med Res* 2004; 120:111-4.
29. Mermin J.H., Villar R., Carpenter J., et al. A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. *J Infect Dis* 1999; 179:1416-22.
30. Aarestrup F.M., Molbak K., Threlfall E.J. Is it time to change fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* spp.? *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:827-9.
31. Parry C.M., Hien T.T., Dougan G., White N.J., Farrar J.J. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002; 347:1770-82.
32. Rupali P., Abraham O.C., Jesudason M.V., John T.J., Zachariah A., Sivaram S., et al. Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49:1-3.
33. John M. Decreasing clinical response of quinolones in the treatment of enteric fever. *Indian J Med Sci* 2001; 55:189-94.
34. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. NCCLS document M100-S14. 2004; 24(1):96-9.
35. Crump J.A., Barrett T.J., Nelson J.T., Angulo F.J. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; 37:75-81.
36. Bhutta Z.A., Khan I.A., Shadmani M. Failure of short course ceftriaxone chemotherapy for multidrug resistant typhoid fever in children: a randomized controlled trial in Pakistan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:450-2.
37. Saha S.K., Talukder S.Y., Islam M., Saha S. A highly ceftriaxone-resistant *Salmonella* Typhi in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:387.
38. Lin F.Y., Ho V.A., Bay P.V., et al. The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:644-8.
39. Sinha A., Sazawal S., Kumar R., et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet* 1999; 354:734-7.
40. Ivanoff B. Typhoid fever: global situation and WHO recommendations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26(Suppl 2):1-6.
41. Olsen S.J., Bleasdale S.C., Magnano A.R., et al. Outbreaks of typhoid fever in the United States, 1960-99. *Epidemiol Infect* 2003; 130:13-21.
42. Pegues D.A., Ohl M.E., Miller S.I. *Salmonella* species, including *Salmonella* Typhi. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2004. p. 2636-2654.
43. House D., Bishop A., Parry C.M., Dougan G., Wain J. Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:573-8.
44. Wain J., Diep T.S., Ho V.A., et al. Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1683-7.
45. Wain J., Bay V.B., Ha V., et al. Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1571-6.
46. Everest P., Wain J., Roberts M., Rook G., Dougan G. The molecular mechanisms of severe typhoid fever. *Trends Microbiol* 2001; 9:316-20.
47. Gotuzzo E., Frisancho O., Sanchez J., et al. Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella* Typhi or *Salmonella paratyphi* in an endemic typhoid area. *Arch Intern Med* 1991; 151:381-2.
48. Butler T., Islam A., Kabir I., Jones P.K. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender: a review of 552 hospitalized patients with diarrhea. *Rev Infect Dis* 1991; 13:85-90.
49. Stoner M.C., Forsythe R., Mills A.S., Ivatury R.R., Broderick T.J. Intestinal perforation secondary to *Salmonella* Typhi: case report and review of the literature. *Am Surg* 2000; 66:219-22.
50. Войновский Е.А., Ревской А.К. Хирургические осложнения брюшного тифа. М.: Красная звезда; 1995. 191 с.
51. Punjabi N.H., Hoffman S.L., Edman D.C., et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:598-600.

52. Rogerson S.J., Spooner V.J., Smith T.A., Richens J. Hydrocortisone in chloramphenicol-treated severe typhoid fever in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:113-6.
53. Carles G., Montoya Y., Seve B., Rakotofananina T., Largeaud M., Mignot V. Typhoid fever and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31:495-9.
54. Reed R.P., Klugman K.P. Neonatal typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:774-7.
55. Wain J., Hien T.T., Connerton P., et al. Molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Vietnam: application to acute and relapse cases of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2466-72.
56. Tanyigna K.B., Bello C.S., Okeke N., Onwukeme K.E. Comparison of blood, bone marrow aspirate, stool and urine cultures in the diagnosis of enteric fever. *Niger J Med* 2001; 10(1):21-4.
57. Pai A.P., Koppikar G.V., Deshpande S. Role of modified Widal test in the diagnosis of enteric fever. *J Assoc Physicians India* 2003; 51:9-11.
58. Olopoenia L.A., King A.L. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J* 2000; 76(892):80-4.
59. Itah A.Y., Akpan C.J. Correlation studies on Widal agglutination reaction and diagnosis of typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35:88-91.
60. Willke A., Ergonul O., Bayar B. Widal test in diagnosis of typhoid fever in Turkey. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:938-41.
61. Nsutebu E.F., Ndumbe P.M., Koulla S. The increase in occurrence of typhoid fever in Cameroon: overdiagnosis due to misuse of the Widal test? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:64-7.
62. Parry C.M., Hoa N.T., Diep T.S., et al. Value of a single-tube Widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2882-6.
63. House D., Wain J., Ho V.A., et al. Serology of typhoid fever in an area of endemicity and its relevance to diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1002-7.
64. Olsen S.J., Pruckler J., Bibb W., Nguyen T.M., Tran M.T., Nguyen T.M., et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for typhoid fever. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1885-9.
65. Jesudason M., Esther E., Mathai E. Typhidot test to detect IgG & IgM antibodies in typhoid fever. *Indian J Med Res* 2002; 116:70-2.
66. Sanchez-Jimenez M.M., Cardona-Castro N. Validation of a PCR for diagnosis of typhoid fever and salmonellosis by amplification of the h1A gene in clinical samples from Colombian patients. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 9):875-8.
67. Massi M.N., Shirakawa T., Gotoh A., Bishnu A., Hatta M., Kawabata M. Rapid diagnosis of typhoid fever by PCR assay using one pair of primers from flagellin gene of *Salmonella* Typhi. *J Infect Chemother* 2003; 9:233-7.
68. Vinh H., Wain J., Vo T.N., et al. Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:958-61.
69. Cao X.T., Kneen R., Nguyen T.A., Truong D.L., White N.J., Parry C.M. A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:245-8.
70. Girgis N.I., Butler T., Frenck R.W., Sultan Y., Brown F.M., Tribble D., et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1441-4.
71. Chinh N.T., Parry C.M., Ly N.T., Ha H.D., Thong M.X., Diep T.S., et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1855-9.
72. Hien T.T., Bethell D.B., Hoa N.T., et al. Short course of ofloxacin for treatment of multidrug resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 1995; 20:917-23.
73. Schaad U.B., abdu Salam M., Aujard Y., et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:1-9.
74. Doherty C.P., Saha S.K., Cutting W.A. Typhoid fever, ciprofloxacin and growth in young children. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20:297-303.
75. Thomsen L.L., Paerregaard A. Treatment with ciprofloxacin in children with typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:355-7.
76. Parry C.M. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:413-22.
77. Dutta P., Mitra U., Dutta S., De A., Chatterjee M.K., Bhattacharya S.K. Ceftriaxone therapy in ciprofloxacin treatment failure in typhoid fever in children. *Indian J Med Res* 2001; 113:210-3.
78. Smith M.D., Doung N.M., Hoa N.T., et al. Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1716-20.
79. Memon I.A., Billoo A.G., Memon H.I. Cefixime: an oral option for the treatment of multidrug-resistant enteric fever in children. *South Med J* 1997; 90:1204-7.
80. Frenck R.W. Jr., Mansour A., Nakhla I., Sultan Y., Putnam S., Wierzbza T., et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38:951-7.
81. Mandal S., Mandal M.D., Pal N.K. Synergism of ciprofloxacin and trimethoprim against *Salmonella enterica* serovar typhi isolates showing reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Chemotherapy* 2004; 50:152-4.
82. Mandal S., Mandal M., Pal N.K. *In vitro* efficacy of ciprofloxacin alone and in combination with amoxicillin against *Salmonella* Typhi isolates. *Indian J Exp Biol* 2003; 41:360-2.
83. Leung D., Venkatesan P., Boswell T., Innes J.A., Wood M.J. Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:648.
84. Loebstein R., Addis A., Ho E., Andreou R., Sage S.,

- Donnenfeld A.E., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1336-9.
85. Ferreccio C., Morris J.G. Jr., Valdivieso C., et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 1988; 157:1235-9.
86. Gottuzo E., Guerro J.G., Benavente L., et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriage. *J Infect Dis* 1998; 157:1221-5.
87. Ivanoff B., Levine M.M., Lambert P.H. Vaccination against typhoid fever: present status. *Bulletin of the World Health Organization*. 1994; 72:957-71.
88. Yang H.H., Kilgore P.E., Yang L.H., Park J.K., Pan Y.F., Kim Y., et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An County, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *J Infect Dis* 2001; 183:1775-80.
89. Steinberg E.B., Bishop R., Haber P., Dempsey A.F., Hoekstra R.M., Nelson J.M., et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis* 2004; 39:186-91.
90. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel, 2003-2004. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
91. Papadimitropoulos V., Vergidis P.I., Bliziotis I., Falagas M.E. Vaccination against typhoid fever in travellers: a cost-effectiveness approach. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:681-3.
92. Engels E.A., Lau J. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001261.
93. Begier E.M., Burwen D.R., Haber P., Ball R.; Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Postmarketing safety surveillance for typhoid fever vaccines from the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 1990 through June 2002. *Clin Infect Dis* 2004; 38:771-9.
94. Klugman K., Koornhof H.I., Robbins J.B., Le Cam N.N. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella* Typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996; 14:435-8.
95. Lin F.Y.C., Ho V.A., Khiem H.B., et al. The efficacy of a *Salmonella* Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001; 344:1263-9.

УДК 615.282.03-085

## Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России

А.В. Веселов<sup>1</sup>, И.Г. Мултых<sup>2</sup>, Г.А. Клясова<sup>3</sup>, Е.Д. Агапова<sup>4</sup>,  
О.И. Кречикова<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>5</sup>, Н.В. Дмитриева<sup>6</sup>, В.Н. Ильина<sup>7</sup>,  
С.М. Розанова<sup>8</sup>, С.Н. Козлов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №2, Краснодар

<sup>3</sup> Гематологический научный центр РАМН, Москва

<sup>4</sup> Областная детская клиническая больница, Иркутск

<sup>5</sup> НИИ медицинской микологии, Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Онкологический научный центр РАМН, Москва

<sup>7</sup> Областная клиническая больница, Новосибирск

<sup>8</sup> Городской центр лабораторной диагностики, Екатеринбург

В 2003 г. восемь российских лечебных центров в Екатеринбурге, Иркутске, Краснодаре, Новосибирске, Москве, Санкт-Петербурге и Смоленске приняли участие в исследовании ARTEMIS Disk 2003, целью которого был мониторинг резистентности клинических штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу с использованием диско-диффузионного метода. Всего было протестировано 1223 штамма *Candida* spp., выделенных из половых путей (29%), верхних отделов дыхательных путей (20%), нижних отделов желудочно-кишечного тракта (16%), нижних отделов дыхательных путей (13%) и из мочевыводящих путей (9%). Доминирующими видами были: *C. albicans*

(73,7%), *C. glabrata* (5,2%), *C. parapsilosis* (3%) и *C. krusei* (2,8%). *C. albicans*, являясь ведущим возбудителем кандидозов, сохраняет высокую чувствительность к флуконазолу (98,9% чувствительных штаммов). Наименьшая чувствительность к флуконазолу отмечена у *C. krusei* (6% чувствительных штаммов) и *C. glabrata* (61% чувствительных штаммов). Вориконазол был высокоактивен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, включая резистентные к флуконазолу штаммы (его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> для большинства штаммов были менее 0,1 и 0,5 мкг/мл соответственно).

**Ключевые слова:** *Candida* spp., эпидемиология, флуконазол, вориконазол.

Контактный адрес:  
Александр Валерьевич Веселов  
Эл. почта: veselov@antibiotic.ru

## Epidemiology of Candidiasis Causative Agents and Their Susceptibility to Azoles: Results of ARTEMIS Disk Study in Russia

A.V. Veselov<sup>1</sup>, I.G. Multih<sup>2</sup>, G.A. Kliasova<sup>3</sup>, E.D. Agapova<sup>4</sup>, O.I. Kretchikova<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>5</sup>, N.V. Dmitrieva<sup>6</sup>, V.N. Ilyina<sup>7</sup>, S.M. Rozanova<sup>8</sup>, S.N. Kozlov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> City hospital №2, Krasnodar

<sup>3</sup> Hematology research center, Moscow

<sup>4</sup> Regional Pediatric Hospital, Irkutsk

<sup>5</sup> Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg

<sup>6</sup> Oncology Research Center, Moscow

<sup>7</sup> Regional Hospital, Novosibirsk

<sup>8</sup> Diagnostic Center, Ekaterinburg

In 2003 8 research centers in Russia from Ekaterinburg, Irkutsk, Krasnodar, Novosibirsk, Moscow, St. Petersburg and Smolensk took part in ARTEMIS Disk study 2003, the main purpose of which was the monitoring of resistance of the clinically significant yeast isolates to fluconazole and voriconazole using disk-diffusion method.

A total of 1223 strains were tested. The main sources of clinical material were: genital (29%), upper respiratory tract (20%), lower gastrointestinal tract (16%), lower respiratory tract (13%) and urinary tract (9%). The predominant species were: *C. albicans* (73.7%), *C. glabrata*

(5.2%), *C. parapsilosis* (3%) and *C. krusei* (2.8%). *C. albicans* remains leading causative agent of candidiasis and keeps high fluconazole susceptibility level (98.9% of strains susceptible). The lowest activity of fluconazole noted for *C. krusei* (6% of susceptible strains) and *C. glabrata* (61% of susceptible strains). Voriconazole is highly active against all *Candida* spp. including fluconazole-resistant strains (MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> for most strains were less than 0.1 and 0.5 mcg/ml, respectively).

**Key words:** *Candida* spp., epidemiology, susceptibility, fluconazole, voriconazole.

### Введение

Системные и поверхностные микозы, вызванные дрожжевыми грибами и, в частности, рода *Candida*, являются наиболее распространенной формой грибковых инфекций. В настоящее время кандидозы имеют тенденцию к постоянному росту, что связано с увеличением популяции иммунокомпрометированных пациентов, частоты использования инвазивных устройств и инородных материалов (катетеры, шунты и т. п.) [1–4]. Поверхностные и инвазивные кандидозы могут быть и у пациентов с нормальным иммунитетом, и у больных с тяжелой комплексной соматической патологией, например, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5].

Флуконазол является препаратом выбора для терапии большинства клинических форм кандидозов, в связи с чем данные по чувствительности к флуконазолу крайне важны при выборе тактики ведения пациента. Основной проблемой является резистентность *C. krusei* и *C. glabrata* [6–8].

При неэффективности терапии перед клиницистом встает вопрос о выборе альтернативного антимикотика и в этой ситуации необходимо располагать данными об активности других препаратов в отношении грибов рода *Candida*, одним из которых

является новый представитель азолов – вориконазол, недавно зарегистрированный в России. Особенностью вориконазола является высокая активность в отношении подавляющего большинства грибов рода *Candida*, включая резистентные к флуконазолу штаммы, что было показано в многочисленных исследованиях *in vitro* [9]. Вориконазол также активен в отношении грибов рода *Aspergillus*, включая штаммы, резистентные к амфотерицину В и итраконазолу, грибов рода *Scedosporium* и *Fusarium*, а также некоторых других более редких мицелиальных грибов и дерматофитов. Отмечается возможность использования вориконазола для ступенчатой терапии [9].

До настоящего времени в России отсутствовали данные об эпидемиологии резистентности *Candida* spp., за исключением результатов одноцентровых исследований [10].

В 2003 г. восемь лабораторий лечебных учреждений Екатеринбург, Иркутска, Краснодара, Новосибирска, Москвы, Санкт-Петербурга и Смоленска приняли участие в многоцентровом международном проекте ARTEMIS Disk. Цель исследования – мониторинг резистентности клинически значимых штаммов дрожжевых грибов к флуконазолу и вориконазолу с использованием диско-диффузи-

онного метода (ДДМ). ДДМ является одной из самых доступных, хорошо воспроизводимых методик, хорошо коррелирует с референтными методиками, прежде всего методом разведений [11]. Для унификации процесса считывания и обработки информации использовалась автоматическая система BIOMIC® (Giles Scientific Inc.) [12, 13].

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования.** Исследование ARTEMIS Disk – многоцентровое международное проспективное микробиологическое исследование, целью которого является изучение резистентности клинически значимых штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу с использованием ДДМ.

**Характеристика пациентов.** В исследовании принимали участие пациенты обоих полов, всех возрастных групп и рас, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении с клиническими признаками поверхностной или системной кандидозной инфекции. В исследование могли включаться пациенты с повторными эпизодами кандидозной инфекции. Обязательные демографические и персональные данные для регистрации пациента в исследовании включали идентификационный лабораторный номер, профиль отделения и тип клинического материала. Все остальные данные не являлись обязательными в рамках протокола и регистрировались по желанию исследователя.

**Штаммы.** В исследование включались последовательные штаммы дрожжевых грибов, полученные от пациентов с клиническими признаками поверхностной или системной кандидозной инфекции. В исследование не включались культуры, если они не были, по мнению лечащего врача и/или бактериолога, клинически значимыми (колонизация, контаминация), а также штаммы с одинаковым профилем чувствительности, которые были получены от одного пациента в 7-дневный период. Родовая и видовая идентификация штаммов проводилась в каждой лаборатории с использованием методик, принятых в конкретном лечебном учреждении. Рекомендуемый уровень идентификации штаммов состоял из определения рода и вида. При невозможности видовой идентификации штаммы регистрировались только с родовой принадлежностью (*Candida* spp.).

**Определение чувствительности.** Определение чувствительности собранных штаммов проводилось ДДМ в соответствии с протоколом NCCLS M44-P [14] с использованием агара Мюллера–Хинтон. Дополнительно в агар добавлялись глюкоза из расчета 0,4 г/мл и метиленовый синий из расчета

5 г/мл. Наличие глюкозы в агаре необходимо для стимулирования роста дрожжей, а наличие метиленового синего позволяет более точно идентифицировать (визуально или автоматизированно) границы зон задержки роста.

При приготовлении инокулюма в пробирку со стерильным изотоническим раствором натрия хлорида вносили 5 или более отдельных колоний грибов диаметром  $\neq 1$  мм и равномерно распределяли их с последующим доведением плотности инокулюма до 0,5 по МакФарланду. Затем агар выдерживался в течение 10–15 мин для полной абсорбции инокулюма с его поверхности, после чего на поверхность агара с помощью стерильного пинцета наносились диски с азолами. Использовались диски производства компании Becton Dickinson (США), содержащие 25 мкг флуконазола и 1 мкг вориконазола. Инокулированные чашки с дисками инкубировали при температуре 35 °С от 24 до 48 ч. Продолжительность инкубации зависела от скорости и характера роста культуры.

**Учет и интерпретация результатов.** После инкубации материала проводилось считывание диаметра зон подавления роста грибов с помощью прибора BIOMIC® (рис. 1).

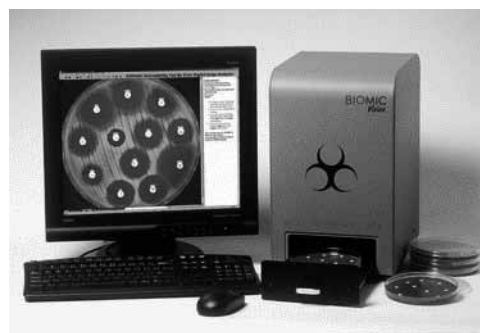


Рис. 1. Прибор BIOMIC® [13].

Основой прибора является цветная камера, которая позволяет в течение секунды получить изображение чашки с последующим автоматическим определением диаметра зоны задержки роста и интерпретацией полученных результатов на основе стандартов NCCLS. Программное обеспечение позволяет вести единую базу данных по всем проведенным исследованиям с последующим составлением эпидемиологических отчетов и статистической обработкой данных в различных режимах, в зависимости от потребностей пользователя [13].

Критериями для определения категории чувствительности штамма являлись стандартные показатели протокола M-44P NCCLS в отношении флуконазола: чувствительный –  $\leq 9$  мм (соответствует

МПК  $\leq$  мкг/мл), чувствительный-дозозависимый – 15–18 мм (соответствует МПК 16–32 мкг/мл), резистентный –  $<14$  мм (соответствует МПК  $\leq 4$  мкг/мл). Интерпретационные критерии для вориконазола на момент проведения исследования отсутствовали, и данные по чувствительности к нему фиксировались исключительно в виде показателей МПК (в мкг/мл) [14].

**Контроль качества.** Перед постановкой тестов чувствительности осуществлялся контроль качества с частотой не менее 1 раза в неделю с использованием штаммов *C. albicans* ATCC 90028 (диаметр зон задержки роста – 28–39 мм для флуконазола, 31–42 мм – для вориконазола) или *C. parapsilosis* ATCC 22019 (22–33 мм – для флуконазола, 28–37 мм – для вориконазола). В качестве альтернативы возможно было использование штаммов ATCC 750 только для флуконазола (26–37 мм) и ATCC 6258 только для вориконазола (16–25 мм). Чувствительность контрольных штаммов также фиксировалась прибором BIOMIC®. При отсутствии своевременного проведения контроля качества или при получении неверных результатов все полученные в этот период данные регистрировались с пометкой «недостовверные» и в общий анализ не включались.

Обработка и анализ данных проводились компанией Giles Scientific Inc. При статистическом анализе полученных данных использовался программный пакет Crystal Reports (IDEAL Consulting) на основе базы данных Microsoft SQL.

### Результаты исследования

Всего в 2003 г. было протестировано 1223 штамма дрожжей, среди которых подавляющее большинство составили грибы рода *Candida* (99,7%). Распределение протестированных штаммов по лечебным центрам представлено на рис. 2.

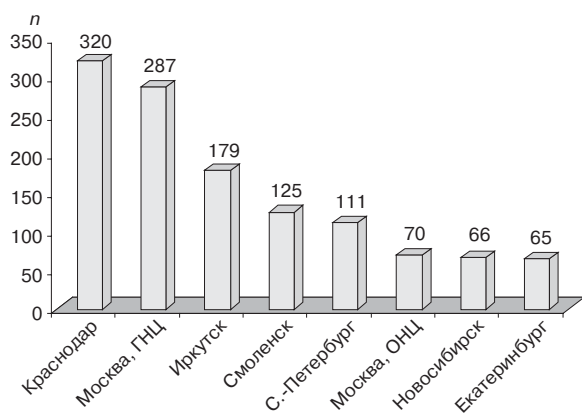


Рис. 2. Распределение протестированных штаммов по лечебным центрам.

Наиболее распространенным видом дрожжей была *C. albicans*, которая составила 73,7% всех протестированных штаммов. Реже выделялись *C. glabrata* (5,2%), *C. parapsilosis* (3%), *C. krusei* (2,8%), *C. tropicalis* (2,2%) и *C. kefyr* (1,4%), штаммы других видов составили менее 1%; у 7,7% штаммов видовая принадлежность была не установлена. Род дрожжей не был идентифицирован у 1,1% изолятов.

### Чувствительность к флуконазолу

Большинство штаммов было чувствительно к флуконазолу, за исключением *C. krusei* и *C. glabrata*. Флуконазол был наиболее активен в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. kefyr*. Суммарные данные по чувствительности к флуконазолу представлены в табл. 1.

Наибольшее число резистентных к флуконазолу штаммов было выделено от пациентов, находящихся в терапевтических ОРИТ (2,2%), и от амбулаторных пациентов (1,7%). В качестве клинического материала как источника резистентных штаммов наиболее часто были кровь (7,7%) и материал, отнесенный к категории «другие биологические жидкости» (2,1%). Суммарные данные по резистентным к флуконазолу штаммам *C. albicans* в зависимости от типа клинического материала и профиля отделений приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Показатели чувствительности *C. albicans* к флуконазолу в различных лечебных центрах представлены в табл. 4.

### Чувствительность к вориконазолу

Вориконазол продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении всех протестированных штаммов, включая резистентные к флуконазолу виды. Наименьшие значения МПК были продемонстрированы для *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* и *C. albicans*. Наибольшие значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> были отмечены для *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. inconspicua* и *C. norvegensis*. Однако МПК для всех вышеперечисленных штаммов были значительно ниже таковых у флуконазола. Суммарные данные по показателям МПК вориконазола представлены в табл. 5.

Показатели чувствительности *C. albicans* к вориконазолу в различных лечебных центрах представлены в табл. 6.

### Контроль качества в рамках протокола

Во всех лечебных центрах в качестве контрольного штамма использовалась *C. albicans* ATCC 90028. При постановке контроля качества более 90% всех тестов продемонстрировали приемлемые

Таблица 1. Результаты определения чувствительности к флуконазолу

Микроорганизм (n)	Ч, %	ЧДЗ, %	Р, %	МПК <sub>50</sub> , мкг/мл	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл
<i>C. albicans</i> (902)	98,9	0,3	0,8	0,41	2,37
<i>Candida</i> sp. (95)	88,4	1,11	0,5	1,84	78,00
<i>C. glabrata</i> (64)	60,9	18,8	20,3	13,58	>165
<i>C. parapsilosis</i> (37)	91,9	2,7	5,4	0,41	18,49
<i>C. krusei</i> (34)	5,9	17,6	76,5	128,52	>165
<i>C. tropicalis</i> (27)	96,3	–	3,7	0,41	10
<i>C. kefyr</i> (17)	100	–	–	<0,25	1,28
Другие дрожжи (14)	92,9	7,1	–	1,15	23,73
<i>C. guilliermondii</i> (9)	77,8	11,1	11,1	1,84	100,12
<i>C. norvegensis</i> (6)	33,3	50	16,7	38,03	>165
<i>C. lusitanae</i> (5)	100	–	–	0,53	1,12
<i>C. famata</i> (4)	100	–	–	2,11	0,58
<i>C. rugosa</i> (3)	100	–	–	3,9	8,24
<i>C. inconspicua</i> (2)	50	–	50	71,05	128,52
<i>C. zeylanoides</i> (1)	100	–	–	0,32	0,32
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	100	–	–	1,84	1,84
<i>Saccharomyces</i> sp. (1)	100	–	–	1,12	1,12
<i>Trichosporon</i> sp. (1)	100	–	–	1,84	1,84
<b>Всего</b>	<b>92,6</b>	<b>2,3</b>	<b>5,1</b>		

Примечание: Ч – чувствительный, ЧДЗ – чувствительный-дозозависимый, Р – резистентный.

Таблица 2. Частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans* из различных клинических источников

Локализация источника выделения штамма	n	Р, %
Верхние дыхательные пути	203	0,5
Гениталии	320	0,9
Другие	27	0
Желчевыводящие пути	2	0
Кожа/мягкие ткани	7	0
Кровь	13	7,7
Мочевыделительная система	48	0
Нижние дыхательные пути	96	0
Нижние отделы ЖКТ	138	0,7
Разные биологические жидкости	47	2,1
Спинномозговая жидкость	1	0
<b>Всего</b>	<b>902</b>	<b>100</b>

Таблица 3. Частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов *C. albicans* в различных отделениях

Профиль отделения	n	Р, %
Акушерство/гинекология	251	0
Амбулаторные пациенты	60	1,7
Гематология/онкология	73	0
Другие	30	0
Неонатологические ОРИТ	16	0
Терапевтические ОРИТ	46	2,2
Терапия	341	1,5
Урология	7	0
Хирургические ОРИТ	32	0
Хирургия	46	0
<b>Всего</b>	<b>902</b>	<b>100</b>

в соответствии со значениями NCCLS показатели для флуконазола (рис. 3) и вориконазола (рис. 4).

**Обсуждение результатов исследования**

В настоящее время грибы рода *Candida* являются лидирующими возбудителями инвазивных микозов, а также возбудителями большого числа поверхностных форм грибковой инфекции. Кандиды

обуславливают до 10% всех нозокомиальных инфекций и находятся на 3–4 месте среди возбудителей сепсиса [15]. Грибы рода *Candida* составляют до 80% всех нозокомиальных штаммов грибов [16]. Подавляющее большинство случаев грибковых инфекций встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями, однако в последние два десятилетия значительно увеличилось количест-



Таблица 4. Чувствительность *C. albicans* к флуконазолу в различных лечебных центрах

Лечебный центр, город	n	Ч, %	ЧДЗ, %	P, %	МПК <sub>50</sub> , мкг/мл	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл
Екатеринбург	47	97,9	2,1	–	<0,25	0,37
Иркутск	135	100	–	–	<0,25	1,12
Краснодар	238	99,6	–	0,4	0,87	3,9
Москва, ГНЦ	189	99,5	–	0,5	0,41	1,12
Москва, ОНЦ	30	100	–	–	0,87	2,1
Новосибирск	63	100	–	–	0,32	3,47
Санкт-Петербург	84	91,7	2,4	6,0	1,12	12,08
Смоленск	116	100	–	–	0,47	1,44

Таблица 5. МПК вориконазола (в мкг/мл) в отношении различных видов *Candida*

Микроорганизмы (n)	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
<i>C. albicans</i> (902)	0,015	0,065
<i>Candida</i> sp. (95)	0,065	0,284
<i>C. glabrata</i> (64)	0,425	2,653
<i>C. parapsilosis</i> (37)	0,01	0,18
<i>C. krusei</i> (34)	0,196	0,545
<i>C. tropicalis</i> (27)	0,045	0,2
<i>C. kefyr</i> (17)	0,01	0,031
Другие дрожжи (14)	0,035	0,376
<i>C. guilliermondii</i> (9)	0,031	0,236
<i>C. norvegensis</i> (6)	0,095	3,784
<i>C. lusitanae</i> (5)	0,008	0,054
<i>C. famata</i> (4)	0,061	0,094
<i>C. rugosa</i> (3)	0,037	0,078
<i>C. inconspicua</i> (2)	0,232	0,411
<i>C. zeylanoides</i> (1)	0,018	0,018
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	0,021	0,021
<i>Saccharomyces</i> sp. (1)	0,031	0,031
<i>Trichosporon</i> sp. (1)	0,037	0,037

Таблица 6. МПК вориконазола (в мкг/мл) в отношении *C. albicans* в различных лечебных центрах

Лечебный центр, город	n	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Екатеринбург	47	0,008	0,013
Иркутск	135	0,008	0,034
Краснодар	238	0,026	0,113
Москва, ГНЦ	189	0,018	0,037
Москва, ОНЦ	30	0,018	0,037
Новосибирск	63	0,015	0,094
Санкт-Петербург	84	0,026	0,094
Смоленск	116	0,015	0,031

во случаев этих заболеваний у пациентов с тяжелой соматической патологией без иммунологических дефектов. При инвазивных кандидозах

отмечается высокая летальность, доходящая до 70–80% [17].

Определение чувствительности возбудителей особенно важно при тяжелых системных инфекциях у пациентов, находящихся в ОРИТ или получавших ранее азолы [15]. Однако рекомендация определения чувствительности всех выделяемых штаммов грибов рода *Candida* в качестве рутинной процедуры в настоящее время не имеет достаточных оснований, поскольку методика исследования чувствительности грибов является достаточно сложной и труднодоступной, требующей относительно больших материальных затрат [11, 18].

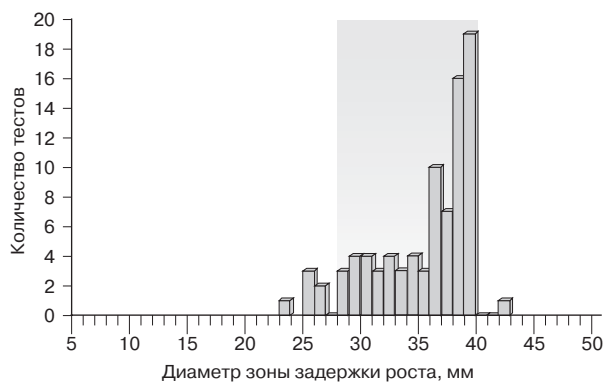


Рис. 3. Результаты проведения контроля качества для флуконазола (*C. albicans* ATCC 90028).

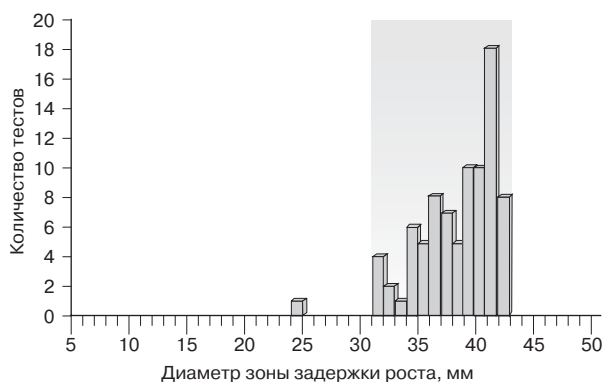


Рис. 4. Результаты проведения контроля качества для вориконазола (*C. albicans* ATCC 90028).

Таблица 7. Суммарные данные по видам и резистентности к флуконазолу штаммов *Candida* spp., протестированных в 2001 и 2003 гг.

Вид <i>Candida</i>	2001 г. (данные по всем странам [21])			2003 г. (данные по России)		
	<i>n</i>	%	Р к флуконазолу, %	<i>n</i>	%	Р к флуконазолу, %
<i>C. albicans</i>	13930	63	1	902	74	0,8
<i>C. glabrata</i>	2379	11	18,3	64	5	20,3
<i>C. tropicalis</i>	1590	7	3,1	27	2	3,7
<i>C. parapsilosis</i>	1418	6,5	4	37	3	5,4
<i>Candida</i> sp.	717	3	9,6	95	8	10,5
<i>C. krusei</i>	533	2,5	70,2	34	3	76,5
<i>C. guilliermondii</i>	163	0,7	11,7	9	0,7	11
<i>C. lusitaniae</i>	121	0,5	6,6	5	0,4	0
<i>C. kefyr</i>	86	0,3	2,3	17	1,5	0
Другие дрожжи	253	1	9,5	14	1	0

Одной из проблем является отсутствие российских рекомендаций по определению чувствительности грибов, в том числе и диско-диффузионным методом. Это относится и к новым Методическим указаниям МЗСР РФ [19]. Данная методика официально разрешена только для определения чувствительности дрожжей к флуконазолу [14] с использованием дисков, содержащих 25 мкг препарата. Однако необходимо отметить, что в России в свободной продаже имеются диски отечественных производителей с другими антимикотиками, в то время как за рубежом они используются исключительно с научно-исследовательскими целями и не являются коммерческим продуктом. Кроме того, количество субстанции флуконазола в дисках, выпускаемых, к примеру, НИЦФ (Санкт-Петербург), составляет 40 мкг [20], что не соответствует принятым стандартам в отношении флуконазола – 25 мкг [14]. Помимо этого отсутствует информация о качестве субстанции для дисков российского производства.

ДДМ является точной и легко воспроизводимой методикой при тестировании дрожжевых грибов [11]. Автоматизация чтения и обработки результатов определения чувствительности позволяет значительно повысить производительность лаборатории и помогает обрабатывать полученные данные при работе как с отдельной культурой, так и при составлении эпидемиологических отчетов, анализе долговременных тенденций и проч. [13].

Настоящее исследование еще раз подтвердило, что среди всех возбудителей дрожжевых форм грибковой инфекции лидирующим возбудителем является *C. albicans*. Несмотря на то что флуконазол уже более 10 лет используется в клинической практике, в России показатели резистентности *C. albicans* к флуконазолу, по нашим данным, остаются на низком уровне. Однако одни из наиболее

часто встречающихся возбудителей после *C. albicans* – *C. glabrata* (5,2%) и *C. krusei* (2,8%) – продемонстрировали наименьшую чувствительность к флуконазолу. Следует отметить, что наибольшее число резистентных к флуконазолу штаммов было получено из крови и других биологических жидкостей (см. табл. 2), т.е. тех материалов, выделение возбудителей из которых, как правило, свидетельствует о тяжелом системном инфекционном процессе. Из-за небольшого количества представителей таких видов, как *C. guilliermondii*, *C. norvegensis*, *C. lusitaniae*, *C. famata*, *C. rugosa*, *C. inconspicua* и *C. zeylanoides*, сделать окончательные выводы об их чувствительности к флуконазолу и вориконазолу не представляется возможным.

При сравнении данных, полученных в России, с общемировыми показателями, достаточно четко видно, что данные по чувствительности кандид очень близки (табл. 7). При глобальной оценке общемировых результатов исследования ARTEMIS Disk в 2001 г. *C. albicans* также являлась лидирующим возбудителем среди грибов этого рода, однако общий процент ее выделения составил 63 (74% в нашем исследовании), из которых 1% (0,8% в нашем исследовании) штаммов были резистентны к флуконазолу [21]. Следующими по частоте выделения видами были *C. glabrata* (11%), *C. tropicalis* (7%) и *C. parapsilosis* (6,5%) [21]. Однако при анализе профилей отделений с наиболее частым выделением резистентных штаммов на первом месте оказались неонатологические ОРИТ (2,9% всех штаммов), а второе место поделили дерматологические и терапевтические отделения (по 1,2% всех штаммов). Среди видов клинического материала, из которых наиболее часто выделялись резистентные штаммы, лидировали образцы из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (1,8% всех штаммов)

и верхних отделов дыхательных путей (1,5% всех штаммов). Из крови было выделено только 0,5% резистентных к флуконазолу штаммов [21], в то время как, по данным нашего исследования, это количество составило 7,7% (см. табл. 2).

Вориконазол показал высокую активность *in vitro* в отношении всех видов грибов рода *Candida*, включая штаммы со сниженной чувствительностью к флуконазолу, хотя в отношении последних показатели МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> вориконазола были несколько выше значений для других видов грибов этого рода. Это касается прежде всего *C. krusei* и *C. glabrata* (см. табл. 5).

К настоящему времени имеется достаточное количество многоцентровых клинических исследований, в которых показана эффективность вориконазола [22–26]. В России вориконазол был зарегистрирован в 2004 г. под торговым названием Вифенд® по следующим показаниям: инвазивный аспергиллез; тяжелые инвазивные формы кандидозов (включая вызванные *C. krusei*), резистентные к флуконазолу; кандидоз пищевода, вызванный *C. albicans*, у пациентов с иммунодефицитом; тяжелые инфекции, вызванные *Fusarium* spp. и *Scedosporium* spp.; тяжелые грибковые инфекции при непереносимости или рефрактерности к другим антимикотикам; профилактика «прорывных»

грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого риска [27].

### Заключение

Полученные данные об активности флуконазола *in vitro* позволяют продолжить его использование в качестве средства выбора для терапии большинства форм кандидозной инфекции. Вориконазол является перспективным препаратом в терапии рефрактерных кандидозов, в первую очередь вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, а также при клинической неэффективности флуконазола или других антимикотиков.

Учитывая распространенность кандидозов и связанную с ними высокую летальность, проведение многоцентровых отечественных исследований имеет важное значение в планировании эмпирической терапии микозов.

### Благодарность

Мы благодарим за проделанную работу всех участников проекта ARTEMIS Disk 2003 в России, а также выражаем искреннюю признательность компании Пфайзер за спонсорскую поддержку исследования. Отдельно благодарим компанию Giles Scientific (Давид Гиббс, Ванс Ньювелл) за техническое обеспечение исследования и помощь в проведении статистического анализа.

### Литература

1. Pfaller M.A., Jones R.N., Messer S.A., et al. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:121-9.
2. Macphail G.L.P., Taylor G.D., Buchanan-Chell M., et al. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002; 45:141-5.
3. Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O., et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122-8.
4. Bodey G.P., Mardani M., Hanna H.A., et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112:380-5.
5. Trick W.E., Fridkin S.K., Edwards J.R., et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627-30.
6. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
7. Baran J. Jr., Muckatira B., Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:137-9.
8. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P., et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3149-54.
9. Pearson M., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003; 37:420-32.
10. Клишко Н.Н., Богомолова Т.С., Колб З.К. и соавт. Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2002; 4:15-21.
11. Bary A.L., Brown D. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2154-7.
12. Meis J., Petrou M., Bille J., et al. A global evaluation of the susceptibility of *Candida* species to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:215-23.
13. Data available from www.biomic.com.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; proposed guideline M44-P. NCCLS, Wayne, Penn, 2003.
15. Leleu G., Aegerter P., Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168-75.

16. Bodey G.P., Mardani M., Hanna H.A., et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112:380-5.
17. Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685-702.
18. Rex J.H., Pfaller M.A., Walsh T.J., et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:643-58.
19. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 6:306-59.
20. Data available from [www.agat.ru/2instrm.htm](http://www.agat.ru/2instrm.htm).
21. Hazen K.C., Baron E., Colombo A.L., et al. Comparison of the susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5623-32.
22. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A.M., Kullberg B.J., Rex J.H. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-5.
23. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericine B for primary treatment of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
24. Lazarus H.M., Blumer J.L., Yanovich S., et al. Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:395-402.
25. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericine B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
26. Ally R., Schurmann D., Kreisel W., et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447-54.
27. Data available from [www.vfend.com](http://www.vfend.com).

УДК 618.3-06:[616.6-022]-085.281

## Особенности применения антимикробных препаратов при беременности

Р.Я. Чилова<sup>1</sup>, А.И. Ищенко<sup>1</sup>, В.В. Рафальский<sup>2</sup><sup>1</sup> Клиника акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

Применение антимикробных препаратов (АМП), у беременных связано с потенциальным риском неблагоприятного воздействия на плод или новорожденного. Физиологические изменения при беременности могут приводить к изменению фармакокинетики АМП за счет изменения почечного кровотока, клубочковой фильтрации, изменения объема циркулирующей крови, концентрации альбумина, что часто ведет к субоптимальному дозированию АМП. АМП могут вызвать 3 варианта воздействия на плод: эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое. Первичную информацию о безопасности АМП для плода получают, исходя из строения молекулы препарата, в исследованиях с использованием культуры тканей и в экспериментах на животных. Основной объем данных собирают в ходе клинических исследований и при проведении разных типов эпидемиологических исследований (типа «случай-контроль»,

проспективные когортные исследования). Наиболее распространенными в мире критериями, определяющими возможность применения ЛС при беременности, являются рекомендации, разработанные FDA. В Австралии и Швеции существуют классификации, более детально характеризующие категории препаратов. В целом, АМП обладают относительно высокой безопасностью по отношению к плоду, что обусловлено особенностями действия АМП: их активность направлена прежде всего на бактериальные клетки, а не на клетки макроорганизма; кроме того, АМП назначаются, как правило, более короткими курсами, чем другие группы ЛС, а фактор длительности экспозиции играет решающую роль в развитии тератогенных эффектов.

**Ключевые слова:** антимикробные препараты, беременность, эмбриотоксичность, тератогенность.

### The Use of Antimicrobials in Pregnancy

R.Ya. Tchilova<sup>1</sup>, A.I. Istchenko<sup>1</sup>, V.V. Rafalski<sup>2</sup><sup>1</sup> Obstetrics and Gynecology Clinic, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The use of antimicrobials in pregnancy is associated with a potential risk for deleterious effect on fetus and neonate. Pregnancy may be associated with changes in pharmacokinetics because of reduced renal blood flow

and glomerular filtration, increased blood volume, changes in albumin concentrations. The above factors can lead to suboptimal dosing regimens. Antimicrobials may have the following effects: embryotoxic, teratogenic, fetotoxic. Initial safety information is obtained from analysis of chemical structure, *in vitro* and animal studies. The main data are collected in clinical and observational stu-

Контактный адрес:

Владимир Витальевич Рафальский  
raf@antibiotic.ru

dies. The most widely used criteria for determination of possibility of drugs use in pregnancy are FDA recommendations. In Australia and Sweden more detailed classifications are in use. In general, the majority of antimicrobials are relatively safe for fetus. It could be explained by the absence of specific target in mammalian cells. In addition,

antimicrobials are usually administered by relatively short courses compare to other drugs. At the same time the duration of exposure is one of the crucial factors in the development of teratogenic effect.

**Key words:** antimicrobials, pregnancy, embriotoxicity, teratogenecity.

## Введение

Применение любых лекарственных средств (ЛС), в том числе и *антимикробных препаратов* (АМП), у беременных связано с рядом особенностей, одной из главных является наличие потенциального риска неблагоприятного воздействия ЛС на плод или новорожденного. В последние годы вопросы медицинской этики, связанные с назначением ЛС у беременных, становятся все более актуальными и затрагивают не только врачей, но и общество в целом. Установлено, что около 5% дефектов развития плода обусловлены применением лекарственной терапии во время беременности [1].

АМП относятся к лекарственным средствам, наиболее часто используемым во время беременности. Проведенные в Европе фармакоэпидемиологические исследования показывают, что средняя частота назначения АМП у беременных составляет 12,3% [2]. За исключением топических, которые не абсорбируются с места введения, любые АМП, применяемые у беременных, в разной степени проникают через трансплацентарный барьер и в кровоток плода, что обуславливает необходимость в каждом случае взвешивать потенциальные пользу и вред как для матери, так и для плода при назначении того или иного АМП.

## Особенности фармакокинетики АМП у беременных

Особенности назначения АМП у беременных, помимо требований безопасности, могут быть связаны с некоторыми физиологическими изменениями у беременных, влияющими прежде всего на фармакокинетику препарата (табл. 1).

Структурные изменения в почках при беременности обуславливают дилатацию приносящей и выносящей артериол с увеличением на 50% почечного кровотока. В такой же степени повышается и клубочковая фильтрация. Подобные изменения могут приводить к повышению скорости элиминации АМП, выделяемых через почки, например, ампициллина, клиндамицина, аминогликозидов, нитрофурантоина, цефалоспоринов [4]. Кроме того, для беременности характерна задержка натрия и воды, причем ретенция натрия составляет около 900 ммоль, а задержка воды – 6–8 л. Примерно  $\frac{2}{3}$  задержанных воды и натрия распределяются в организме матери. Объем внутриклеточной и внеклеточной жидкости увеличивается на 40–50% к 20-й неделе гестации, что может изменять концентрацию АМП. При изучении фармакокинетики ампициллина у беременных установлено, что концентрации этого АМП в сыворотке на 50% ниже вследствие увеличения объема распределения и почечного клиренса [5].

Таблица 1. Физиологические изменения при беременности и их влияние на фармакокинетику ЛС [3, 4]

Физиологические изменения	Фармакокинетический эффект	Клиническое значение
Увеличение массы тела	Увеличение объема распределения ЛС	Снижение концентрации ЛС в крови и тканях
Задержка натрия и воды	Тот же	То же
Снижение уровня альбумина сыворотки	Увеличение несвязанной фракции ЛС	Ускорение распределения и выведения ЛС
Усиление печеночного метаболизма	Ускорение метаболизма ЛС	Незначительное влияние
Угнетение печеночного метаболизма	Замедление метаболизма ЛС	Незначительное влияние
Ускорение почечного кровотока	Ускорение клиренса ЛС	Снижение концентрации ЛС в крови и тканях
Усиление гломерулярной фильтрации	Ускорение почечной экскреции	То же

С учетом описанных особенностей можно предположить, что беременные получают субоптимальные дозы АМП. В связи с этим нужно помнить о необходимости в ряде случаев корректировать дозу ЛС, а с другой стороны, необходимо особенно тщательно контролировать схему назначения препарата (кратность, связь с приемом пищи), которые могут повлиять на его фармакокинетику.

В течение беременности происходит снижение уровня альбумина, что в ряде случаев может быть важно, поскольку переход препарата через плаценту определяется только его свободной фракцией. Например, ампициллин, который имеет один из самых низких показателей связывания с белками плазмы, накапливается в крови плода и амниотической жидкости в высокой концентрации, в то время как цефтриаксон, свободная фракция которого относительно невысокая, хуже проникает через плаценту и создает низкие концентрации в крови плода [4, 5].

Степень проникновения ЛС через плаценту зависит от его концентрации в плазме, молекулярной массы, пространственной конфигурации, растворимости, степени диссоциации, способности связываться с белками плазмы, проницаемости плаценты. Большинство АМП имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрациями препарата у матери [6]. Установлено, что метронидазол, хлорамфеникол и гентамицин хорошо проникают через плаценту, а пенициллины и цефалоспорины относительно пло-

хо, хотя и могут создать в тканях плода терапевтические концентрации. Промежуточное место по степени проникновения через плаценту занимают амикацин, клиндамицин и эритромицин [7].

### Источники данных о безопасности ЛС для плода

Отдельного обсуждения требует вопрос об источниках данных по безопасности применения ЛС в целом и АМП в частности у беременных (табл. 2). В первую очередь, необходимо отметить, что основной объем подобной информации собирается не до, а после выхода антибиотика на фармацевтический рынок, тогда как данные о других аспектах безопасности ЛС собираются преимущественно в ходе клинических испытаний до его регистрации [8].

Особенности химического строения молекулы ЛС и анализ характеристик препаратов, сходных по строению, не позволяют надежно прогнозировать наличие или отсутствие потенциального тератогенного действия [9]. Исследования *in vitro* в принципе позволяют в определенной степени оценить тератогенный потенциал ЛС, однако данные, полученные в ходе подобных экспериментов, не могут служить надежным источником информации и требуют последующей проверки. Например, *in vitro* было установлено, что метронидазол взаимодействует с бактериальной ДНК, что послужило поводом для предположения возможности его взаимодействия с ДНК человека и ограничить использование этого препарата у беременных. Однако клинические данные, полученные в крупных обсервационных иссле-

Таблица 2. Основные источники информации о безопасности ЛС у беременных ([8], адаптирована)

Тип исследования	Преимущества	Недостатки
Исследования <i>in vitro</i> и на животных	Позволяют получить ориентировочные данные по безопасности у человека	Перенос данных на человеческую популяцию ограничен
Описания отдельных случаев	Могут быть полезны для выявления тератогенных эффектов ЛС, применяемых в клинической практике	Информация, приводимая в подобных исследованиях, в значительной мере выявлена случайно и может носить субъективный характер
Исследования типа «случай–контроль»	Позволяют относительно быстро собрать и проанализировать информацию; недорогие; позволяют выявить редкие эффекты	Несут ретроспективный характер, описывают только одно нежелательное явление
Проспективные когортные исследования	Проспективная оценка исходов и вмешательств позволяет оценить относительно редкие виды лекарственной терапии; возможность распространения результатов на определенную популяцию	Относительно дорогие, требуют достаточно продолжительного времени для выполнения; возможно снижение статистической мощности вследствие выбытия пациентов из исследования
Рандомизированные сравнительные исследования	Исследования, в наименьшей степени подверженные систематической ошибке	По этическим соображениям редко применимы для изучения тератогенного риска

дованиях, не подтвердили этих опасений [10]. При использовании данных, полученных только *in vitro*, возможен и противоположный вариант, когда при изучении механизма действия антибиотика трудно предположить потенциальный тератогенный эффект, использование препарата в клинике позволяет выявить подобное действие [6].

Еще одним методом непрямого получения информации о безопасности ЛС являются исследования на животных (*in vivo*). Однако перенос данных, полученных на животных, возможен с несколькими ограничениями. Во-первых, в исследованиях *in vivo* используются более высокие дозы препарата, по сравнению со среднетерапевтическими у человека. Этот факт может искажать реальные данные и приводить к переоценке тератогенного потенциала ЛС, так как известно, что для его проявления доза имеет решающее значение. Например, в исследованиях на крысах установлено, что высокие дозы сульфаниламидов приводят к повышению частоты аномалий развития у плода [11], но широкий клинический опыт использования этой группы антибактериальных препаратов в середине прошлого века не подтвердил этих данных [6]. Во-вторых, существуют серьезные отличия в метаболизме лекарственных средств, их фармакокинетике при применении у разных видов лабораторных животных и человека [6]. В определенной мере подобные различия нивелируются при использовании нескольких видов млекопитающих для оценки безопасности ЛС [12].

Традиционно одним из наиболее объективных источников информации о безопасности ЛС являются клинические исследования. Однако их проведение у беременных ограничено в силу этических и юридических причин. Беременные традиционно исключаются из клинических исследований, проводящихся до регистрации препарата (I–III фазы), а инструкции по применению, как правило, содержат информацию о том, что безопасность препарата для плода не установлена [6, 9]. В ряде случаев возможно участие беременных в специально спланированных клинических исследованиях зарегистрированных препаратов для выявления потенциальных нежелательных эффектов на плод. В этом случае назначение АМП должно быть безусловно показано беременным, например, назначение антибиотика при острой пневмонии или ангине [2], а сбор данных о безопасности для плода носит вторичный характер. Исследования такого типа можно отнести к проспективным когортным исследованиям.

Проспективные когортные исследования по праву считаются одними из самых информативных и объективных источников данных о безопасности ЛС у беременных. В подобных исследованиях про-

водится наблюдение за двумя или более группами (когортами) пациентов, различающихся по препаратам, которые получают пациенты. Приведем примеры наиболее интересных исследований, данные из которых используются в настоящей публикации. Одним из самых ранних и в то же время самых крупных исследований подобного типа является The National Collaborative Perinatal Project (NCP), выполненный в США в период 1959–1974 гг. Исследование проводилось при поддержке Конгресса США. В ходе наблюдения собиралась информация о перинатальной смертности, врожденных аномалиях, неврологических и других нарушениях. Кроме данных о ЛС, назначаемых беременным, анализировались семейный анамнез, сведения о социальном статусе. В течение 5 лет в исследование было включено 50282 женщины на всей территории США [13, 14]. Данные, полученные в ходе этого наблюдения, анализируются и в настоящее время, являясь ценным источником информации для акушеров и гинекологов, в том числе и для определения влияния ЛС на плод.

Еще одной крупной программой, реализованной в Северной Америке, является The Motherisk Program, исследовательская и образовательная программа, функционирующая в Канаде на базе детского госпиталя в Торонто с 1985 г. ([www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)). В ходе выполнения программы фиксируются случаи назначения тех или иных ЛС во время беременности с последующим анализом влияния на плод.

Частным случаем когортных исследований являются государственные программы, позволяющие документировать все случаи лекарственных назначений, а также случаи самостоятельного приема ЛС у беременных в масштабах страны. В последующем появляется возможность сопоставлять прием лекарственного препарата во время беременности и эпизоды рождения детей с аномалиями развития [15]. Такая система, например, реализована в Швеции – Swedish Medical Birth Registry [16]. Очевидно, что такой подход в полной мере возможно реализовать только в странах с высокоразвитой системой здравоохранения, предусматривающей значительные финансовые расходы на поддержание подобных программ.

Эффективным способом изучения тератогенного действия лекарственных препаратов являются исследования типа «случай–контроль». Их отличительной чертой является отслеживание случаев врожденных аномалий или других неблагоприятных эффектов на плод с последующим анализом возможных причин, в том числе и лекарственной терапии. Эта группа, в которой имели место подоб-



ные события (группа «случай»), сравнивается с группой, в которой данного эффекта не было (группа «контроль»). Примером может быть Baltimore-Washington Infant Study, посвященное изучению распространенности и факторов риска врожденной сердечно-сосудистой патологии. В ходе этого исследования, наряду со многими другими параметрами, анализировалась фармакотерапия, проводимая у беременных. Это исследование позволило выявить повышенный риск развития коарктации аорты у детей в случае приема в течение беременности нитрофурантоина [17]. Заслуживает внимания одна из самых масштабных программ по мониторингу тератогенных эффектов, построенная по типу исследования «случай–контроль» – Венгерская программа по надзору за врожденными аномалиями (НСССА), которая функционирует с 1980 года [18]. На 1996 г. база данных этого проекта включала сведения о назначении лекарственных препаратов 38151 беременной, дети которых родились без аномалий развития, и о 22865 случаях рождения детей с аномалиями развития.

### Классификация степеней риска неблагоприятного воздействия на плод

Наиболее распространенными в мире ориентирами, определяющими возможность применения ЛС при беременности, являются рекомендации, разработанные Управлением США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA – Food and Drug Administration). Согласно этим рекомендациям, все ЛС делятся на 5 категорий – А, В, С, D и X (табл. 3). В Австралии и Швеции помимо указанных категорий, лекарственные препараты подразделяются еще и на группы, соответствующие определенной степени риска (табл. 4) [19, 20]. Австралийская и шведская классификации во многом сходны, особенно в части более детального анализа категории В и несколько отличаются от классификации, используемой в США. Несмотря на более

жесткие требования, в классификации FDA некоторые препараты попадают в категорию безопасных для применения у беременных женщин, в то время как в Австралии и Швеции они зачислены в категорию более опасных препаратов с точки зрения риска для плода [21]. По мнению отдельных авторов, такие расхождения связаны с тем, что в американской классификации учтен только фактор риска, но не доза препарата [22].

### Основные виды неблагоприятного действия ЛС на плод

В силу быстрого клеточного деления и процессов дифференцировки плод в большей степени, чем организм взрослого человека или ребенка, подвержен неблагоприятному воздействию окружающей среды. Воздействие веществ, не причиняющих вреда взрослому организму, может вызывать развитие тяжелых поражений у плода. Организм человека в начальном периоде развития проходит 3 этапа: период бласто- и эмбриогенеза; фетальный период; период новорожденности. Поэтому лекарства, применяемые беременной женщиной, могут вызвать 3 варианта воздействия на будущего ребенка, в зависимости от периода, в который они принимаются: эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое [23].

Эмбриотоксическое воздействие ЛС может возникнуть в первые 2–3 нед после оплодотворения и заключается в отрицательном влиянии на зиготу и бластоцисту, находящиеся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки. Этот период еще называют периодом «все или ничего», так как внешнее воздействие в этот период либо вызывает гибель бластоцисты, либо ее развитие продолжается [24].

О тератогенном воздействии ЛС говорят, если оно развивается с 3-й до 10–12-й недели развития плода. Под тератогенным подразумевают воздействие, приводящее к нарушению развития органов или систем органов у плода и проявляющееся ана-

Таблица 3. Классификация антибиотиков по категориям безопасности при применении у беременных (FDA, США)

Категория по FDA	Антибиотики
А	Нет
В	Пенициллины, аминопенициллины, аминопенициллины + ингибиторы $\beta$ -лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азтреонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин, сульфаниламиды
С	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем
D	Тетрациклин, аминогликозиды (кроме гентамицина)
X	Нет

Таблица 4. Категории безопасности ЛС при применении у беременных (классификации FDA и Австралийского Комитета по оценке лекарственных препаратов [19, 20, 93, 94])

Категория	Австралия	Швеция	США (FDA)
A	Назначение лекарственных препаратов большому количеству женщин репродуктивного возраста не сопровождается достоверным повышением частоты пороков развития или любых других прямых или не прямых эффектов на плод	Лекарства, которые принимали большое количество беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на репродуктивную функцию, увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего действия на плод	Контролируемые исследования у женщин не выявили риска для плода
B	Назначение лекарственных препаратов ограниченному количеству женщин репродуктивного возраста не сопровождается достоверным повышением частоты пороков развития или любых других прямых или не прямых эффектов на плод	Лекарства, которые принимали только небольшое число беременных и женщин детородного возраста, не влияли на увеличение частоты аномалий, не оказывали прямого или косвенного повреждающего действия на плод. Ограничен опыт изучения эффектов препаратов у женщин.	В опытах на животных не выявлено неблагоприятного влияния на плод, а клинические исследования не проводились. Либо в опытах на животных выявлен риск тератогенного действия, который не подтвержден при проведении клинических исследований
B1	Исследования на животных не выявили достоверного увеличения риска неблагоприятного воздействия на плод	Исследования на животных не выявили увеличения частоты повреждений плода или каких-либо других нарушений репродуктивной функции	
B2	В исследованиях на животных с недостаточным высоким методическим качеством не выявлено достоверного увеличения риска неблагоприятного воздействия на плод	Результаты исследований на животных неоднозначны, доказательств повреждающего действия на плод или каких-либо других нарушений репродуктивной функции не получено	
B3	Исследования на животных выявили повышенную частоту неблагоприятного воздействия на плод, однако значимость таких воздействий для человека не установлена	В исследованиях на животных выявлено увеличение частоты поражений плода или других нарушений репродуктивной функции, однако не определена клиническая значимость полученных результатов	
C	Препараты, которые вследствие своих фармакологических эффектов оказывают или могут оказывать неблагоприятный эффект (за исключением пороков развития) на плод или новорожденного ребенка. Эффект может быть обратимый	ЛС, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной тератогенных эффектов. В опытах на животных показано увеличение проявлений повреждений плода или других нарушений репродуктивной функции	Опыты на животных выявляют повышенный риск неблагоприятного воздействия на плод. Клинические исследования не проводились либо отсутствуют данные об опытах на животных и клинических исследованиях
D	Препараты, которые повышают или предположительно повышают частоту аномалий развития или неблагоприятных нарушений в развитии плода	ЛС, которые повышают (или имеется подозрение на это) частоту возникновения аномалий или неблагоприятных нарушений развития плода. В эту категорию входят препараты с первичной тератогенной активностью, которые оказывают прямое или косвенное повреждающее влияние на плод	Существует доказательство неблагоприятного влияния препарата на плод, но возможная польза от приема препарата может перевесить риск неблагоприятного воздействия на плод
X	Препараты, которые обуславливают риск развития неблагоприятного поражения плода и которые не могут применяться у беременных или при вероятности забеременеть		Существует доказательство неблагоприятного влияния препарата на плод и риск неблагоприятного воздействия на плод перевешивает возможную пользу от приема препарата

томическими аномалиями или нарушением их функции. Вариант порока зависит от срока беременности. Наиболее опасный период для развития «больших» пороков развития – 3–10-я неделя внутриутробного развития. Вероятность развития порока зависит не только от назначаемого беременной женщине ЛС, но и от ее возраста (вероятность возрастает, если беременная моложе 17 или старше 35 лет), состояния здоровья, функционирования органов выделения, дозы ЛС, длительности его назначения, генетической предрасположенности к развитию того или иного порока. На поздних сроках беременности органы плода в основном сформированы, поэтому ЛС уже не могут вызвать больших анатомических дефектов. Повреждение может проявиться в недоношенности, повреждении тканей, заторможенной или нарушенной функции органа или поведенческой реакции [12].

Фетотоксическое действие является следствием чрезмерно выраженного, характерного для данного лекарства, воздействия на плод (чаще в последние недели беременности) или специфической для препарата нежелательной реакции. Например, аминогликозидные антибиотики могут проявить ототоксическое действие.

### Использование антимикробной терапии при инфекционных заболеваниях у плода

Необходимость назначения антимикробных препаратов может возникнуть даже в случае отсутствия инфекционных заболеваний у матери или когда заболевание у матери протекает бессимптомно и не требует фармакологического вмешательства. Такие клинические ситуации складываются в случае развития инфекционных заболеваний плода или высокого риска их возникновения.

Быстрый прогресс в последние 20 лет в области пренатальной диагностики явился стимулом для развития нового направления в медицине на стыке акушерства и клинической фармакологии - феталь-

ной фармакотерапии. Данное направление изучает возможность применения фармакотерапии для лечения или профилактики заболеваний у плода. В настоящее время определен круг инфекционной патологии плода, при которой эффективно назначение антимикробных препаратов (табл. 5) [91]. Примером подобного подхода является профилактика и терапия токсоплазмоза у плода. Основой терапии является применение спирамицина, который накапливается в плаценте в концентрации, в 5 раз превышающей концентрацию в крови [92], что позволяет достичь эрадикации инфекции.

### Особенности применения отдельных АМП при беременности

**β-лактамы.** Пенициллины – одна из самых старых групп антибактериальных препаратов, применяемых с 40-х годов прошлого столетия. Соответственно информация по безопасности пенициллинов у беременных накапливается уже более 50 лет [25]. Установлено, что уровень пенициллинов в крови ниже, а их почечный клиренс выше во время беременности по сравнению с небеременными женщинами [26]. Пенициллины проникают через плаценту за счет диффузии. Введение пенициллинов с высокой степенью связывания с белками плазмы (оксациллин) может приводить к созданию более низких концентраций в тканях плода и амниотической жидкости, напротив – использование антибиотиков, плохо связывающихся с белками плазмы, позволяет создавать высокие концентрации [27].

В ходе исследования NСРР было зафиксировано 3546 случаев назначения пенициллина в I триместре беременности. Повышения риска развития неблагоприятного воздействия на плод найдено не было [13]. В связи с тем, что амоксициллин является одним из самых назначаемых антибиотиков в мире, группой исследователей из Дании было проведено популяционное исследование, специально для изучения влияния этого АМП на плод. В ходе

Таблица 5. Состояния, при которых антибиотикотерапия направлена на лечение инфекционных заболеваний у плода

Инфекции у плода	Препарат	Тип исследований, доказывающих эффективность применения
Вызванные стрептококками группы В	Пенициллин	Метаанализ [83]
ВИЧ-инфекция	Зидовудин, ингибиторы протеазы ВИЧ	Рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ [84, 85]
Листериоз	Ампициллин	Когортное исследование [86]
Сифилис	Пенициллин	Контролируемое исследование [87]
Токсоплазмоз	Спирамицин	Контролируемое исследование [88, 89]
Герпес опоясывающий	Ацикловир	Проспективное когортное исследование [90]

исследования фиксировали массу тела новорожденных, частоту преждевременных родов, самопроизвольных аборт, врожденных пороков развития, а также уровень перинатальной смертности [28]. В исследование были включены впервые родившие женщины (всего 401 случай), которые во время беременности получали амоксициллин. Контрольная группа состояла из 10237 женщин, которые в течение 3 мес до беременности и на всем ее протяжении не принимали никаких ЛС. Оказалось, что средняя масса тела новорожденных от матерей, получавших амоксициллин, оказалась на 57 г больше, чем у рожденных от матерей контрольной группы. Исследование не обнаружило достоверного увеличения риска неблагоприятного исхода беременности при применении амоксициллина.

Накоплен опыт по применению во время беременности клавулановой кислоты. При назначении ампициллина в комбинации с клавулановой кислотой 80 беременным не отмечалось никакого повышения частоты аномалий развития или других неблагоприятных воздействий на плод [29]. В другом исследовании при обследовании 556 детей, матери которых получали клавулановую кислоту в I триместре беременности, не выявлено повышенного риска развития врожденных дефектов [27]. Особый интерес представляет проспективное исследование, проведенное в Израиле, которое было спланировано специально для выяснения наличия или отсутствия тератогенного влияния клавулановой кислоты. С этой целью проводили сравнение между двумя группами: в первую включали беременных, получавших терапию амоксициллином, во вторую – амоксициллином в комбинации с клавулановой кислотой. В ходе исследования регистрировали частоту развития аномалий развития, а также перинатальную смертность, частоту спонтанных и медицинских абортов, гестационный возраст при рождении, массу тела новорожденного, ряд параметров жизнедеятельности плода. В исследование было включено по 191 беременной в каждую группу. Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами [2].

Концентрация цефалоспоринов в сыворотке крови беременных ниже, чем у небеременных женщин, получающих эквивалентные дозы этих антимикробных препаратов. Изменения фармакокинетики цефалоспоринов обусловлены, в основном, сокращением периода полувыведения и повышением объема распределения. Цефалоспорины способны проникать через плаценту [27]. В исследовании Medicaid проводился анализ данных о состоянии 5000 новорожденных, матери которых получали в течение I триместра беременности терапию цефало-

споридами. Оказалось, что частота развития аномалий разная для разных цефалоспоринов. Она максимальная в случае применения цефтриаксона (6,7%) и цефаклора (5,6%) и минимальная при использовании цефуроксима (2,1%). В то же время частота спонтанного возникновения аналогичных аномалий составляла 1–3%. Необходимо отметить, что исследование носило несравнительный характер, что не позволяет провести количественное сравнение с расчетом статистических параметров [30]. В менее репрезентативном исследовании, в которое было включено 308 беременных, не было выявлено достоверного возрастания риска неблагоприятных последствий для плода при назначении цефалоспоринов [31].

Отдельно изучалась безопасность цефуроксима. В проспективном когортном исследовании анализировали исходы 212 беременностей, из которых 106 беременных получали в I триместре цефуроксим, а 106 составили группу сравнения. Оказалось, что использование цефуроксима не приводит к увеличению частоты развития аномалий развития, а также не повышает риск рождения недоношенного или нежизнеспособного ребенка [32].

У беременных женщин практически в два раза увеличивается объем распределения имипенема и скорость его элиминации по сравнению с небеременными женщинами, за счет этого пиковая концентрация препарата в плазме снижается почти в 2,5 раза [33]. Эти изменения требуют коррекции дозы препарата у беременных. Имипенем относится к классу С по классификации FDA в связи с наличием данных о тератогенном действии у животных, исследования у человека не проводились. Меропенем относится к классу В.

Из числа применяемых  $\beta$ -лактамов антибиотиков в настоящее время отсутствуют данные о безопасности тикарциллина при беременности [30].

**Макролиды.** В экспериментальных исследованиях показано, что макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин) плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в кровотоке плода, составляющие соответственно 3,0, 4,3 и 2,6% от концентрации в крови матери. Кларитромицин достигает 6,1% от концентрации в крови матери [17].

Одна из самых больших баз данных по безопасности макролидов (эритромицин, спирамицин, рокситромицин, олеандомицин, джозамицин) создана при анализе результатов исследования HCCSCA [34]. Для изученных макролидов не было выявлено статистически значимого повышения частоты встречаемости аномалий развития при их использовании у беременных. В то же время использова-

ние олеандомицина, в отличие от других макролидов, обуславливает в 3 раза более высокий риск рождения незрелого плода [35].

В рамках другого исследования – Collaborative Perinatal Project был накоплен опыт применению эритромицина или эритромицина эстолата во время беременности в 230 случаях. Не было зафиксировано ни одного случая развития врожденных дефектов [14]. В то же время имеются публикации [36], согласно которым не рекомендуется применять эритромицина эстолат вследствие высокой частоты (10%) развития гепатита у беременных при назначении препарата во II триместре беременности.

При применении программы изучения врожденных дефектов сердечно-сосудистой системы в Швеции было установлено, что прием беременными макролидов, особенно эритромицина, связан с достоверно повышенным риском возникновения дефектов сердечно-сосудистой системы у плода: отношение шансов 1,79 и 1,91 соответственно. По мнению исследователей, обнаруженные факты объясняются не столько влиянием антибиотиков, сколько вирусных инфекций, по поводу которых часто назначались макролиды [16].

В исследовании Motherisk зарегистрировано 157 исходов беременностей, в ходе которых беременные получали кларитромицин, причем в 122 случаях препарат назначали в I триместр. Частоту аномалий развития сравнивали с аналогичными данными контрольной группы (не получавшими лекарственных препаратов). Достоверных различий между группами не выявлено (2,3 и 1,4%). Однако была зафиксирована достоверно более высокая частота спонтанных аборт (14%) в группе беременных, получавших кларитромицин, по сравнению с контролем (7%) [37].

Безопасность для плода азитромицина была изучена в когортном исследовании. При сравнении исходов беременностей у женщин, получавших и не получавших этот препарат в I триместре, оказалось, что не было выявлено аномалий плода, однако зафиксирован случай эктопической беременности в группе беременных, получавших азитромицин [38]. Необходимо отметить, что азитромицин при терапии хламидийной инфекции у беременных в 5 раз реже вызывает нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ по сравнению с эритромицином при их одинаковой эффективности [39].

Хотя проспективные сравнительные исследования по изучению безопасности спирамицина у беременных не проводились, спирамицин является препаратом выбора для терапии токсоплазмоза у беременных. В мире накоплен достаточно большой

опыт применения препарата, свидетельствующий о его безопасности для плода [40].

**Аминогликозиды.** Уровень аминогликозидов в сыворотке крови у беременных ниже, чем у небеременных женщин, при использовании эквивалентных доз, что обусловлено, в первую очередь, более быстрой элиминацией антибиотиков этой группы [27]. Концентрация аминогликозидов в крови плода ниже, чем в крови матери.

В целом, при изучении возможных тератогенных эффектов аминогликозидов в исследовании HCCSCA не было выявлено повышенной частоты аномалий развития, а наибольшую токсичность проявили канамицин и стрептомицин [41].

В исследовании NCPP было проведено наблюдение за исходами 355 беременностей, в ходе которых были зафиксированы случаи назначения стрептомицина, причем в 135 случаях препарат назначался в I триместр беременности. Не было выявлено повышения частоты врожденных аномалий по сравнению с таковой в популяции не получавших стрептомицин [13]. В наблюдении за 1619 беременными, получающими терапию по поводу туберкулеза, включавшую стрептомицин, также не было выявлено тератогенного действия препарата: частота аномалий развития составила 2,3% у пациенток, получавших стрептомицин, по сравнению с 2,5% в группе беременных, не получавших этот антибиотик [42]. Однако зафиксировано несколько случаев потери слуха детьми, родившимися от матерей, получавших стрептомицин во время беременности [43, 44]. Кроме того, при наблюдении 13 детей, родившихся от матерей, получавших во время беременности стрептомицин, оказалось, что у 40% в той или иной степени отмечаются нарушения в аудиограмме [45].

Показано, что гентамицин может вызывать поражение почек у новорожденных, рожденных от матерей, получавших этот препарат в течение беременности [46]. В доступной литературе нет данных о тератогенном действии гентамицина.

Случаи применения неомицина, так же как и стрептомицина, регистрировались в исследовании NCPP, всего изучено 30 подобных случаев. Не было зарегистрировано неблагоприятных исходов беременности [13]. В литературе не описано случаев тератогенного или эмбриотоксического действия амикацина при применении его у беременных. Несмотря на отсутствие данных о тератогенном действии канамицина, описаны случаи ототоксического действия антибиотика на плод при применении его в течение беременности в высоких [47] и среднетерапевтических дозировках [30]. В среднем частота снижения слуха у новорожденных при использовании канамицина у беременных составила 2,3% [30].

Не зафиксированы случаи ототоксического или нефротоксического действия тобрамицина на плод, однако существует некоторая настороженность в отношении его возможного тератогенного действия. В Мичиганском исследовании был проанализирован 81 случай применения тобрамицина у беременных, при этом у 3,7% новорожденных были зафиксированы аномалии развития [30]. В другом исследовании применение тобрамицина во время II и III триместров беременности не сопровождалось повышением частоты аномалий развития плода [48].

Считается, что при выборе аминогликозидов для терапии беременных необходимо отдавать предпочтение гентамицину в связи с гораздо большим опытом применения его у этой категории пациентов. Гентамицин рекомендуется использовать у беременных 1 раз в сутки [49].

**Фторхинолоны.** В настоящее время назначение фторхинолонов беременным противопоказано. Основанием для этого послужили данные исследований, полученных при применении фторхинолонов у неполовозрелых млекопитающих – крыс, щенков некоторых пород собак, морских свинок, кроликов и обезьян. Установлено, что фторхинолоны в дозах, превышающих среднетерапевтические для человека в 7 раз, оказывают хондротоксический эффект, в частности развитие необратимых эрозий и трещин синовиальных поверхностей суставов [50–53]. Впоследствии эти данные были экстраполированы на человека, в связи с чем в большинстве стран использование фторхинолонов у беременных и детей запрещено.

Однако ретроспективный анализ использования фторхинолонов у детей и беременных, а также многочисленные клинические исследования не подтверждают наличие необратимой хондротоксичности при применении у людей [54]. Очевидно вопрос о возможности использования фторхинолонов у детей и беременных остается открытым и выходит за рамки этой статьи. Большинство специалистов и официальные руководства не рекомендуют применять данную группу препаратов и рекомендуют отдавать предпочтение альтернативным антибиотикам [41].

**Линкозамиды.** Установлено, что клиндамицин проникает через плаценту и достигает концентрации в пуповинной крови, составляющей 50% от концентрации в крови матери. Фармакокинетика клиндамицина при беременности практически не изменяется [27].

В исследовании Medicaid были зафиксированы исходы 647 назначений клиндамицина беременным в течение I триместра беременности. Частота выявления аномалий развития статистически не отлича-

лась от популяции в целом (4,8 и 4,3% соответственно) [30]. В другом исследовании, которое было выполнено как двойное слепое проспективное рандомизированное, 104 женщины получали лечение клиндамицином в дозе 450 мг в сутки в течение 6 нед во время II и III триместра гестации. Не было выявлено достоверного нарастания частоты аномалий развития по сравнению с плацебо (3,9 и 4,4% соответственно) [27]. Также не выявило неблагоприятных эффектов на плод исследование НСС-SCA [55]. Данные о безопасности системного применения линкомицина у беременных крайне ограничены. Опубликованные единичные исследования не выявили повышенного риска развития врожденных аномалий [56].

**Тетрациклины.** Тетрациклины легко проникают через плаценту и прочно связываются с развивающейся костной тканью и зачатками зубов, образуя хелатные соединения с кальцием. Подобные соединения имеют типичную желтовато-коричневую окраску. Кроме того, при назначении тетрациклинов может развиваться гипоплазия эмали, угнетение роста костей и нарушение их структуры. Дисколорация зубов обычно имеет место при использовании тетрациклинов во II и III триместре беременности, после 24 нед гестации, тогда как поражение костной ткани характерно при назначении препаратов этой группы недоношенным [27]. Среди антибиотиков группы тетрациклинов риск развития дисколорации зубной ткани минимальный при использовании доксициклина [57].

Доказательств наличия других типов эмбриотоксического действия тетрациклинов в больших популяционных исследованиях получено не было, либо данные были противоречивы. В исследовании NCPP под наблюдением находилась 341 беременная женщина, получившая во время I триместра гестации тетрациклин. Было выявлено статистически достоверное повышение частоты развития врожденных аномалий развития [13]. В исследовании НССССА выявлено 56 случаев развития дефектов развития у детей, родившихся от матерей, принимавших во время беременности доксициклин. При сравнении этих случаев с популяцией женщин, не получавших доксициклин, выявляются достоверные различия в частоте аномалий развития при приеме доксициклина: отношение шансов – 1,6 (доверительный интервал 1,1–2,3) [58]. Более детальный анализ медицинской документации позволил выявить высокую частоту назначения тетрациклина во время 2-го месяца гестации у беременных в случае выявления дефектов развития нервной трубки, расщелины неба, множественных дефектов органов, включая комбинации дефектов нервной

трубки и недоразвития сердечно-сосудистой системы. В Венгрии использование тетрациклина при беременности рассматривается как признак оставившейся беременности [59].

В исследовании Medicaid были отслежены отдельные результаты 1004 случаев назначения тетрациклина, 1795 – доксициклина и 181 – миноциклина беременным женщинам. Не было выявлено статистически достоверного повышения частоты аномалий развития [30].

У детей, родившихся от матерей, получавших во время беременности окситетрациклин, достоверно более часто развивались комбинированные дефекты развития нервной трубки и аномалии развития сердечно-сосудистой системы: отношение шансов – 12,9 (доверительный интервал 3,8–44,3) [60].

**Рифампицин.** Исследования на животных выявили отличия в действии рифампицина на плод различных млекопитающих. Так, при испытании на кроликах рифампицин показал хорошие результаты, однако эмбриотоксичность проявилась у крыс и мышей. В то же время не было выявлено нежелательного действия на плод при назначении препарата женщинам. Считается, что рифампицин не обладает тератогенными эффектами [61]. В одном из исследований при анализе возможных тератогенных эффектов рифампицина установлено, что он вызывает развитие врожденных аномалий не чаще, чем в контрольной группе [62]. В другом исследовании, включавшем 84 беременных, уровень аномалий развития при приеме рифампицина не превышал аналогичный уровень в популяции в целом [63]. Таким образом, вероятность тератогенного действия рифампицина довольно низка, что позволяет использовать его при беременности [41].

**Сульфаниламиды.** Сульфаниламиды легко проникают через плаценту в течение всего периода гестации [64], достигая концентрации, равной 50–90% от концентрации в крови матери. Сывороточные концентрации сульфаниламидов у беременных и небеременных женщин практически не отличаются [27].

В больших популяционных исследованиях, проведенных в конце 60-х – начале 70-х гг. прошлого столетия, не выявлено тератогенного действия на плод у сульфаниламидов (включая ко-тримоксазол) [13, 65, 66]. В более поздних работах установлено, что у детей, родившихся от матерей, принимавших в ходе беременности ингибиторы дигидрофолатредуктазы, например, триметоприм, был достоверно выше риск развития дефектов сердечно-сосудистой системы. В целом отношение шансов развития сердечно-сосудистых дефектов составило 2,2 (95% доверительный интервал – 1,4–3,5), расщелины неба – 2,5 (1,5–4,2) и дефектов мочевыводящей систе-

мы – 2,5 (1,2–5,0) [67]. Данные, свидетельствующие о повышении риска отдельных видов аномалий развития, в частности дефектов развития сердечно-сосудистой системы в 2–3 раза, были подтверждены в более поздних исследованиях [27].

При назначении сульфаниламидов на поздних сроках беременности возможно развитие токсического действия на плод в результате нарушения метаболизма билирубина и, возможно, ядерной желтухи. Тяжелая желтуха у новорожденных может развиваться вследствие приема матерью сульфаниламидов во время родов, кроме того, описано развитие острой гемолитической анемии у плода при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [68, 69].

**Нитрофураны.** В настоящее время накоплено достаточно много данных по безопасности нитрофурантоина у беременных, полученных как в отдельных исследованиях, так и в результате их метаанализа [70–73]. По данным шведских ученых, назначение беременным нитрофурантоина приводит к достоверному повышению риска развития дефектов сердечно-сосудистой системы у плода: отношение шансов – 1,68 [16]. Аналогичные данные были получены в Балтиморско-Вашингтонском исследовании, в ходе которого установлена связь между приемом нитрофурантоина беременными с последующим возникновением коарктации аорты у новорожденных [18].

В исследовании Medicaid проанализированы исходы 1292 случаев назначения нитрофурантоина в I триместре беременности. Частота развития «больших» аномалий развития составила 4%, что сравнимо со спонтанным уровнем развития аномалий в популяции [70]. В другом ретроспективном исследовании, при котором были изучены исходы 91 случая назначения нитрофурантоина в разные сроки беременности, также не было выявлено достоверного увеличения частоты врожденных аномалий [71].

В проспективном исследовании результатов антибиотикотерапии пиелонефрита у беременных 200 женщин получали терапию нитрофурантоином. В ходе исследования не было обнаружено повышения частоты аномалий развития или неблагоприятного влияния на плод [72]. Метаанализ 4 исследований применения нитрофурантоина у беременных также не выявил достоверного повышения частоты врожденных дефектов [73].

В то же время, нитрофурантоин может быть причиной гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и у пациентов с дефицитом глутатиона. В силу возрастного дефицита глутатиона в эритроцитах новорожденных в некоторых руководствах не рекомен-

дуются использовать нитрофурантоин на поздних сроках беременности [74].

В исследовании NCPP не было зафиксировано увеличение частоты врожденных дефектов при использовании у беременных другого нитрофурана – фуразолидона [13, 30].

**Метронидазол.** Данные о безопасности использования метронидазола у беременных носят противоречивый характер [75]. С одной стороны, выявлено карциногенное действие метронидазола у крыс и других грызунов, с другой стороны, 40-летний опыт применения в клинике не выявил подобных эффектов у человека [76]. Эти факты, а также данные некоторых ранних исследований типа «случай–контроль», которые выявили достоверное повышение частоты возникновения врожденных дефектов при использовании метронидазола у беременных, послужили основой рекомендаций о запрещении использования этого препарата во время беременности [77].

Однако в более поздних эпидемиологических исследованиях не было выявлено достоверного повышения риска возникновения аномалий развития или любых других нежелательных воздействий на плод. Например, в исследовании Medicaid проанализировано 1387 случаев назначения метронидазола беременным [78], а также в упоминавшемся ранее венгерском исследовании HCCSCA при анализе 1706 случаев использования метронидазола у беременных [79].

В двух метаанализах, объединяющих данные 7 и 5 исследований соответственно, не выявлено доказательств неблагоприятного воздействия метронидазола на плод: отношение шансов развития врожденной аномалии у ребенка, родившегося от матери, принимавшей метронидазол, по сравнению с контрольной группой составило 0,93 (95% доверительный интервал – 0,073–1,18) [80, 81].

**Другие группы антибактериальных препаратов.** В настоящее время накоплено ограниченное количество информации об использовании ванкомицина у беременных. Опубликовано несколько случаев рождения здоровых детей от матерей, полу-

чавших во время беременности ванкомицин [82].

Отсутствуют сведения, подтверждающие негативное влияние линезолида на развитие плода, хотя некоторые исследователи указывают на эмбриотоксичность линезолида при назначении некоторым лабораторным млекопитающим [41].

В большом обсервационном исследовании, выполненном в 1980–1996 гг. в Венгрии, было установлено, что у пациенток, дети которых родились без признаков врожденных аномалий ( $n=38151$ ), хлорамфеникол назначали в 0,13% случаев, а в группе пациенток, у которых рождались дети с теми или иными дефектами ( $n=22865$ ) – в 0,23% случаев. Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами.

### Заключение

Анализ литературы, посвященной применению АМП при беременности, позволяет сформулировать ряд особенностей, характерных только для этой группы ЛС.

1. АМП обладают относительно высокой безопасностью в отношении плода, что обусловлено особенностями действия АМП: их активность направлена прежде всего на бактериальные клетки, а не на клетки макроорганизма. Кроме того, АМП назначаются, как правило, более короткими курсами, чем другие группы ЛС, а фактор длительности экспозиции играет решающую роль в развитии тератогенных эффектов.

2. В ряде случаев своевременное назначение АМП для терапии отдельных инфекций может приводить к снижению риска неблагоприятного воздействия на плод. Это объясняется наличием нежелательного влияния многих инфекций на плод, таких, например, как токсоплазмоз, инфекции, вызванные разными типами вируса герпеса, сифилис и др.

3. Физиологические изменения при беременности могут существенно влиять на фармакокинетику АМП, обуславливая, в первую очередь, уменьшение концентрации препаратов в крови и тканях, что может служить причиной снижения их эффективности и повышения безопасности.

### Литература

1. Rao J.M., Arulappu R. Drug use in pregnancy. How to avoid problems. *Drugs* 1981; 22:409-14.
2. De Vigan C., De Walle H.E., Cordier S. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. Occupational exposures and congenital anomalies. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:977–82.

2. Korzeniowski O.M. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:639-51.
4. Chow A.W., Jewesson P.J. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985; 7:287-313.
5. Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:297-309.
6. Weller T.M.A., Rees E.N. Antibacterial use in Pregnancy. *Drug Safety* 2000; 22:335-8.



7. Zhang Y., Zhang Q., Xu Z. Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997; 32:288-92.
8. Irl C., Hasford J. Assessing the Safety of Drugs in Pregnancy: The Role of Prospective Cohort Studies. *Drug Safety* 2000; 22:169-77.
9. Mitchell A.A. Systematic Identification of drugs that cause birth defects - A New Opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349:2556-9.
10. Robbie M.O., Sweet R.L. Metronidazole use in obstetrics and gynecology: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:865-81.
11. Kato T., Kitagawa S. Production of congenital abnormalities in the fetuses of rats and mice with various sulphonamides. *Congenit Abnormal* 1973; 13:7-15.
12. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338:1128-37.
13. Heinonen O.P., Sloane D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton (MA): Publishing Sciences Group, 1977. p.435.
14. Hardy J.B. The Collaborative Perinatal Project: lessons and legacy. *Ann Epidemiol* 2003; 13:303-11.
15. Kennedy D.L., Uhl K., Kweder S.L. Pregnancy Exposure Registries. *Drug Safety* 2004; 27:215-28.
16. Kallen B.A.J., Olausson P.O. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003; 17:255-61.
17. Ferencz C., Correa-Villasenor A., Loffredo C.A., Wilson P.D. Genetics and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989. *Perspect Ped Cardiol* 5. New York: Futura Publishing Comp., Inc.; 1997.
18. Witt A., Sommer E.M., Cichna M., Postlbauer K., Widhalm A., Gregor H. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:816-9.
19. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy. An Australian Categorization of Risk, 1992.
20. PASS. Classification of medical products for use during pregnancy and lactation. The Swedish system. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd. 1993
21. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. М: «Когито-Центр»; 2004.
22. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classifications systems for drugs use during pregnancy. *Drug Safety* 2000; 23:245-53.
23. Olsen J., Czeizel A., Sorensen H.T., Nielsen G.L., de Jong van den Berg L.T., Irgens L.M., et al. How do we best detect toxic effects of drugs taken during pregnancy? A EuroMap paper. *Drug Saf* 2002; 25:21-32.
24. Polifka J.E., Friedman J.M. Clinical teratology: identifying teratogenic risks in humans. *Clin Genet* 1999; 56:409-20.
25. Hutter A., Parks J. The transmission of penicillin through the placenta: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 49:663-5.
26. Heikkila A.M., Erkkola R.U. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:919-21.
27. Niebyl J.R. Antibiotics and Other Anti-infective Agents in Pregnancy and Lactation. *Am J Perinatol* 2003; 20:405-14.
28. Jepsen P., Skriver M.V., Floyd A., Lipworth L., Schonheyder H.C., Sorensen H.T. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:216-21.
29. Pedler S.J., Bint A.J. Comparative study of amoxicillin/clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteruria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:508-10
30. Einarson A., Shuhaiber S., Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs* 2001; 3:803-16.
31. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1289-96.
32. Berkovitch M., Segal-Socher I., Greenberg R., Bulkowshstein M., Arnon J., Merlob P., Or-Noy A. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:161-5.
33. Heikkila A., Renkonen O.V., Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2652-5.
34. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13:531-6.
35. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:234-7
36. McCormack W.M., George H., Donner A. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12:630-5.
37. Einarson A., Phillips E., Mawji F., D'Alimonte D., Schick B., Addis A., et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15:523-5.
38. Bush M.R., Rosa L. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydia infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:61-3.
39. Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G., McElroy G., Veille J.C., Ernest J.M. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91:165-8.
40. Desmots G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 50:1110-6.
41. Rosental M. How safe is that antimicrobial you are writing for the female patient? *Infectious disease news*. September 2003.
42. Marynowski A., Sianozecka E. Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated because of tuberculosis. *Ginekol Pol* 1972; 43:713-5.

43. Leroux M. Existe-t-il une surdite congenitale acquise due a la streptomycine? *Ann Otolaryngol* 1950; 67:194-6.
44. Robinson G.C., Cambon K.G. Hearing loss in infants of mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med* 1964; 281:949-51.
45. Conway N., Birt B.D. Streptomycin in pregnancy: effect on the fetal ear. *BMJ* 1965; II:260-3.
46. Chan K.W., Ng W.L. Gentamycin nephropathy in the neonate. *Pathology* 1985; 17:514-5.
47. Jones H.C. Intrauterine ototoxicity: a case report and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1973; 65:201-3.
48. Bourget P., Fernandez H., Delouis C. Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women: safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther* 1991; 16:167-76.
49. Mitra A.G., Whitten K., Laurent S.L., Anderson W.E. A randomized, prospective study comparing once-daily gentamicin versus thrice-daily gentamicin in the treatment of puerperal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:786-92.
50. Stahlmann R., Merker H.J., Hinz N., Chahoud I., Webb J., Heger W., Neubert D. Ofloxacin in juvenile non-human primates and rats. Arthropathia and drug plasma concentrations. *Arch Toxicol* 1990; 64:193-204.
51. Stahlmann R., Forster C., Shakibaei M., Vormann J., Gunther T., Merker H.J. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2013-8.
52. Kato M., Onodera T. Morphological investigation of cavity formation in articular cartilage induced by ofloxacin in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1988; 11:110-9.
53. Gough A.W., Kasali O.B., Sigler R.E., Baragi V. Quinolone arthropathy-acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 1992; 20:436-49.
54. Loebstein R., Addis A., Ho E., Andreou R., Sage S., Donnenfeld A.E., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a Multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agent Chem* 1998; 42:1336-9.
55. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H. T., Olsen J. A teratological study of lincosamides. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:579-580.
56. Mickal A., Panzer J.D. The safety of lincomycin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:1071-4.
57. Forti G., Benincori C. Doxycycline in the teeth. *Lancet* 1969; I (7598):782
58. Czeizel A.E., Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997; 89:524-8.
59. Czeizel A.E. Analysis of medical indications for induced abortions. *Orvosi Hetilap* 1983; 124:1297-302.
60. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:27-33.
61. Warkany J. Antituberculous drugs. *Teratology* 1979; 20:133-8.
62. Steen J.S.M., Stainton-Ellis D.M. Rifampin in pregnancy. *Lancet* 1977; II:604-5.
63. Jentgens H. Antituberkulose chemotherapie und sshwanger-shaftsabburch. *Prax Pneumol* 1973; 27:479-88.
64. Reid D.W.J., Caillie G., Kaufman N.R. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. *Can Med Assoc J* 1975; 1112:67-72S.
65. Williams J.D., Condie A.P., Brumfitt W. The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulfamethoxazole and trimethoprim. *Postgrad Med J* 1969; 45(Suppl.):71-6.
66. Ochoa A.G. Trimethoprim and sulfamethoxazole in pregnancy. *JAMA* 1971; 217:1244.
67. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M. Folic acid antagonists during pregnancy and the risks for birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14.
68. Kantor H.I., Sutherland D.A., Leonard J.T. Effect on bilirubin metabolism in the newborn of sulfisoxazole administration to the mother. *Obstet Gynecol* 1961; 17:494-500.
69. Perkins R.P. Fetal hydrops and stillbirth in a male glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient fetus possibly due to maternal ingestion of sulfisoxazole. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:379-81.
70. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. p.135-151.
71. Hailey F.J., Fort H., Williams J.C. Foetal safety of nitrofurantoin macrocrystals therapy during pregnancy: a retrospective analysis. *J Int Med Res* 1983; 11:364-9.
72. Lenke R.R., Van Dorsten J.P., Schifrin B.S. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomised trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:953-7.
73. Ben D.S., Einarson T., Nullman I., et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester: a meta-analysis. *Clin Fundament Pharmacol* 1995; 9:503-7.
74. Powell R.D., deGowin R.L., Alving A.S. Nitrofurantoin-induced hemolysis. *J Lab Clin Med* 1963; 62:1002-3.
75. Finegold S.M. Metronidazole. *Ann Intern Med* 1980; 93:585-7.
76. Beard C.M., Noller K.L., O'Fallon W.M. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301:519-22.
77. Cantu J.M., Garcia-Cruz D. Midline facial defect as a teratogenic effect of metronidazole. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; 18:85-8.
78. Piper J.M., Mitchel E.F., Ray W.A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993; 82:348-52.
79. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105:322-7.
80. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O., et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525-9.
81. Caro-Paton T., Carvajal A., Martin Amas L.H. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:179-82.

82. MacCulloch D. Vancomycin in pregnancy. *NZ Med J* 1981; 93:93-4.
83. Smaill F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
84. Conear E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
85. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type a - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
86. Nolla-Salas J., Bosch J., Gasser I., et al. Perinatal Listeriosis: a population-based multicenter study in Barcelona, Spain (1990-1996). *Am J Perinatol* 1998; 15:461-7.
87. Alexander J.M., Sheffield J.S., Sanchez P.J. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:5-8.
88. Daffos F., Forestier F., Capella-Pavelovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318:271-5.
89. Foulon W., Villena I., Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:410-5.
90. Enders G., Miller E., Craddock-Watson I., et al. Consequences of Varicella exposure and Herpes-zoster in pregnancy: a prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548-51.
91. Koren G., Klinger G., Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs* 2002; 62:757-73.
92. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J Infect Dis* 1992; 84:23-31.
93. Australian Drug Evaluation Committee. *Medicines in pregnancy*. 3rd ed. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1996.
94. Bartlett J.G. *Pocket book of infectious disease therapy*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

УДК [615.33:577.182.99].032

## $\beta$ -лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза

Л.С. Страчунский

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

### Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases – Rapidly Spreading and Underestimated Problem

L.S. Stratchounski

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Среди большого круга проблем, связанных с резистентностью к антибиотикам нозокомиальной (госпитальной) микрофлоры в России, наиболее значимыми являются три:

- метициллинорезистентность или, фактически, полирезистентность у *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- полирезистентность и панрезистентность у *Pseudomonas aeruginosa*;
- полирезистентность у ряда грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.), обусловленная образованием этими бактериями  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), или Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL) [1].

Именно о БЛРС – этом мощном оружии защиты бактерий от антибиотиков пойдет речь ниже. Для удобства изложения мы воспользовались вопросами, которые наиболее часто задают врачи при обсуждении данной проблемы.

#### Что такое БЛРС?

БЛРС – это ферменты, которые вырабатываются грамотрицательными палочками и обуславливают резистентность этих бактерий почти ко всем  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму). «Гарантированную» активность (в 99–100% случаев) в отношении продуцентов БЛРС проявляют только карбапенемы.

#### Почему БЛРС вызывают такую тревогу, может быть они более патогенны?

БЛРС не наделяют бактерии какими-то особыми факторами патогенности или вирулентности. Опасность инфицирования бактериями – продуцентами БЛРС обусловлена другими обстоятельствами, среди них:

- резистентность этих бактерий ко всем пенициллинам и цефалоспорином, что ограничивает применение важнейших классов антибиотиков;
- сопутствующая полирезистентность к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, фторхинолонам и др.), которые применяются при тяжелых инфекциях;
- быстрое распространение БЛРС среди грамотрицательных бактерий, в том числе принадлежащих к другим родам;
- трудность выявления БЛРС общепринятыми микробиологическими методами;
- частая клиническая неэффективность лечения, так как «БЛРС-инфекции» гораздо труднее поддаются антибактериальной терапии, в связи с чем отмечается ухудшение течения инфекций, рост летальности по сравнению с инфекциями, вызванными возбудителями, не продуцирующими БЛРС;
- экономический ущерб, который связан с усложнением микробиологической диагностики, затратами на инфекционный контроль, необходимостью применять дорогостоящие антибиотики, клинической неэффективностью и дополнительными расходами в связи с увеличением срока пребывания в стационаре [1].

#### Откуда появились БЛРС?

В начале 80-х годов прошлого века были разработаны цефалоспорины III поколения, такие как цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и др., которые были названы цефалоспорином с **расширенным спектром активности**. Эти антибиотики отличались от цефалоспоринов I и II поколения тем, что они характеризовались устойчивостью к действию практически всех известных к тому времени  $\beta$ -лак-

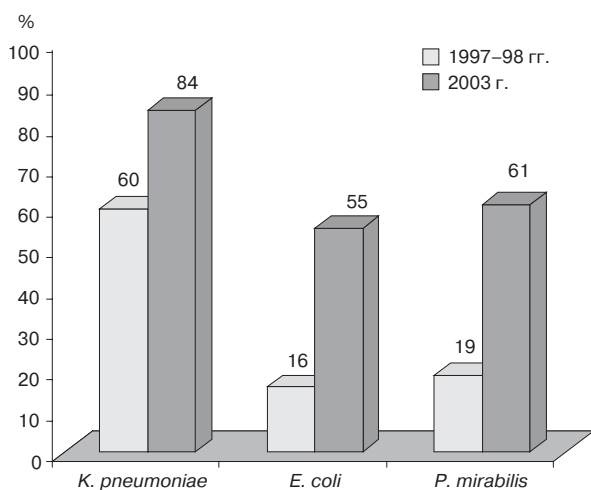
**тамаз широкого спектра**, которые встречались у грамположительных и грамотрицательных бактерий и разрушали большинство известных к тому времени пенициллинов и цефалоспоринов. Наиболее известны следующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра: TEM-1, TEM-2, SHV-1 и OXA-1. Однако уже в 1982 г. в Аргентине (через год после начала применения цефотаксима!) и в 1983 г. в Германии были выявлены штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к первому цефалоспорино расширенного спектра – цефотаксиму. Эти клебсиеллы являлись продуцентами новых ферментов, получивших название  **$\beta$ -лактамазы расширенного спектра** [1, 2].

Во Франции в 1984–1987 гг. были отмечены вспышки нозокомиальных инфекций, во время которых выделили 490 резистентных к цефотаксиму штаммов *K. pneumoniae* и других грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Enterobacter* spp. и др.). Причем все штаммы содержали одну и ту же БЛРС, которая передавалась посредством плазмид. Эту БЛРС назвали цефотаксимазой и она получила код CTX-1 [2].

По имеющейся у нас информации первая в России БЛРС типа CTX-M обнаружена С.В. Сидоренко и сотр. в 1996 г. в Санкт-Петербурге у 6 штаммов *Salmonella typhimurium*. Причем 4 из них были выделены в одной семье, а два – из сточных вод сельскохозяйственной фермы. Фактически речь шла о первой зарегистрированной вспышке БЛРС-инфекции в России.

### Как часто БЛРС встречаются в России в настоящее время?

Со второй половины 90-х годов прошлого столетия отмечается постоянный рост частоты выделе-



Сравнительная частота выделения продуцентов БЛРС в ОРИТ России в 1997–98 гг. и в 2003 г.

ния БЛРС, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По последним данным, которые были получены в НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, при проведении многоцентровых исследований в 28 городах России (NPRS, RESORT) был зарегистрирован резкий рост частоты выявления БЛРС-продуцирующих штаммов в ОРИТ.

В целом в ОРИТ России почти 60% бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* являются БЛРС-продуцентами. Показателен сравнительный рост выделения БЛРС в 1997–98 гг. и в 2003 г.: *K. pneumoniae* – с 60 до 84%, *E. coli* – с 16 до 55% (трехкратный рост!), *Proteus mirabilis* – с 19 до 61% (трехкратный рост!) (см. рисунок). Таких темпов нарастания БЛРС в ОРИТ не знает ни одна другая страна мира, где ведется мониторинг резистентности.

### Встречаются ли БЛРС у бактерий, вызывающих инфекции у амбулаторных больных?

Да, встречаются, но гораздо реже, чем в ОРИТ. Например, такие грамотрицательные бактерии были выделены у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. Причем отмечается постепенное увеличение числа таких микроорганизмов. В настоящее время в России их частота составляет около 2% для *E. coli* и примерно 5% для *K. pneumoniae*. Имеются серьезные основания считать, что большинство этих штаммов имеют госпитальное происхождение.

### Какие бактерии являются продуцентами БЛРС?

Наиболее типично наличие БЛРС для *E. coli* и *Klebsiella* spp. Кроме этих бактерий БЛРС могут встречаться у нозокомиальных штаммов *Proteus* sp, *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. и многих других энтеробактерий, включая нозокомиальные штаммы сальмонелл. В последние годы БЛРС все чаще регистрируются у неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др. Всего более чем у 15 видов грамотрицательных бактерий выявлены БЛРС, а в целом описано более 170 разновидностей этих ферментов [1–3].

### Какие другие механизмы резистентности к $\beta$ -лактамам могут встречаться у бактерий, продуцирующих БЛРС?

Некоторые из этих бактерий могут иметь сниженную проницаемость внешней мембраны для различных  $\beta$ -лактамов и/или иметь дополнительные  $\beta$ -лактамазы, например, AmpC, которые обуславливают резистентность к цефалоспориноам I–III поколений, ингибиторозащищенным пенициллинам, но, как правило, сохраняют чувствитель-

ность к цефепиму, особенно при невысокой концентрации микробов в очаге инфекции.

### **Как распространяются БЛРС?**

Бактерии – продуценты БЛРС обычно колонизируют пациентов, находящихся в стационаре, особенно в ОРИТ, ожоговых, гнойных, урологических и некоторых других отделениях. Чаще всего их можно обнаружить в толстом кишечнике, который является резервуаром для БЛРС. Эти бактерии распространяются от пациента к пациенту в первую очередь через руки медицинского персонала или через контаминированные предметы ухода и медицинское оборудование.

### **К каким антибиотикам резистентны бактерии, продуцирующие БЛРС?**

Прежде всего такие бактерии устойчивы к пеницилинам и цефалоспорином. Кроме этого, они очень часто обладают ассоциированной резистентностью к антибиотикам других классов, таких как аминогликозиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол.  $\beta$ -Лактамазы широкого спектра и БЛРС чувствительны к действию ингибиторов  $\beta$ -лактамаз (клавуланату, сульбактаму и тазобактаму).

### **Можно ли выявить БЛРС в обычной микробиологической лаборатории или для этого требуется специальное оборудование?**

БЛРС можно выявить в рядовой микробиологической лаборатории при наличии стандартных дисков с антибиотиками, коммерческих сред для определения чувствительности к антибиотикам и следуя современным рекомендациям. Методическое пособие по выявлению БЛРС, утвержденное Минздравом России, было опубликовано в настоящем журнале в 2001 г. [4] В 2004 г. Минздравом России утверждены Методические указания «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2.1890-04), где в разделе 6.2 изложены рекомендации по выявлению БЛРС [5].

В основе выявления БЛРС лежит тот факт, что БЛРС чувствительны к ингибиторам  $\beta$ -лактамаз, таким как клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Для лабораторного тестирования принято использовать клавуланат. Следовательно, если активность цефалоспорином III поколения в отношении тестируемой бактерии, например клебсиеллы, резко возрастает при добавлении в среду клавуланата, то это говорит о продукции этой клебсиеллой одной из БЛРС.

### **Какие микроорганизмы и как надо проверять на наличие БЛРС?**

Тестированию на БЛРС подлежат грамотрицательные палочки из семейства *Enterobacteriaceae*, «подозрительные» на продукцию БЛРС. Эту процедуру можно разделить на три этапа, из которых обязательными являются первых два.

1. **Скрининг.** Отбираются штаммы, у которых при определении чувствительности с помощью дисков (диско-диффузионный метод) диаметр зон подавления роста вокруг диска, содержащего стандартное количество цефалоспорином III поколения (30 мкг), ниже определенных параметров. Например, для цефотаксима он менее 27 мм. Если используется метод разведений, то в качестве пограничного значения для этих антибиотиков используется *минимальная подавляющая концентрация* (МПК) 2 мг/л и более. При этом очень важно отметить, что указанные критерии находятся в пределах, характерных для чувствительных штаммов, исходя из общепринятых критериев. Иначе говоря, продуцентами БЛРС могут быть не только резистентные штаммы, но и штаммы формально чувствительные, но только с тенденцией к снижению чувствительности. Таким образом, бактериологи должны точно измерять и обязательно фиксировать в рабочих журналах диаметры зон подавления роста.

2. **Подтверждающие фенотипические тесты** являются вариантами стандартных методов определения чувствительности. Наиболее доступным для лабораторий является метод двойных дисков, который позволяет выявить продукцию БЛРС по появлению расширенной зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином или азтреонамом, расположенного рядом с диском с клавуланатом или амоксициллином/клавуланатом, который более доступен. Если микроорганизм содержит БЛРС, то зона подавления роста вокруг диска, например, с цефотаксимом, будет вытянута в сторону амоксициллина/клавуланата. К сожалению, ни один из фенотипических методов не позволяет в 100% случаев выявлять БЛРС, так как у микроорганизма могут встречаться дополнительные механизмы резистентности, маскирующие БЛРС.

3. **Референтные молекулярно-генотипические методы** являются «золотым стандартом» при определении БЛРС и используются в научных лабораториях [4].

### **Почему для выявления БЛРС надо использовать несколько дисков с различными $\beta$ -лактамами антибиотиками?**

Это обусловлено тем, что цефалоспорином III поколения и азтреонамом имеют разную чувствитель-

ность к БЛРС, что связано с различным сродством (аффинностью) БЛРС к антибиотикам. Вследствие этого  $\beta$ -лактамазы иногда называют по антибиотикам, которые они наиболее активно разрушают: цефотаксимазы, цефтазидимазы и др. Таким образом, использование нескольких цефалоспоринов позволяет с большей вероятностью выявить наличие БЛРС. В современных схемах скрининга оценивается уменьшение диаметра зоны подавления роста как минимум для двух антибиотиков (цефотаксима и цефтазидима), при этом желательно использовать еще один цефалоспорин III поколения – цефподоксим, а также азтреонам.

### **Каковы факторы риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями?**

К установленным на сегодняшний день факторам риска относятся:

- длительная антибактериальная терапия, особенно цефалоспоринами;
- нахождение в ОРИТ;
- инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе перенесших трансплантацию;
- инфекции у недоношенных детей;
- наличие катетеров и других инвазивных устройств.

### **Опасны ли БЛРС-продуцирующие бактерии для персонала и посетителей?**

Не опасны, если персонал и прочие лица соблюдают правила гигиены, прежде всего моют руки до и после каждого прикосновения к пациенту, его белью, предметам ухода.

### **Как предотвратить распространение БЛРС?**

Для этого необходимо проведение следующих мероприятий:

- строжайшее следование общепринятым санитарно-гигиеническим правилам, из которых важнейшим является МЫТЬЕ РУК до и после каждого прикосновения к пациенту, его белью, предметам ухода;
- изоляция в отдельную палату пациентов, колонизированных или инфицированных БЛРС-бактериями;
- тщательное ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЕ ВСЕГО оборудования, предметов ухода, белья, использованных материалов и т. д.;
- регулярное и своевременное тестирование «подозрительных» на наличие БЛРС бактерий;
- своевременная корректировка эмпирической антибиотикотерапии при выявлении БЛРС.

### **Какие антибиотики следует использовать для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами?**

В настоящее время общепризнано, что наилучших результатов при лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими грамотрицательными бактериями, удастся достичь при применении карбапенемных антибиотиков, таких как имипенем и меропенем. Все другие антибиотики, даже не  $\beta$ -лактамы, существенно уступают карбапенемам по эффективности. Для цефалоспоринов это может быть обусловлено скрытой продукцией бактериями БЛРС, которая не выявляется при лабораторном тестировании, для ингибиторозащищенных пенициллинов – гиперпродукцией БЛРС. А для антибиотиков, которые не подвержены действию БЛРС – аминогликозидов, фторхинолонов, ко-тримоксазола и др. – ассоциированной полирезистентностью, вследствие переноса плазмидами детерминант лекарственной устойчивости к антибиотикам других групп.

### **Какие $\beta$ -лактамы антибиотики, помимо карбапенемов, могут применяться при БЛРС-инфекциях?**

Все бактерии, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как резистентные ко всем пенициллинам, цефалоспоринам и азтреонаму, даже при наличии чувствительности *in vitro*. Имеется ряд исключений (см. ниже), однако клиническое значение их до конца не установлено.

1. Антибиотики из подгруппы цефамицинов (цефокситин) *in vitro* устойчивы к БЛРС, однако нет данных, подтверждающих их клиническую эффективность.

2. Цефалоспорин IV поколения цефепим действует на ряд продуцентов БЛРС, однако эта активность ограничена только несколькими сочетаниями микроорганизм+БЛРС. В то же время цефепим является особенно хорошим субстратом для широко распространившихся в последние годы БЛРС типа СТХ-М. Имеющиеся клинические наблюдения у пациентов с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС, недостаточно хорошо документированы и имеют ретроспективный характер. В целом, ни одно из авторитетных руководств последних лет не рекомендует использование цефалоспоринов IV поколения против БЛРС-продуцирующих бактерий.

3. Наиболее активной комбинацией в отношении продуцентов БЛРС, выделенных в России, является цефоперазон/сульбактам в соотношении 1:1. Однако нет опубликованных клинических данных, подтверждающих эффективность этого антибиотика при БЛРС-инфекциях.

Комбинированные препараты, содержащие один их пенициллинов и ингибитор  $\beta$ -лактамаз, теоретически привлекательны для лечения БЛРС-инфекций, но клинические данные не подтверждают это. Одной из причин может быть частое продуцирование различных типов  $\beta$ -лактамаз одной бактерией.

**Можно ли применять, к примеру, цефтазидим при полной чувствительности к нему возбудителя, умеренно устойчивого к цефотаксиму вследствие продукции БЛРС?**

Это нельзя делать, так как при БЛРС-инфекциях основным фактором, определяющим возможность применения какого-либо антибиотика, является его клиническая эффективность. Резистентность *in vivo* к цефтазидиму, при чувствительности *in vitro*, может быть обусловлена тем, что в очаге инфекции микроорганизмы находятся в гораздо более высокой концентрации, чем *in vitro*. Это ведет к резкому возрастанию МПК, в данном случае цефтазидима. Это явление было названо эффектом инокулома. Оно также характерно для всех других цефалоспоринов I–IV поколения и пенициллинов, но не для карбапенемов. Многочисленные данные, полученные как у животных, так и в клинических условиях, показывают, что при наличии любого фермента из группы БЛРС нельзя применять цефалоспорины.

**Каковы перспективы эволюции резистентности, обусловленной БЛРС?**

Во-первых, распространение БЛРС будет продолжаться, так как цефалоспорином расширенного спектра – движущей силы появления БЛРС – нет реальной альтернативы в связи с общим снижением затрат на разработку новых антибиотиков. Тем более, что цефтриаксон стал во многих странах «рабочей лошадью» педиатров в амбулаторной практике,

где применяется, например, в виде коротких курсов (1–3 инъекции) для лечения острого среднего отита. В связи с резким ростом резистентности гонококков к фторхинолонам, ведущими препаратами для лечения гонореи стали цефтриаксон парентерально и цефиксим внутрь.

Во-вторых, БЛРС уже вышли за порог ОРИТ и все чаще создают проблемы в обычных отделениях, учреждениях длительного ухода, в амбулаторной практике. Очень тревожным является первое сообщение из Южной Африки о выделении двух штаммов *Haemophilus parainfluenzae*, продуцирующих БЛРС. Можно только представить себе ту катастрофу, которая разразится при приобретении БЛРС гонококками или при мутации TEM-1 гонококков в БЛРС.

В-третьих, в нашей стране проблема осложняется применением многочисленных дешевых генериков цефалоспоринов III поколения, качество которых из-за обилия торговых марок и несовершенства лабораторных методов практически невозможно проконтролировать. Кроме этого, низкий уровень инфекционного контроля и отсутствие реального прогресса в этой области способствуют распространению антибиотикорезистентности в целом и БЛРС-инфекций в частности. Все это происходит на фоне неудовлетворительного состояния микробиологической диагностики и недопонимания врачами и администрацией лечебных учреждений проблем антибиотикорезистентности.

Если лаборатории страны не научатся выявлять БЛРС, а эпидемиологи, клиницисты и организаторы здравоохранения не будут уделять внимание этой проблеме, то через несколько лет мы останемся только с карбапенемами как с последним оружием в борьбе с тяжелыми грамотрицательными инфекциями. Это будет напоминать начало эпохи антибиотиков, когда весь мир надеялся только на пенициллин. Но это было начало...

**Литература**

1. Opal S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p. 253-70.
2. Эйдельштейн М.В.  $\beta$ -Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2001; 3:223-42.
3. Paterson D., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. Internatio-

- nal prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. Ann Intern Med 2004; 140:26-32.
4. Эйдельштейн М.В. Выявление  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Пособие для врачей. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2001; 3:183-9.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2004; 6:306-59.



УДК 615.282:[616.6-022]-085.281

## Факторы риска развития кандидемии у недоношенных со сроком гестации менее 32 недель

А.С. Колбин<sup>1</sup>, Н.П. Шабалов<sup>1</sup>, В.А. Любименко<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>2</sup><sup>1</sup> Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

В ретроспективном исследовании «случай–контроль» проанализированы истории болезни 218 новорожденных со сроком гестации менее 32 нед, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных в течение 1999–2002 гг. Частота развития кандидемии составила 5%, во всех случаях возбудителем был *C. albicans*, летальность 91%. Статистически значимыми факторами риска развития кандидемии были: гестационный возраст менее 29 нед, масса тела при рождении менее 1000 г, а также

использование антибиотиков группы карбапенемов. Влияние таких факторов, как оценка по шкале Апгар менее 5 баллов, длительность парентерального питания и интубации, использование стероидов, теофиллина, диуретиков, аминогликозидов, цефалоспоринов, пенициллинов, фторхинолонов и метронидазола, а также колонизация желудочно-кишечного тракта, было статистически незначимым.

**Ключевые слова:** *Candida* spp., недоношенные новорожденные, кандидемия, факторы риска.

## Risk Factors for Development of Candidemia in Neonates with Gestational Age Less Than 32 Weeks

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, N.P. Shabalov<sup>1</sup>, V.A. Lyubimenko<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>2</sup><sup>1</sup> Pediatric City hospital №1, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup> State Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

The present study is a retrospective case–control study included 218 infants with gestation age less than 32 weeks hospitalised in the neonatal ICU during 1999–2002. Frequency of the candidemia was 5%. Mortality in newborns with candidemia was 91%. Statistical analysis demonstrated the following significant risk factors for candidemia, including gestation age <29 weeks, birth weight <1000 gram, use of carbapen-

ems ( $p < 0,05$ ). Apgar <5, duration of the parenteral nutrition, duration of the intubation, use of steroids, theophylline, diuretics, aminoglycosides, cephalosporins, penicillins, fluoroquinolones, metronidazole, gastrointestinal tract colonization, were not independent risk factors.

**Key words:** *Candida* spp., neonates, candidemia, risk factors.

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Тел.: (812) 135-49-81

Эл. почта: Alex\_Kolbin@mail.spbnit.ru

## Введение

В последнее время отмечается рост этиологической роли грибов *Candida* spp. в структуре инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных [1–3]. Частота развития кандидемии у этой группы пациентов составляет от 2,5 до 9% [4, 5]. Установлено, что инвазивный кандидоз заканчивается летальным исходом у 25–60% недоношенных новорожденных [6, 7]. Исследователи отмечают, что эффективность использования системных антимикотиков как в рамках профилактического режима, так и в качестве эмпирической или направленной терапии остается невысокой [8]. Адекватных данных исследований по анализу факторов риска развития кандидемии у недоношенных новорожденных в России недостаточно, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

В задачи исследования входило:

- определить частоту развития кандидемии у недоношенных новорожденных;
- выявить наиболее значимые факторы риска развития кандидемии у недоношенных новорожденных.

## Материал и методы исследования

**Пациенты.** Ретроспективно были проанализированы истории болезни 218 новорожденных со сроком гестации менее 32 нед (в том числе 60 протоколов вскрытия), которые получали лечение в Неонатальном центре детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в течение 1999–2002 гг. В исследование не были включены: новорожденные с гестационным возрастом более 32 нед; новорожденные с массой тела более 1500 г; пациенты с длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии менее 5 дней; новорожденные с пороками развития и/или обширным хирургическим пособием. Демографические параметры пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты поступали в отделение интенсивной терапии в первые сутки жизни. Средний гестационный возраст составил 29 нед, а средняя масса тела – 1260 г. Основным клиническим диагнозом, по поводу которого анализируемые пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии, было тяжелое поражение *центральной нервной системы* (ЦНС) – у 33% новорожденных, а основным сопутствующим – глубокая незрелость (46%).

**Методы исследования.** По дизайну настоящее исследование было не экспериментальным; по отношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития – ретроспективным; по

характеру получаемой информации – аналитическим с использованием метода «случай-контроль». Полученные результаты оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio – OR). Показатель OR вычисляли по формуле  $OR = AD/BC$ . Значения OR от 0 до 1 соответствуют тому, что показатели в основной группе выше, чем в контрольной. OR,  $\neq$ , означает отсутствие различий между основной и контрольной группами [9].

Для постановки диагноза кандидемии использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпromетированных больных [10]. Клиническим критерием являлась персистирующая, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия лихорадка, продолжающаяся более 96 ч. Микробиологическими критериями являлись: положительные результаты цитологического исследования или прямой микроскопии с обнаружением элементов дрожжевых грибов в крови; выделение *Candida* spp. при посевах крови. Диагноз фунгемии ставился при выделении *Candida* spp. из крови пациентов с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем. Инфекцию глубоких тканей диагностировали, если при гисто- или цитопатологическом исследовании были обнаружены *Candida* spp. в биоптатах или аспиратах. *Острый диссеминированный кандидоз* (ОДК) диагностировали при сочетании фунгемии с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей.

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов (n=218)

Показатель	Значение
Масса тела при рождении	353–1500 (1260) г
Возраст при поступлении в отделение	Первые часы жизни – 48 ч (первые сутки)
Гестационный возраст	21–32 (29) нед
Пол	м – 56% д – 44%
Шкала Апгар:	
min	4±3
max	6±2
Паритет	1–3 (2)
Роды	1–3 (1)
Угроза прерывания беременности	37%
Кесарево сечение	28%

**Примечание.** В скобках указана медиана

Таблица 2. Характеристика больных с диагностированной кандидемией ( $n=11$ )

Орган поражения	Число пациентов
Легкие	6
Толстая кишка	6
Головной мозг	5
Печень	5
Почки	5
Сердце	5
Тонкая кишка	4
Брюшная полость	4
Трахея	3
Мочевой пузырь	3
Кожа	2
Желудок	2
Селезенка	1
Пупочная вена	1

Для хранения и обработки полученных данных использовали программу Excel в среде Windows. При обработке статистических данных применяли вычислительные методы и критерии значимости различий: угловое преобразование Фишера и медиану [11].

### Результаты исследования

**Частота кандидемии.** В общей группе недоношенных новорожденных (218 больных) фунгемия была диагностирована у 11 (5%). Идентификация возбудителя, выделенного из крови, показала, что в 100% определялась *C. albicans*. Возбудитель выделяли из крови в среднем на 30-й день (диапазон от 17-го до 60-го дня) пребывания пациента в условиях отделения интенсивной терапии новорожденных. Из 11 недоношенных новорожденных с доказанным инвазивном кандидозом, который был

классифицирован как фунгемия с инфекцией глубоких тканей, 10 пациентов умерли. Характеристика фунгемии с поражением внутренних органов представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, «органами-мишенями» чаще всего были легкие и толстая кишка. Затем – головной мозг, миокард, печень и почки, редко – селезенка и пупочная вена. При патологоанатомическом исследовании выраженность поражения пищеварительного тракта, обусловленная *Candida* spp., варьировала от поверхностных эрозий до глубоких язв и некрозов. У части недоношенных новорожденных имело место прорастание псевдомицелия в слизистый, подслизистый, мышечный и серозный слои. Отмечалось врастание грибов в стенку мелких сосудов, а в отдельных случаях – их размножение.

**Факторы риска развития кандидемии у недоношенных новорожденных.** При анализе факторов риска развития кандидемии нами были использованы демографические и клинические параметры исследованных пациентов. В анализ не вошли пол и угроза прерывания беременности.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, значимыми факторами риска развития кандидемии и ОДК были масса тела менее 1000 г и гестационный возраст менее 29 нед ( $p=0,01$ ). Несмотря на то что отношение шансов (OR) при оценке показателей по шкале Апгар было  $<1,0$ , однако различия не были значимыми. Статистически достоверной разницы между частотой развития инфекции и использованием наркоза при кесаревом сечении у матери не определялось.

**Постнатальные факторы риска кандидемии и острого диссеминированного кандидоза.** Данные зависимости развития кандидемии и ОДК от постнатальных факторов риска представлены в табл. 4. Необходимо отметить, что из группы ксан-

Таблица 3. Демографические и клинические факторы риска фунгемии и острого диссеминированного кандидоза ( $n=218$ )

Факторы риска	Значение	Число больных	Частота кандидемии, %	OR	$p^*$ $p^{**}$
Масса тела при рождении	$<1000$ г	32	15,63	0,18	0,007*
	$<1500$ г	186	3,23		0,01**
Шкала Апгар на 5-й мин	$<5$ баллов	23	8,70	0,57	$> 0,05^*$
	$>5$ баллов	195	5,13		$> 0,05^{**}$
Гестационный возраст	$<29$ нед	90	10,0	0,22	0,004*
	$>29$ нед	128	2,34		0,009**
Применение наркоза у матери	Да	63	4,76	1,09	$>0,05^*$
	Нет	155	5,16		$>0,05^{**}$

Примечание:  $p^*$  – для одностороннего теста;  $p^{**}$  – для двустороннего теста.

Таблица 4. Постнатальные факторы риска фунгемии и острого диссеминированного кандидоза у анализируемых пациентов ( $n=218$ )

Факторы риска	Значение	Число пациентов	Частота инфекции, %	OR	$p^*$ $p^{**}$
Длительность парентерального питания	< 10 дней	163	4,29	0,57	>0,05*
	> 10 дней	55	7,27		>0,05**
Длительность эндотрахеальной интубации	< 10 дней	152	5,26	1,17	>0,05*
	> 10 дней	66	4,54		>0,05**
Использование:					
ксантинов	Да	132	3,03	2,84	>0,05*
	Нет	86	8,14		>0,05**
диуретиков	Да	115	4,35	1,36	>0,05*
	Нет	103	5,83		>0,05**
глюкокортикоидов	Да	124	4,84	1,10	>0,05*
	Нет	94	5,32		>0,05**
аминогликозидов	Да	202	3,96	5,60	>0,05*
	Нет	16	18,75		>0,05**
цефалоспоринов	Да	197	5,08	1,97	>0,05*
	Нет	21	9,52		>0,05**
пенициллинов	Да	184	3,26	5,12	>0,05*
	Нет	34	14,71		>0,05**
гликопептидов	Да	21	28,57	0,08	>0,05*
	Нет	197	3,04		>0,05**
карбапенемов	Да	25	16,0	0,23	0,02*
	Нет	193	4,15		0,05**
фторхинолонов	Да	41	4,88	1,04	>0,05*
	Нет	177	5,08		>0,05**
нитроимидазолов	Да	73	4,11	1,18	>0,05*
	Нет	145	4,83		>0,05**
Колонизация ЖКТ	Да	52	5,77	0,83	>0,05*
	Нет	166	4,82		>0,05**

Примечание:  $p^*$  – для одностороннего теста;  $p^{**}$  – для двустороннего теста.

тинов чаще использовался теофиллин – в 87%, мочегонных – фуросемид (в 96%), глюкокортикоидов – дексаметазон (90%), аминогликозидов – гентамицин и амикацин (83 и 64% соответственно), цефалоспоринов – цефотаксим и цефазолин (52 и 37%), аминопенициллинов – ампициллин (99%), гликопептидов – ванкомицин (100%), карбапенемов – имипенем (100%), фторхинолонов – ципрофлоксацин (95%), нитроимидазолов – метронидазол (100%).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, в качестве значимого постнатального фактора риска развития кандидемии и ОДК явилось применение антибиотика группы карбапенемов – имипенема (однако это может быть связано и с тем, что карбапенемы чаще назначаются при более тяжелом состоянии пациента). Несмотря на то, что отношение шансов (OR) при оценке влияния гликопептидов на возникновение кандидемии было

равно 0,08 (т. е. <1,0), однако различия не были значимыми ( $p>0,05$ ). При ретроспективном анализе не было статистически достоверной разницы между частотой развития кандидемии и длительностью парентерального питания, длительностью эндотрахеальной интубации, а также с использованием у новорожденных теофиллина, фуросемида и дексаметазона ( $p>0,05$ ). Также не отмечено разницы в частоте развития кандидемии при использовании у недоношенных новорожденных следующих антибактериальных препаратов: аминогликозидов, цефалоспоринов, аминопенициллинов, фторхинолонов и нитроимидазолов. Несмотря на то что отношение шансов (OR) при оценке влияния колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта на возникновение кандидемии было <1,0, однако различия не были статистически значимыми ( $p>0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Успехи в неонатологии, особенно выживание глубоко недоношенных новорожденных, к сожалению, сопровождаются ростом частоты инвазивных микозов именно за счет этой группы. По данным литературы, частота кандидемии у этой группы пациентов составляет от 2,5% до 9% [4–7]. В настоящем ретроспективном исследовании частота кандидемии составляла 5%, при этом во всех эпизодах – в составе острого диссеминированного кандидоза с поражением внутренних органов. Согласно данным метаанализа 34 исследований, посвященных кандидемии у новорожденных, основными повреждаемыми органами при кандидемии были головной мозг (частота от 3 до 23%), глаза (до 17%), почки (до 14%) и сердце (до 13%) [12]. В нашем ретроспективном исследовании «органами-мишенями» чаще всего были легкие (54%) и толстая кишка, затем (по частоте поражения) – головной мозг, сердце, печень и почки (по 45% соответственно). По данным ряда авторов, в группе недоношенных новорожденных соотношение возбудителей инвазивного кандидоза следующее: *C. albicans* – от 61 до 75% и *C. parapsilosis* – от 7 до 29%. Реже встречаются *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* и *C. guilliermondii* [5, 7, 13]. В проведенном нами исследовании во всех посевах крови определялась *C. albicans*.

В настоящее время выделяется несколько причин отнесения недоношенных детей к группе высокого риска развития инвазивного кандидоза. Прежде всего это обусловлено физиологическими особенностями этих детей, в частности: отсутствием секреторного IgA, сниженным уровнем фракции компонентов комплемента, угнетением хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов-моноцитов [1–3, 5]. Именно отсутствие или неполноценность этих факторов и приводят к высокому риску инвазивных микозов. В настоящем исследовании доказанный инвазивный кандидоз достоверно чаще возникал у новорожденных с массой тела менее 1000 г и в гестационном возрасте менее 29 нед.

С середины 70-х годов прошлого столетия к факторам риска развития инвазивного кандидоза у новорожденных с низкой массой тела и недоношенных некоторые авторы стали относить колонизацию *Candida* spp. слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. В настоящее время Cochrane Neonatal Review Group и Cochrane Controlled Trials Register на первое место по важности риска развития инвазивного кандидоза выделяют колонизацию желудочно-кишечного тракта *Candida* spp., а именно толстой кишки [14]. При проведении настоящего исследования нами не была выявлена статистически достовер-

ная зависимость развития кандидемии от степени колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. К такому же заключению пришли L.Saiman и соавт. [5] при проведении когортного исследования у 2847 новорожденных.

Одной из главных причин высокой частоты инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных является воздействие на них целого ряда ятрогенных факторов. Так, согласно данным Е.В. Прошиной (1996) и Ф.П. Романюка (1998), ведущими факторами риска в этой группе больных являются: катетеризация сосудов более 5 дней; реанимационные и хирургические мероприятия; антибиотикотерапия более 5 дней. Роль антибиотиков в возникновении кандидоза, по крайней мере колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, начала активно обсуждаться с середины 80-х годов и продолжается по настоящее время. Нами ретроспективно анализировались все противоинфекционные средства, получаемые недоношенными новорожденными на этапе интенсивной терапии основного заболевания. Было обнаружено, что значимыми постнатальными факторами риска развития кандидемии и острого диссеминированного кандидоза являются только антибиотики группы карбапенемов. Все остальные антибактериальные препараты статистически достоверно самостоятельного значения в возникновении кандидемии не имеют.

Нами анализировалось также влияние применения у матери наркоза при проведении кесаревого сечения. Достоверного различия в частоте развития инвазивного кандидоза обнаружено не было.

Роль длительного парентерального питания и интубации, гормональной терапии и эндокринных нарушений безусловно важна, но окончательно не определена. При настоящем ретроспективном исследовании нами не было отмечено статистически достоверного влияния длительности парентерального питания и эндотрахеальной интубации на возникновение кандидемии.

Проведенный анализ не выявил достоверной разницы в частоте возникновения кандидемии в результате применения у недоношенных новорожденных ксантинов (в 90% – теофиллина). Дополнительно мы проанализировали влияние на частоту развития кандидемии и ОДК использования у новорожденных мочегонных препаратов (фуросемида). Какой-либо зависимости обнаружено не было. Такая же особенность отмечена и при использовании у недоношенных детей глюкокортикоидов (дексаметазона).

Нельзя забывать о важности наличия кандидозного кольпита и вульвовагинита у матери во время беременности как фактора риска развития у ново-

рожденного грибковой инфекции. Однако данные факторы риска при настоящем исследовании не анализировались в виду неполных данных в меди-

цинской документации недоношенных новорожденных.

### Литература

1. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Пособие для врачей. М.: Изд-во Минздрава РФ; 1996. – 76 с.
2. Kaufman D. Fungal infection in the very low birthweight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:253-9.
3. Романиук Ф.П., Шабалов Н.П. Неонатальный кандидоз. *Педиатрия* 1995; (3):77-81.
4. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1996; 129:63-71.
5. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-24.
6. Roilides E., Farmaki E., Evdorida J., et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:745-50.
7. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:69-73.
8. McGuire W., Clerihew L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
9. McQuay H.J., Moore R.A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126:712-20.
10. Ascioğlu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an International consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1979. – 296 с.
12. Benjamin D.K., Poole C., Steinbach W.J., Rowen J.L., Walsh T.J. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Ped* 2003; 112:634-40.
13. Chapman R.L., Faix R.G. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Ped Infect Dis J* 2000; 19:822-7.
14. Kicklighter S.D., Springer S.C., Cox T., Hulsey T.C., Turner R.B. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107:293-8.

## Список конференций

<p><b>9–12 апреля 2005</b></p> <p><b>The Society for Healthcare Epidemiology of America – 15<sup>th</sup> Annual Meeting</b> Лос-Анджелес, США</p> <p>Контактная информация: The Society for Healthcare Epidemiology of America Тел: +1 703 684 1006 Факс: +1 703 684 1009 E-mail: sheahq@shea-online.org Сайт: www.shea-online.org/about/2005_meeting.cfm</p>	<p><b>9–13 апреля 2005</b></p> <p><b>Drugs against Protozoan Parasites: Target Selection, Structural Biology and Medicinal Chemistry</b> Копер Маунтин, США</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 800 253 0685 / +1 970 262 1230 Факс: +1 970 262 1525 E-mail: info@keystonesymposia.org</p>	<p><b>10–13 апреля 2005</b></p> <p><b>17<sup>th</sup> National HIV/AIDS Update Conference</b> Окленд, США</p> <p>Контактная информация: Giannasca R. American Foundation for AIDS Research (AMFAR) Тел: +1 212 806 1754 Факс: +1 212 806 1601 E-mail: robert.giannasca@amfar.org Сайт: www.amfar.org/cgi-bin/iowa/nauc/index.html</p>
<p><b>11–13 апреля 2005</b></p> <p><b>9<sup>th</sup> Annual Clinical Update in Infectious Diseases</b> Санибел Айленд, США</p> <p>Контактная информация: Farmer J. Тел: +1 216 844 5050 Факс: +1 216 844 8133 E-mail: Joan.Farmer@uhhs.com</p>	<p><b>14–17 апреля 2005</b></p> <p><b>Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CACMID) – 2005 Meeting</b> Оттава, Канада</p> <p>Контактная информация: Petrich A. Тел: +1 905 522 1155 ext. 3270 Факс: +1 905 521 6083 E-mail: petracha@mcmaster.ca Сайт: www.cacmid.ca/conjoint_meeting.htm</p>	<p><b>18–22 апреля 2005</b></p> <p><b>XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»</b> Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Тел: (095) 267 50 04 / (095) 261 22 09 / (095) 785 62 72 / (095) 785 62 71 Факс: (095) 267 50 04 / (095) 261 22 09 / (095) 785 62 72 / (095) 785 62 71 E-mail: 075.g23@g23.relcom.ru; stend.rnk@relcom.ru Сайт: www.medlife.ru/</p>
<p><b>24–27 апреля 2005</b></p> <p><b>5<sup>th</sup> Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media</b> Амстердам, Нидерланды</p> <p>Контактная информация: Тел: +31 73 690 14 15 Факс: +31 73 690 14 17 E-mail: info@OM2005.NL Сайт: www.om2005.nl</p>	<p><b>29 апреля–6 мая 2005</b></p> <p><b>22<sup>nd</sup> International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005</b> Ванкувер, Канада</p> <p>Контактная информация: Venue West Conference Services Ltd., 645 - 375 Water Street, Vancouver, B.C. V6B 5C6 Canada Тел: +1 604 681 5226 Факс: +1 604 681 2503 E-mail: congress@venuewest.com Сайт: www.venuewest.com/2005/hpv/</p>	<p><b>7–11 мая 2005</b></p> <p><b>Community and Hospital Infection Control Association Canada (CHICA) - 2005 Annual Meeting</b> Виннипег, Канада</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 204 897 5990 Факс: +1 204 895 9595 E-mail: chicacanada@mts.net Сайт: www.chica.org/2005conference.html</p>

**12–15 мая 2005****Making Difference in Infectious Diseases (MAD ID) 2005**

Кэфри, США

Контактная информация:

Wijnalda N.

Тел: +1 514 875 4500 / +1 888 996 6660

Факс: +1 514 875 5531 / +1 866 866 5531

E-mail: mad@fusionmdnetwork.com

Сайт: www.madid2005.com

**16 мая 2005****Emerging Resistance and Emerging Infections**

Лондон, Великобритания

Контактная информация:

Тел: +44 02 0 79 351 174

Факс: +44 02 0 74 875 218

E-mail: conferences@rcplondon.ac.uk

**19–20 мая 2005****3-я Международная конференция «Инфекции и сопроводительная терапия в онкологии»**

Москва, Россия

Контактная информация:

Тел: (095) 324 18 40 / (095) 324 97 24

Факс: (095) 324 18 30

E-mail: ndmitr@cancercenter.ru

**24–26 мая 2005****VII Международная конференция МАКМАХ/ESCMID «Антимикробная терапия»**

Москва, Россия

Контактная информация:

Галкин Д.В.

Тел: (0812) 61 13 27 / (0812) 61 13 01

Факс: (0812) 61 12 94

E-mail: iacmac@iacmac.ru

Сайт: www.antibiotic.ru

**4–6 июня 2005****FEMS Symposium on Vector-Borne Emerging and Re-Emerging-Pathogenes and their Infections**

Стамбул, Турция

Контактная информация:

Тел: +11 90 216 467 0647

Факс: +11 90 216 467 0651

E-mail: congress@topcon.com

**9–11 июня 2005****International Symposium on Antimicrobials 2005**

Джакарта, Индонезия

Контактная информация:

Тел: +62 2 155 960 180

Факс: +62 2 155 960 179

E-mail: antimicrobials2005@pharmapro.com

**19–23 июня 2005****32<sup>nd</sup> Annual Educational Conference and International Meeting of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology**

Балтимор, США

Контактная информация:

Тел: +1 202 789 1890

Факс: +1 202 789 1899

E-mail: apicinfo@apic.org

Сайт: annual.apic.org/baltimore2005/

**20–21 июня 2005****Clinical Challenges in Diagnosis and Management of Atypical Pneumonia: 32<sup>nd</sup> Postgraduate Education Course**

Рига, Латвия

Контактная информация:

Balode A.

Тел: +371 946 08 66

Факс: +371 706 93 35

E-mail: a.balode@stradini.lv

Сайт: www.escmid.org/sites/

**25 июня – 2 июля 2005****4<sup>th</sup> ESCMID School of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**

Сегед, Венгрия

Контактная информация:

E-mail: congress@congresstravel.hu

Сайт: www.congresstravel.hu/ESCMIDSchool2005/



<p><b>27–29 июня 2005</b></p> <p><b>National Foundation for Infectious Diseases (NFID) Annual Conference on Antimicrobial Resistance</b> Бетезда, США</p> <p>Контактная информация: Majette S. Cooper-Kerr S. 4733 Bethesda Avenue, Suite 750, Bethesda, MD 20814-5278 USA Тел: +1 301 656 0003 Факс: +1 301 907 0878 E-mail: resistance@nfid.org Сайт: www.nfid.org/conferences</p>	<p><b>11–14 августа 2005</b></p> <p><b>22<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy</b> Рейкьявик, Исландия</p> <p>Контактная информация: Тел: +354 585 3900 Факс: +354 585 3901 E-mail: congress@congress.is Сайт: www.congress.is</p>	<p><b>6–7 октября 2005</b></p> <p><b>3-я научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства»</b> Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: ИнфоМедФарм Диалог Тел: (095) 915 2303 / (095) 109 1330 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru Сайт: www.infomedfarmdialog.ru/proect2005.htm</p>
<p><b>6–7 октября 2005</b></p> <p><b>Уральская конференция по антимикробной терапии</b> Екатеринбург, Россия</p> <p>Контактная информация: Галкин Д.В. Тел: (0812) 61 13 27 / (0812) 61 13 01 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: iacmac@iacmac.ru Сайт: www.antibiotic.ru</p>	<p><b>19–22 октября 2005</b></p> <p><b>7<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection</b> Флоренция, Италия</p> <p>Контактная информация: Batistini A. Тел: +39 055 50351 Факс: +39 055 5001912 E-mail: ecc2005@oic.it</p>	<p><b>10-11 ноября 2005</b></p> <p><b>1<sup>st</sup> International Conference of the Journal of Travel Medicine and Infectious Disease</b> Лондон, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Peters S. Тел: +44 1865 843643 Факс: +44 1865 843958 E-mail: s.peters@elsevier.com Сайт: www.travelmedicine.elsevier.com</p>
<p><b>1–4 апреля 2006</b></p> <p><b>16<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</b> Ницца, Франция</p> <p>Контактная информация: AKM Congress Service Тел: +41 61 686 77 11 Факс: +41 61 686 77 88 E-mail: info@akm.ch Сайт: www.akm.ch/eccmid2006</p>	<p><b>2–6 апреля 2006</b></p> <p><b>5<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases</b> Элис Спрингс, Австралия</p> <p>Контактная информация: GPO Box 128 Sydney , NSW, 2001 AUSTRALIA Тел: +61 2 9265 0700 Факс: +61 2 9267 5443 E-mail: isppd5@tourhosts.com.au Сайт: www.isppd5.com</p>	<p><b>29–30 мая 2006</b></p> <p><b>VIII Конгресс МАКМАХ «Антимикробная терапия»</b> Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Галкин Д.В. Тел: (0812) 61 13 27 / (0812) 61 13 01 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: iacmac@iacmac.ru Сайт: www.antibiotic.ru</p>

## Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru))

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес [cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

### Требования к представляемым рукописям

#### Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

#### Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

#### Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

#### Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

#### Статистика

Описывайте статистические методы настолько деталь-

но, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений  $p$ , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

#### Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

#### Статьи в журналах

##### 1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin D.M., Clayton D., Black R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

#### 2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

#### 3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

#### 4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

#### 5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

#### 6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

#### 7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

#### 8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

#### 9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

#### 10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

#### 11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic V.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 печаток

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.: HHSI-GOE169200860.

#### Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

**23. Диссертация**

Kaplan S.J. 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).