

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
ГОУ ВПО «СГМА Росздрави»

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 2006 г. агентства
«Роспечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

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

Адрес электронной почты:

iasmac_journal@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.antibiotic.ru/cmasc

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

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность реклам-
ных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Болезни и возбудители

К.Г. Набер, М.В. Сухорукова – Микробиологические аспекты
диагностики хронического простатита 4

Антимикробные препараты

А.В. Веселов, Р.С. Козлов – Азитромицин:
современные аспекты клинического применения 18

Антибиотикорезистентность

Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев, О.И. Кречикова, И.В. Гудков,
Е.Д. Агапова, С.М. Розанова, Н.М. Фурлетова, Л.В. Гудкова,
Е.Н. Гугуцидзе, Р.Р. Егорова, В.Н. Ильина, Л.К. Катосова,
Ф.К. Манеров, Н.Е. Марусина, И.Г. Мултых, Г.И. Нехаева,
Н.М. Нуртдинова, Е.А. Ортенберг, Ш. Х. Палютин, И.В. Смирнов,
Е.В. Щетинин, С.М. Штурмина, Г.Я. Ценева, Л.С. Страчунский –
Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России
в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных
исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II 33

Фармакоэпидемиология

Р.А. Чилова, А.И. Ищенко, В.В. Рафальский, Н.И. Антонович, Е.И. Белкина,
А.Р. Гайсарова, Е.С. Манеева, И.В. Недорозенюк, Э.В. Очеретная,
И.С. Панова, М.В. Рожаев, О.В. Суплотова, И.А. Торопова,
Н.П. Шевченко – Практика периоперационной
антибиотикопрофилактики при операции кесарево сечение
в стационарах Российской Федерации 48

Методические рекомендации

А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов,
С.А. Рачина, С.В. Яковлев – Внебольничная пневмония у взрослых:
практические рекомендации по диагностике,
лечению и профилактике 54

Опыт работы

А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, С.А. Фурсова, Т.Г. Миронова,
Т.Е. Королёва – Мониторинг видового состава и чувствительности
к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных
из влагалища женщин репродуктивного возраста 87

Информация

Краткие правила для авторов 96

Главный редактор:
А.И. Синопальников Москва

Зам главного редактора:
А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:
А.В. Веселов 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	С.-Петербург
С.В. Сидоренко	Москва
<u>Л.С. Страчунский</u>	Смоленск
И.С. Тартаковский	Москва
А.А. Тотолян	С.-Петербург
А.А. Фирсов	Москва
Г.Я. Ценева	С.-Петербург
С.Б. Якушин	Смоленск

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум	Херши, США
Дж. Бартлет	Балтимор, США
И. Березняков	Харьков, Украина
Х. Гару	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. Матсумото	Китакуши, Япония
К. Набер	Штраубинг, Германия
К. Норд	Гудинге, Швеция
А. Родлоф	Лейпциг, Германия
Э. Рубинштейн	Манитоба, Канада

Редактор номера:
Кузнецова С.М. Москва

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

Deputy Editor-in-Chief:
A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:
A.V. Veselov Smolensk

Editorial Board:

G.E. Afinogenov	St.-Petersburg
A.A. Vazel	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	St.-Petersburg
<u>S.V. Sidorenko</u>	Moscow
<u>L.S. Stratchounski</u>	Smolensk
I.S. Tartakovski	Moscow
A.A. Totoljan	St.-Petersburg
A.A. Firsov	Moscow
G.Ya. Tseneva	St.-Petersburg
S.B. Yakushin	Smolensk

International Advisory Board:

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

Editor of Issue:
Kuznetsova S.M. Moscow

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

Publisher:
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
www.m-vesti.ru

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

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

Internet address:
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

Diseases and Pathogens

K. Naber, M.V. Sukhorukova – Microbiological Aspects
of Chronic Prostatitis 4

Antimicrobials

A.V. Veselov, R.S. Kozlov – Azithromycin: Current Clinical Use 18

Antimicrobial Resistance

*R.S. Kozlov, O.V. Sivaya, K.V. Shpynev, O.I. Kretchikova, I.V. Gudkov,
E.D. Agapova, S.M. Rozanova, N.M. Furletova, L.V. Gudkova,
E.N. Gugutsidze, R.R. Egorova, V.N. Ilyina, L.K. Katosova, F.K. Manerov,
N.E. Marusina, I.G. Mulykh, G.I. Nekhaeva, N.M. Nurtdinova,
E.A. Ortenberg, Sh.H. Palyutin, I.V. Smirnov, E.V. Schetinin,
S.M. Shturmina, G.Ya. Tseneva, [L.S. Stratchounski]* – Antimicrobial
Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005:
Results of Multicentre Prospective Studies PEHASus-I
and PEHASus-II 33

Pharmacoepidemiology

*R.A. Tchilova, A.I. Istchenko, V.V. Rafalski, N.I. Antonovitch,
E.I. Belkina, A.R. Gaisarova, E.S. Maneeva, I.V. Nedorozhenyuk,
E.V. Otcheretnaya, I.S. Panova, M.V. Rozhaev, O.V. Suplotova,
I.A. Toropova, N.P. Shevchenko* – Antimicrobial Prophylaxis
in Cesarean Section in Russian Hospitals 48

Guideline

*A.G. Chuchalin, A.I. Sinopalnikov, [L.S. Stratchounski], R.S. Kozlov,
S.A. Rachina, S.V. Yakovlev* – Community-Acquired Pneumonia in Adults:
Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis 54

Personal Experience

*A.S. Ankirskaya, V.V. Muravieva, S.A. Fursova,
T.G. Mironova, T.E. Koroleva* – Monitoring of Species Structure
and Susceptibility to Antimycotics of Yeast-like Fungi, Isolated
from the Genital Tract of Childbearing Age Women 87

Information

Instructions for Authors 96

УДК 616.62-085.281

Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита

К.Г. Набер¹, М.В. Сухорукова²¹ Урологическая клиника госпиталя св. Елизаветы, Штраубинг, Германия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли является одним из наиболее распространенных и трудных для диагностики и лечения заболеваний в урологической практике. Согласно современным международным рекомендациям, выбор подходов к терапии хронического простатита зависит от локализации патологического процесса в мочевыводящих путях, клинической формы, а также этиологии заболевания. В данной статье представлены современ-

ные аспекты микробиологической диагностики хронического простатита, а также вопросы эпидемиологии и классификации данного заболевания. Также обсуждается роль грамположительных возможных патогенов в качестве возбудителей хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, проба Meares–Stamey, микробиологическая диагностика, колонизация, инфекция.

Microbiological Aspects of Chronic Prostatitis

K. Naber¹, M.V. Sukhorukova²¹ Urologic Clinic, Hospital St. Elizabeth, Straubing, Germany² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is one of the most common diseases in urology which is difficult to diagnose and treat. According to current international guidelines, choice of approach to the management of patients with chronic prostatitis depends on localization of pathological process in urinary tract, clinical type of the disease, and etiology. This paper reviews modern microbiological aspects of prostatitis, as well as its epi-

demiology and classification. The role of Gram-positive cocci and other possible pathogens as causative agents of chronic prostatitis is also discussed.

Key words: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, Meares–Stamey test, microbiological diagnosis, colonization, infection.

Контактный адрес:

Kurt G. Naber

Department of Urology, Hospital St. Elizabeth

Sr. Elisabethstr. 23, D-94315 Straubing, Germany

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) является одним из самых распространенных и наиболее трудных для диагностики и лечения состояний в урологической практике. Согласно современным международным рекомендациям, выбор подходов к терапии ХП/СХТБ зависит от установления локализации патологического процесса в мочевыводящих путях, формы заболевания, а также вероятности вовлечения микроорганизмов в патологический процесс.

Термин «хронический простатит» подразумевает под собой целый ряд различных состояний, которые сложно дифференцировать между собой по клиническим проявлениям. В связи с этим диагностика ХП/СХТБ является проблемой, как для клиницистов, так и для врачей-микробиологов, основной задачей которых является установление локализации инфекции в мочевых путях и факта «причастности» выделенного микроорганизма к процессу в предстательной железе конкретного пациента.

Проведенные ранее исследования показывают, что с ХП связан повышенный риск развития доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Это делает ХП важной проблемой здравоохранения во всем мире, достойной как повышенного внимания со стороны практических врачей, так и увеличения количества клинических и научных исследований. Не случайно последнее десятилетие отличается повышением исследовательского интереса и появлением новых работ по изучению ХП и связанных с ним синдромов в разных странах [1].

История изучения хронического простатита

Простатит как отдельное клиническое состояние впервые был описан в начале XIX века. В 1815 г. Legnau охарактеризовал воспаление предстательной железы как осложнение уретрита. В 1838 г. Verdes дал точное морфологическое описание патологии предстательной железы, которое позднее, в 1906 г., было переработано и дополнено Young, Gereghty и Stevens.

На рубеже XIX–XX столетий простатит считался вторичным заболеванием, развивавшимся под воздействием различных провоцирующих факторов, например, охлаждения и др. В конце XIX века простатит был выделен в самостоятельную нозологическую единицу с хорошо описанными симптомами. Уже в XIX веке с хроническим простатитом стали связывать мужское бесплодие.

В начале XX века развитие простатита тесно связывалось с гонококковым уретритом, острая стадия которого часто прогрессировала вплоть до

развития абсцесса предстательной железы [2]. В то время активно изучалась микробная флора нормальной и инфицированной уретры. Уже тогда стало понятно, что анатомия предстательной железы предрасполагает к персистенции в ней бактерий, секрет простаты представляет собой превосходную питательную среду для их размножения, а особенности кровообращения облегчают проникновение инфекции из различных отдаленных очагов.

В 1906 г. Young, Gereghty и Stevens провели первое микроскопическое исследование секрета предстательной железы. В 1913 г. Hitchens и Brown впервые предложили методику микробиологического исследования секрета простаты. В конце 20-х гг. XX столетия на основании результатов нескольких тысяч культуральных исследований простатического секрета было установлено, что в большинстве, если не во всех, случаях простатит имел бактериальную природу.

В течение последующих десятилетий врачи проводили тщательное изучение культур микроорганизмов (преимущественно грамположительных), обнаруженных при исследовании секрета предстательной железы [2].

В 1930 г. Nickel опубликовал незадолго забытый в дальнейшем труд, в котором он подробно описал технику топической диагностики воспаления нижних мочевых путей у пациентов с ХП и результаты микробиологического исследования 3500 образцов секрета простаты. Патогенность выделенных бактерий изучалась путем введения взвеси бактерий лабораторным животным. Nickel пришел к выводу, что большинство образцов секрета простаты содержат бактерии, из которых патогенными являются грамотрицательные и лишь некоторые грамположительные микроорганизмы (стафилококки и стрептококки).

В 1950-х годах было установлено, что ХП может иметь и не бактериальное происхождение, а быть связанным с застойными явлениями в предстательной железе. У исследователей появлялись все более возрастающие сомнения в значении определения лейкоцитов в секрете простаты и результатов культурального исследования, а заодно и в необходимости лечения антибиотиками.

В 1968 г. E.M. Meares и T.A. Stamey опубликовали труд, начавший новую эру в диагностике и лечении заболеваний предстательной железы [3].

Эпидемиология простатита

По показателям заболеваемости, распространенности и числу ежегодных визитов в врачу простатит соперничает с раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы [2, 4].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных проблеме ХП, сведения о распространенности этого заболевания достаточно противоречивы. Так, по данным различных авторов, от 15 до 50% мужчин в различные периоды жизни страдают от симптомов, характерных для ХП [5–7].

В США при анализе 58955 амбулаторных карт было показано, что симптомы поражения мочеполовой системы являются причиной обращения за амбулаторной помощью 5% мужчин старше 18 лет. Простатит в качестве диагноза регистрируется ежегодно у 0,7 млн пациентов в возрасте от 18 до 50 лет и у 0,9 млн пациентов старше 50 лет [8].

По данным ряда популяционных исследований, распространенность синдрома ХП среди мужчин колеблется от 2 до 12% [5, 6], а общая частота диагноза «простатит» составляет 9%. В популяции мужчин до 50 лет распространенность простатита выше – 11,5%, чем среди мужчин 50 лет и старше – 8,5% [6, 7].

В международном эпидемиологическом исследовании UREPIK, проведенном в 4 странах (Великобритания, Франция, Нидерланды, Корея) и основанном на изучении симптомов по Международной шкале оценки симптомов простатита (IPSS), была изучена распространенность симптомов простатита у 4979 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет. У 35% мужчин наблюдался как минимум один из симптомов простатита (дизурия, дискомфорт в области промежности и полового члена) в течение последнего года, что представляло собой, по меньшей мере, дискомфорт для 8% мужчин [9].

В проспективном многоцентровом описательном исследовании, проведенном в Италии, показано, что из 8503 мужчин, обратившихся к урологу за амбулаторной помощью, простатит был выявлен у 1148 (12,8%) пациентов в возрасте от 16 до 83 лет (средний возраст – 47,1 лет). Более $\frac{3}{4}$ пациентов были не удовлетворены качеством жизни [10].

Определение понятия «хронический простатит»

Термин «хронический простатит» охватывает широкий спектр заболеваний и процессов, происходящих в предстательной железе и нижних мочевых путях, начиная от простатодинии при неинфекционном простатите, аллергических и обменных нарушениях в ткани предстательной железы и заканчивая инфекционным простатитом. Отсутствие терминологического единства особенно актуально в случае неинфекционного ХП, который трактуется различными авторами как простатодиния, синдром хронической тазовой боли, постинфекционный

простатит, миалгия мышц тазового дна, конгестивный простатит.

Ранее использовавшийся термин «простатит» в настоящее время чаще заменяется термином синдром «хронического простатита» и подразумевает под собой целый ряд различных состояний, которые не могут быть дифференцированы между собой на основании существующих диагностических методов [11, 12].

Согласно определению Европейской ассоциации урологов (2003 г.), хроническая тазовая боль – это «незлокачественная» боль, ощущаемая в структурах, относящихся к мужскому или женскому тазу. Простатический болевой синдром – появление постоянной или повторяющейся эпизодической простатической боли, связанной с симптомами, указывающими на мочевыводящие пути, и/или с сексуальной дисфункцией при отсутствии доказанной инфекции или другой очевидной патологии [13]. Определение простатического болевого синдрома адаптировано к классификации простатита, предложенной Национальными институтами здоровья (НИИ) США, и включает состояния, названные «синдромом хронической тазовой боли».

Термин «простатит» подразумевает под собой воспаление. Однако только у 5–10% пациентов с таким диагнозом удается выявить бактериальный возбудитель [14, 15], у остальных обнаружить его не удается или нет убедительных доказательств этиологического значения выделенных микроорганизмов.

Хронический простатит/ синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – полиэтиологичное заболевание. Несмотря на то что пациенты с ХП, как правило, получают противовоспалительную и антибактериальную терапию, качество жизни таких пациентов снижено, а эффективность эмпирической терапии во многих случаях минимальна.

Классификация хронического простатита

Адекватная классификация ХП/СХТБ очень важна, как для исследовательских целей, поскольку дает возможность получения сравнимых результатов, так и для практического здравоохранения, так как успешная терапия пациента в первую очередь зависит от точности установленного диагноза [16].

Традиционная классификация хронического простатита, используемая урологами на протяжении десятилетий, была описана G.W. Drach и соавт. в «Journal of Urology» в 1978 г. [17].

Согласно этой классификации выделяли 4 клинические формы синдрома простатита:

- острый бактериальный простатит* (ОБП);
- хронический бактериальный простатит* (ХБП);

хронический абактериальный простатит; простатодиния.

В отличие от ОБП, диагностика которого не представляет больших трудностей благодаря отчетливой клинической картине, дифференциация форм ХП в большей мере основана на результатах исследования секрета предстательной железы, а именно на следующих признаках [18]:

- наличие или отсутствие воспаления (лейкоцитов);
- наличие или отсутствие инфекции (микроорганизмов).

Однако доказательства бактериальной этиологии заболевания выявляются только у 5% пациентов с диагнозом «простатит» [14, 15, 19]. Состояние остальных 95% пациентов, согласно этой классификации, расценивается как абактериальный простатит или простатодиния (т.е. наличие воспаления без признаков инфекции) [19].

Опыт использования этой классификации на практике в последующие 20 лет привел к постепенному разочарованию, связанному с понятием «простатодиния» [20]. К концу XX в. многие исследователи пришли к пониманию того, что симптомы, характерные для ХП, во многих случаях не имеют отношения к предстательной железе вообще, а используемая терминология и диагностический алгоритм требуют дальнейшей отработки.

Эти ограничения традиционной классификационной системы привели к тому, что на Согласительной конференции по простатиту, проводившейся под эгидой Национальных институтов здоровья и Национального института по изучению диабета, болезней органов пищеварения и почек

США (NIH/NIDDK) в декабре 1995 г., для исследовательских целей была принята новая классификационная система, которая обеспечивала стандартное определение и дифференциацию различных типов простатита [21, 22].

Согласно этой классификации выделяют следующие категории простатита:

- I – острый бактериальный простатит;
- II – хронический бактериальный простатит;
- III – синдром хронической тазовой боли:
 - A – воспалительный;
 - B – невоспалительный;
- IV – бессимптомный простатит.

Клинические и лабораторные критерии различных категорий ХП представлены в табл. 1.

Категории I и II полностью соответствуют категориям острого и хронического бактериального простатита по традиционной классификации. Состояния, вошедшие в новые категории III и IV, представляют собой наиболее нерешенную проблему как традиционной, так и новой классификационных систем [23].

Для бессимптомного простатита (категория IV) характерно отсутствие клинических проявлений; заболевание выявляется при обследовании, проводимом по различным показаниям (повышенный уровень *простатспецифического антигена* – ПСА, бесплодие, лейкоцитурия и т.п.), или при гистологическом исследовании ткани предстательной железы.

При анализе новой классификации и критериев синдрома ХП обращают на себя внимание два важных момента.

Во-первых, признается, что длительная боль

Таблица 1. Классификация синдрома ХП/СХТБ [22]

Категория	Определение
I. Острый бактериальный простатит	Острая инфекция предстательной железы
II. Хронический бактериальный простатит	Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и хроническая инфекция предстательной железы
IIIА. Воспалительный СХТБ	Дискомфорт или боль в тазовой области при отсутствии инфекционного агента при исследовании стандартными бактериологическими методами и наличие значительного количества сегментоядерных лейкоцитов в образцах, специфических для предстательной железы*
IIIВ. Невоспалительный СХТБ	Дискомфорт или боль в тазовой области при отсутствии инфекционного агента при исследовании стандартными бактериологическими методами и отсутствие или незначительное количество сегментоядерных лейкоцитов в образцах, специфических для предстательной железы*
IV. Бессимптомный простатит	Выявленные признаки воспаления и/или инфекционный агент в образцах, специфических для предстательной железы при отсутствии клинических проявлений

Примечание. * образцы, являющиеся специфическими для предстательной железы (семенная жидкость, индуцированный простатический секрет), или моча, полученная после массажа предстательной железы.

является ключевым клиническим критерием заболевания у большинства пациентов (за исключением тех, кто может быть отнесен в новую категорию «бессимптомный простатит») [16].

Во-вторых, термин «синдром хронической тазовой боли» (категория III по классификации NIH) принят для характеристики пациентов с симптомами простатита небактериального происхождения и отражает факт возможной заинтересованности других органов в развитии симптомов. Эти пациенты, доля которых составляет 90–95%, не имеют острого уретрита, заболеваний мочевыводящих путей, в том числе новообразований, значимых стриктур уретры или неврологических заболеваний, касающихся функции мочевого пузыря. Деление на 2 категории (ША – воспалительный СХТБ и ПШВ – невоспалительный СХТБ) зависит от обнаружения признаков воспаления (сегментоядерных лейкоцитов) в образцах, специфических для предстательной железы. Полученные ранее данные позволяют считать обоснованными разные терапевтические подходы к лечению этих двух групп пациентов [19, 24, 25].

Таким образом, данная классификация полностью признает тот факт, что до конца неизвестно, имеется ли на самом деле инфекция в предстательной железе у пациентов с клиническими симптомами, но без доказанной бактериальной природы заболевания [16, 26].

На основании проведенных исследований установлено, что определения и диагностические критерии новой классификации могут служить отправной точкой, как для изучения этиологии заболевания, так и для лечения пациентов с ХП [19].

Микробиологическая диагностика простатита

Согласно диагностическим критериям, положенным в основу современной классификации ХП, диагностика и установление формы заболевания возможно только на основании результатов микробиологического исследования.

Основная проблема микробиологической диагностики синдрома ХП заключается в том, что любой материал, доступный для исследования (свободно выпущенная моча, семенная жидкость, ИПС, моча, полученная после массажа простаты), проходит через уретру. В случае положительного результата микробиологического исследования врач сталкивается с проблемой определения того, являются ли обнаруженные микроорганизмы результатом контаминации сапрофитами переднего отдела уретры или представляют собой этиологически значимых возбудителей воспалительного процесса в предстательной железе.

Учитывая вышесказанное, основной задачей микробиолога при проведении диагностики синдрома ХП/СХТБ является установление факта «причастности» выделенного микроорганизма к предстательной железе конкретного пациента.

Выделение микроорганизмов с неустановленной патогенностью в отношении мочевыводящих путей представляет собой источник возможных ошибок, как для микробиолога, так и для лечащего врача. С одной стороны, видовая идентификация и определение чувствительности микроорганизмов с недоказанным патогенным для мочевыводящих путей потенциалом являются необоснованными расходами лабораторных ресурсов. С другой стороны, подобная информация, представленная в заключении лаборатории, может быть расценена лечащим врачом как показание для назначения антибактериальной терапии, возможно неоправданной. В связи с этим совместные усилия специалистов лаборатории и клиницистов должны быть направлены на получение доказательных данных об этиологической значимости выделяемых микроорганизмов.

Диагностика ОБП не представляет трудностей для врача и основывается на клинических проявлениях заболевания: лихорадка, симптомы острой *инфекции мочевыводящих путей* (ИМП) – боль и нарушения мочеиспускания по ирритативному или обструктивному типу, а также на выявлении пиурии при лабораторном исследовании мочи и бактериурии при исследовании средней порции мочи, обусловленной типичными уропатогенами, такими как *Escherichia coli*. Массаж предстательной железы в этом случае противопоказан.

Хронический простатит традиционно характеризуется наличием воспаления и инфекции в ткани предстательной железы, объективными показателями которых является наличие лейкоцитов и бактерий в образцах, полученных после массажа предстательной железы, или в семенной жидкости. Таким образом, диагностика и классификация ХП должны быть основаны на микроскопической и бактериологической оценке образцов, специфических для предстательной железы: *индуцированный простатический секрет* (ИПС), семенная жидкость, моча, полученная после массажа простаты, или биоптат предстательной железы.

Наиболее часто используемым методом бактериологической диагностики ХП является количественное сегментированное бактериологическое исследование мочи и секрета предстательной железы (так называемая 4-стаканная проба), описанное Е.М. Meares и Т.А. Stamey [3].

Диагностическая ценность микроскопического



Схема количественного сегментированного бактериологического исследования по методу Meares – Stamey (4-стаканная проба)

и бактериологического исследования ИПС были описаны еще в 1920-30 гг. [23]. В 1968 г. Meares и Stamey вновь представили эту диагностическую технику, дополнив ее исследованием первой порции мочи для исключения контаминации микроорганизмами, колонизирующими уретру, последующих образцов, специфических для предстательной железы [3].

Метод заключается в последовательном количественном бактериологическом исследовании первой (уретральной) порции мочи, средней (пузырной) порции мочи, ИПС и/или третьей порции мочи, полученных после массажа предстательной железы (рисунок).

Сравнение количества выделенных бактерий в каждой исследуемой порции позволяет сделать заключение о локализации выделенных микроорганизмов в мочевыводящих путях обследуемых пациентов, давая, таким образом, возможность дифференцировать ХБП и состояния, не имеющие бактериальной этиологии (СХТБ, бессимптомный простатит), а также дифференцировать ХБП от других форм ИМП, таких как цистит или уретрит [16].

Критерием «причастности» к процессу в предстательной железе выделенных грамотрицательных бактерий с доказанными уропатогенными свойствами является обнаружение бактерий одного вида в ИПС и порции мочи, полученной после массажа простаты, в концентрации, в 10 и более раз превышающей их концентрацию в первой и второй порциях мочи [3, 21].

В отличие от грамотрицательных уропатогенов роль грамположительных кокков в развитии ХП обсуждается уже более трех десятилетий. Ряд авто-

ров считают, что при выделении грамположительных бактерий в ИПС и 3-й порции мочи в количестве, в 10 и более раз превышающем их количество в первой и второй порциях, является доказательством их роли в развитии ХБП и показанием для назначения антибактериальной терапии [27, 28]. Другие исследователи полагают, что грамположительные микроорганизмы не обладают патогенными для мочевыводящих путей свойствами, редко вызывают бактериурию и, таким образом, являются причиной бактериального простатита в небольшом числе случаев [29].

Более того, известно, что *коагулазонегативные стафилококки* (КНС) являются сапрофитной микрофлорой переднего отдела уретры, поэтому их появление в ИПС и увеличение концентрации в 10 раз по сравнению с 1-й порцией мочи может рассматриваться как контаминация секрета предстательной железы при прохождении через соответствующие отделы мочевыводящих путей. Поэтому, согласно рекомендациям Т.А. Stamey, связывать источник происхождения КНС с предстательной железой можно лишь в том случае, если их количество не только в ИПС, но и в 3-й порции мочи, полученной после массажа, в 10 и более раз превышает количество, обнаруженное в 1-й (уретральной) порции мочи [30].

Согласно критериям микробиологической диагностики ХП, используемым в Японии [31], свидетельством локализации выделенных бактерий в предстательной железе, являются:

- обнаружение бактерий в ИПС или в 3-й порции мочи при их отсутствии в 1-й и 2-й порциях в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл или $\geq 10^4$ КОЕ/мл при обнаружении только грамположительных кокков, или
- обнаружение бактерий в ИПС и в 3-й порции мочи в концентрации, в 10 и более раз превышающей их концентрацию в 1-й и 2-й порциях мочи.

Маркером воспаления в ткани предстательной железы считается обнаружение 10 и более сегментоядерных лейкоцитов в поле зрения при исследовании ИПС с помощью микроскопии высокого разрешения ($\times 400$) [31, 32].

При отсутствии других заболеваний мочевыводящих путей или общей симптоматики, свидетельствующей в пользу ОБП, состояние пациента расценивается как:

Таблица 2. Интерпретация результатов теста Meares – Stamey и пре- и постмассажного теста (ППМТ)

Категория простатита	Критерий	Проба Meares – Stamey			Пре- и постмассажный тест		
		уретральная моча (ПМ-1)	пузырная моча (ПМ-2)	секрет простаты (ИПС)	моча после массажа простаты (ПМ-3)	моча до массажа	моча после массажа
ОБП	Лейкоциты	+++	+++				
	Количество бактерий	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл			Массаж простаты противопоказан	
ХБП	Лейкоциты	0	±	+++	+++	±	+++
	Количество бактерий	Мало	Мало	>10 ⁴ КОЕ/мл	>10 ⁴ КОЕ/мл	Мало	>10 ⁴ КОЕ/мл
СХТБ воспалительный	Лейкоциты	0	0	+++	+++	+++	+++
	Количество бактерий	0	0	0	0	0	0
СХТБ невоспалительный	Лейкоциты	0	0	0	0	0	0
	Количество бактерий	0	0	0	0	0	0
Цистит	Лейкоциты	+++	+++	+	+++	+++	+++
	Количество бактерий	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл	Вариабельно	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл	>10 ⁵ КОЕ/мл
Уретрит	Лейкоциты	++	+	0	+	++	+
	Количество бактерий	Вариабельно	0	0	0	Вариабельно	Вариабельно

• ХБП (категория II) – при обнаружении признаков воспаления и бактерий, локализирующихся в предстательной железе;

• воспалительный СХТБ (категория IIIA) – при обнаружении признаков воспаления ткани предстательной железы и отсутствии бактериального возбудителя при использовании классических методов бактериологического исследования;

• невоспалительный СХТБ (категория IIIB) – при отсутствии признаков воспаления и бактерий в предстательной железе (табл. 2).

Несмотря на высокую практическую значимость, «золотой стандарт» диагностики, которым является сегментированное количественное бактериологическое исследование по методу Meares – Stamey, редко применяется в урологической практике и почти не используется врачами общей практики [19], что связано с относительной трудоемкостью метода.

Упрощенным вариантом топической диагностики ИМП является *пре- и постмассажный тест* (ППМТ), также известный под названием 2-стаканная проба и предложенный J.C. Nickel в 1997 г. [33]. Этот тест, преимуществами которого являются меньшие временные затраты и более низкая стоимость, заключается в микроскопическом и бактериологическом исследовании мочи, полученной до и после проведения массажа предстательной железы.

По результатам исследования по методу Meares – Stamey или ППМТ только на основании обнаруженного количества лейкоцитов и результатов количественного бактериологического исследования пациенты без клинических симптомов уретрита могут быть стратифицированы с точностью 90% [33] в следующие категории по классификации НИН: ХБП (категория II), воспалительный СХТБ (категория IIIA), невоспалительный СХТБ (категория IIIB) (см. табл. 2).

При подозрении на сопутствующий цистит необходимо проведение повторного исследования через 3 дня лечения препаратом, не проникающим в ткань предстательной железы (например, нитрофурантоин в дозе 50 мг 4 раза в сутки).

Подчеркивая преимущества ППМТ, по сравнению с классическим тестом Meares – Stamey, как сами авторы методики, так и другие исследователи [16, 34], признают, что ППМТ может использоваться для скрининга пациентов с клиническим синдромом ХП, а при выделении бактерий, источником которых является предстательная железа, рекомендуют обязательно проводить 4-стаканную пробу, в частности для исключения субклинического уретрита. В любом случае, проведение ППМТ, который является упрощенным методом, значи-

тельно лучше, чем отсутствие микробиологической диагностики вообще [14, 16].

В настоящее время сохраняется исследовательский интерес к проблеме значимости отдельных лабораторных критериев, используемых для диагностики ХП. В отличие от такого симптома как боль, данные о том, что воспаление является неотъемлемой частью синдрома ХП, являются более противоречивыми. По классификации NIH, в зависимости от обнаруженного количества лейкоцитов в образцах, специфических для предстательной железы, выделяют 2 категории:

- категория IIIA (воспалительный СХТБ) – ≥ 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения ($\times 400$);
- категория IIIB (невоспалительный СХТБ) – отсутствие лейкоцитов в образцах.

Однако основной вопрос заключается в другом: действительно ли количество лейкоцитов в ИПС у пациентов с СХТБ выше, чем у здоровых мужчин? В исследовании A.J. Schaeffer и соавт. [35] показано, что, несмотря на широкое использование данного критерия для разделения двух групп, признаки воспаления встречаются и у мужчин без симптомов ИМП. Такой критерий, как 10 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС был положительным у 13 из 119 мужчин без признаков ИМП. В то же время, данные, полученные J.C. Nickel и соавт. [36], подтверждают существование статистически значимых различий между количеством лейкоцитов в ИПС у пациентов с синдромом ХП/СХТБ и здоровых мужчин, несмотря на высокую частоту обнаружения лейкоцитов в специфических для предстательной железы образцах у здоровых лиц. Так, 10 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии ИПС было выявлено у 32% из 463 пациентов с клиническим синдромом ХП/СХТБ и у 20% из 121 здоровых мужчин [36].

Поскольку бактериальный простатит является локальной инфекцией, результаты последовательно проведенных исследований могут различаться у одного и того же пациента. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что пороговое значение лейкоцитов (10 в поле зрения) и количество бактерий 10^3 КОЕ/мл простатического секрета являются достоверными критериями диагностики ХП. Учитывая это, многие исследователи ведут поиск дополнительных маркеров воспалительного процесса в простатической и семенной жидкости. К таким маркерам относятся: содержание ионов цинка, церулоплазмина, C_3 фракции комплемента, эластазы нейтрофилов и др.

Интересный подход к диагностике синдрома ХП был описан L.J. Li и соавт. [37]. Исследователи

предложили оценивать концентрацию эндотоксина грамотрицательных бактерий в секрете простаты или моче, полученной после массажа предстательной железы. Согласно полученным данным, у пациентов с ХП, вызванным грамотрицательными бактериями или ассоциацией грамотрицательных и грамположительной микрофлоры, уровень эндотоксина в образцах, полученных после массажа предстательной железы, был достоверно выше, чем во 2-й порции мочи, а уровень эндотоксина в ИПС был достоверно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с воспалительным СХТБ (категория IIIA) уровень эндотоксина в моче, полученной после массажа предстательной железы, был достоверно выше, чем во 2-й порции мочи. У пациентов с невоспалительным СХТБ (категория IIIB) не было выявлено различий между концентрацией эндотоксина в исследуемых образцах, а также между уровнем эндотоксина в образцах этой и контрольной группы пациентов. На основании этих результатов исследователи предположили, что этиология и патогенез воспалительного СХТБ могут быть сходны с ХП, вызванным грамотрицательными бактериями [37].

Полученные данные позволили авторам обосновать еще один аргумент в пользу назначения антибактериальных препаратов широкого спектра действия для лечения пациентов с воспалительным СХТБ, а также рекомендовать определение уровня эндотоксина в образцах, специфических для предстательной железы, для решения вопроса об антибактериальной терапии и прогнозирования ее результатов.

Микробиологические аспекты хронического простатита

Проникновение бактерий в предстательную железу является результатом восходящего инфицирования из уретры или рефлюкса инфицированной мочи в проток предстательной железы, открывающийся в заднем отделе уретры. Другим возможным вариантом инфицирования предстательной железы является проникновение бактерий из прямой кишки путем прямой инвазии, лимфогенным или гематогенным путем. Результатом воспалительного ответа макроорганизма на инфекцию является увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов в секрете простаты [29].

ХП представляет собой заболевание, основными клиническими критериями диагностики которого являются: боль и/или дискомфорт в области таза и дизурия, существующие в течение 3 и более месяцев, а также эпизоды рецидивирующей ИМП, вызванной одним и тем же уропатогеном (обычно

Escherichia coli, реже другими грамотрицательными бактериями и энтерококками) [38]. Именно этот последний признак является ключевым в диагностике ХП. Подтверждение того, что очагом инфекции является именно предстательная железа, может быть получено при исследовании мочи и секрета предстательной железы, а также других образцов, специфических для предстательной железы, в период между эпизодами симптоматической бактериурии. Таким образом, выполнение количественного сегментированного бактериологического исследования по методу Meares – Stamey является важным диагностическим шагом для пациентов с подозрением на ХП (категория II) [39].

Традиционно ведущую роль в развитии бактериального простатита многие авторы оставляют за грамотрицательными бактериями, являющимися возбудителями ИМП, в первую очередь *E. coli*. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp.), а также *Pseudomonas aeruginosa* реже обнаруживаются у пациентов с ОБП и ХП [11, 15, 16, 32, 40].

A. Andreu и соавт. сравнили вирулентные свойства 30 штаммов *E. coli*, выделенных у мужчин с острым (n=7) и хроническим (n=23) простатитом и 120 штаммов *E. coli*, выделенных у женщин с острым циститом (n=60), острым пиелонефритом (n=30) и осложненными ИМП (n=30). На основании полученных данных исследователи пришли к выводу, что штаммы *E. coli*, являющиеся возбудителями простатита, обладают таким же профилем уропатогенных свойств, что и штаммы, вызывающие острые неосложненные ИМП у женщин, при этом главными факторами патогенности простатических штаммов являются гемолизин и цитотоксический некротизирующий фактор 1 [41].

До настоящего времени остаются сомнения в отношении возможной этиологической роли в развитии ХП грамположительных микроорганизмов, особенно *Enterococcus* spp., а также *Staphylococcus aureus* и КНС (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и др.). Наибольшие трудности связаны с ответом на вопрос о том, являются ли данные микроорганизмы контаминантами исследуемых образцов или этиологически значимыми бактериальными возбудителями у пациентов с соответствующими симптомами [40].

Анализ микробиологических данных, проведенный НИИ (США), показал высокую распространенность грамположительных микроорганизмов в специфических для предстательной железы образцах у пациентов с клиническим диагнозом ХП/СХТБ [36].

Исследования двух последних десятилетий, наряду с подтверждением преимущественного этиологического значения уропатогенных грамотрицательных бактерий (*E. coli* и других *Enterobacteriaceae*), свидетельствуют об увеличении частоты выявления грамположительных бактерий, соответствующих установленным критериям ХП. Так, доля выделенных грамположительных бактерий у пациентов с ХБП в 1990-1992 гг. в Германии составила 23%, а в 1993–1996 гг. – 40% [42, 43]. Ведущие американские исследователи докладывают о более высокой частоте выявления грам(+) микроорганизмов у данной категории пациентов – 81,5% в 1995–1995 гг. и 85% в 2000–2001 гг. [27].

В то же время, недавно опубликованные данные J.N. Kriger и соавт. свидетельствуют о том, что локализация (источник происхождения) грамположительных бактерий в мочевыводящих путях редко воспроизводима. Так, при проведении серии повторных исследований (от 2 до 4 раз) по методу Meares – Stamey у 27 (94%) из 29 пациентов, у которых ранее как минимум 1 раз выделялись грамположительные кокки, не удалось получить подтверждения локализации грамположительных бактерий в мочевыводящих путях [44].

Еще больше противоречий вносят данные приведенного выше исследования [36], показывающие, что у здоровых мужчин также обнаруживается «простатическая» локализация подобных грам(+) и грам(–) микроорганизмов. Таким образом, вопрос о том, имеет ли в последнее время место изменение эпидемиологии ХБП в пользу грам(+) микроорганизмов, остается открытым.

Несмотря на существующие диагностические критерии, этиология СХТБ остается неизвестной, хотя многие исследования свидетельствуют о возможности бактериальной природы этого заболевания [29]. Достижения микробиологической диагностики (использование специализированных сред, электронная микроскопия, полимеразная цепная реакция) во многом позволяют предположить инфекционную природу СХТБ, которая обычно не выявляется при проведении культуральных методов, используемых в клинических микробиологических лабораториях.

Ряд работ посвящен поиску доказательств того, что СХТБ может также иметь инфекционную природу [45, 46]. В качестве возможных возбудителей данного состояния предлагается целый ряд микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis* [47–50], стафилококки [28], коринеформные бактерии [51, 52], некоторые вирусы [53, 54]. В то же время другим исследователям не удавалось найти подтверждение этим данным [55].

Роль ряда микроорганизмов, являющихся основной причиной уретритов у мужчин, таких как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp., *Trichomonas vaginalis*, в этиологии простатита активно обсуждается уже более тридцати лет. Несмотря на бурное развитие современных методов диагностики, в том числе и молекулярно-генетических, возможности установления причинно-следственной связи между выявлением данных микроорганизмов у пациента с синдромом ХП/СХТБ и предстательной железой, как источником их происхождения, ограничены.

Особое внимание уделяется возможности участия в развитии ХП *Chlamydia trachomatis*, как микроорганизма, обладающего высоким патогенным потенциалом в отношении репродуктивной системы [56]. Несмотря на проведение в последние десятилетия большого количества исследований, этиологическое значение *C. trachomatis* остается недоказанным в связи с невысоким методологическим качеством этих исследований. Так, исследования, подтверждающие роль *C. trachomatis*, либо проводились с использованием неспецифических серологических методов [57], либо в них не исключалась контаминация [58], либо отсутствовала соответствующая контрольная группа [59].

Ряд исследователей в качестве основного доказательства этиологического значения *C. trachomatis* приводят эффективность терапии, проводимой антибактериальными препаратами, потенциально активными против данного возбудителя, у пациентов с синдромом ХП и выделением *C. trachomatis* из клинического материала [50, 60–62]. В настоящее время имеется всего один систематический обзор, посвященный роли *C. trachomatis* при ХП, в котором подчеркивается, что проблема «носительство этих микроорганизмов в уретре или инфекция предстательной железы?» не может быть разрешена с помощью доступных микробиологических методов [63].

По мнению ряда авторов, частым, но редко выявляемым состоянием, является ХП, вызванный *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium* [64, 65]. Однако убедительных доказательств этиологического значения *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum*, которые встречаются и у здоровых людей без клинических симптомов, не получено. В исследованиях с использованием биопсийного материала не было обнаружено доказательств роли этих микроорганизмов в этиологии ХП [66].

В литературе есть данные о возможной этиологической роли в развитии простатита трудно культивируемых коринеформных бактерий, в частности *Corynebacterium minutissimum* и *Corynebacterium* группы ANF, которые могут не обнаруживаться

при рутинном бактериологическом исследовании ИПС [51]. В 1995 г. Р. Riegel и соавт. сообщили о выявлении нового вида коринеформных бактерий *Corynebacterium seminale*, который они обнаружили при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей у мужчин. Авторы описали 12 штаммов, 7 из которых были выделены в высокой концентрации (10^4 – 10^5 КОЕ/мл) из семенной жидкости пациентов с ХП, страдающих бесплодием. Другие 5 штаммов были обнаружены в материале из уретры, в моче и крови пациентов [52]. Имеющиеся данные о случаях выявления коринеформных бактерий у мужчин с ИМП и инфекциями репродуктивной системы должны приниматься во внимание при проведении микробиологических исследований и включать как оценку распространенности данных бактерий среди нормальной микрофлоры мочевыводящих путей, так и возможность их клинического значения [24].

Анаэробные бактерии, будучи широко распространенными представителями кожи и слизистых оболочек, часто являются причиной развития инфекций эндогенного происхождения [67]. Данные о клиническом значении анаэробов при ИМП ограничены. Сообщается о вовлечении их в патологический процесс при следующих формах ИМП: пара- и периуретральный абсцесс, острый и хронический простатит, абсцесс предстательной железы и мошонки, перипростатическая флегмона, абсцесс почки, паранефральный и ретроперитонеальный абсцесс.

Имеются отдельные сообщения об увеличении количества анаэробных бактерий в моче, полученной после массажа предстательной железы у мужчин, обследованных по поводу бесплодия. Докладывается об увеличении частоты случаев выявления ИМП, связываемых с анаэробами, с 2% перед трансуретральной резекцией предстательной железы до 14% после проведения данного вмешательства. В другом исследовании бактериурия, обусловленная анаэробными микроорганизмами, обнаружена всего у 5 (4,3%) пациентов, подвергшихся трансректальной биопсии простаты. Выявленные в данных исследованиях анаэробные бактерии были представлены в основном грамтрицательными палочками (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.), в также *Clostridium* spp. (включая *Clostridium perfringens*), *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp. [67].

Обращает на себя внимания тот факт, что увеличение частоты бактериурии, связываемой с анаэробами, описанное в большинстве приведенных исследований, обнаружено после проведения оперативных вмешательств или инвазивных манипуляций,

которые могли способствовать проникновению эндогенных микроорганизмов в предстательную железу.

С целью определения этиологического значения облигатных анаэробов при ХП Е. Nagy и соавт. провели обследование пациентов, у которых при проводимых ранее бактериологических исследованиях не было обнаружено возбудителя в образцах, специфических для предстательной железы [68]. Культуральному исследованию с целью обнаружения анаэробных бактерий подвергали отделяемое уретры и ИПС. Из 109 обследованных пациентов у 71 были обнаружены в среднем 4,2 (от 3 до 5 и более) анаэробных микроорганизмов. У 48 пациентов были обнаружены только анаэробные бактерии в большом количестве (10^6 КОЕ/мл) и у 8 пациентов – аэробно-анаэробные ассоциации. Наиболее часто встречались *Peptostreptococcus* spp. (51 штамм), *Propionibacterium* spp. (31 штамм), *Bacteroides* spp. (60 штаммов), *Prevotella* spp. (36 штаммов), *Porphyromonas* spp. (35 штаммов) и др. В то же время анаэробные бактерии в уретральных образцах были обнаружены только у 9 из 30 пациентов с уретритом, а в семенной жидкости здоровых добровольцев анаэробов обнаружено не было. На основании проведенных исследований авторы сделали заключение, что анаэробные бактерии могут быть этиологическими агентами ХБП, особенно в случаях длительного течения заболевания, устойчивого к терапии, а метод выделения анаэробных микроорганизмов может быть рекомендован для включения в схему лабораторной диагностики ХП [68].

T. vaginalis является этиологическим агентом при различных урологических инфекциях, включая простатит. Однако для доказательства роли трихомонад при простатите, как и в случае с другими микроорганизмами, требуется исследование нескольких образцов клинического материала (отделяемое уретры, первая порция мочи, семенная жидкость) с использованием чувствительных и специфических методов исследования. По данным различных авторов, *T. vaginalis* выявлялась в осадке мочи, секрете и паренхиме предстательной железы, а общая распространенность трихомониаза среди мужчин с симптомами ХП колеблется от единичных случаев до 85% [59]. Таким образом, точная роль *T. vaginalis* как возбудителя ХП остается неопределенной. В то же время следует признать, что специфическая диагностика является необходимой, так как лечение трихомониаза требует назначения antimicrobных препаратов, которые редко используются для эмпирической терапии урогенитальных инфекций, в частности ХП у мужчин.

N. gonorrhoeae в доантибиотическую эру рассматривался как наиболее частый возбудитель простатита и причина большинства абсцессов предстательной железы. Однако гонококковые простатиты стали редкостью после того, как антибиотики широко вошли в клиническую практику. В некоторых исследованиях сообщается об обнаружении антигонококковых антител при отрицательных результатах культурального исследования, другие исследования свидетельствуют о редком выявлении *N. gonorrhoeae* в качестве возбудителя простатита [29].

Следует особенно отметить, что данные молекулярного типирования с использованием универсальных праймеров позволяют предположить наличие патогенных бактерий в предстательной железе, которые не могут быть выявлены рутинными бактериологическими методами [46].

Наибольшая проблема заключается в интерпретации полученных результатов микробиологических исследований, так как перечисленные выше микроорганизмы могут являться частью собственной микрофлоры пациента и контаминировать все исследуемые образцы при их прохождении через дистальный отдел уретры [29]. Вероятно, идеальным материалом для микробиологической диагностики ХП могла бы быть ткань предстательной железы. Однако работ, описывающих исследование такого рода образцов, проведено мало, интерпретация результатов этих исследований осложняется наличием в секрете простаты веществ, подавляющих жизнедеятельность некоторых микроорганизмов, а также наличием у большинства пациентов нескольких курсов предшествующей антибактериальной терапии.

Не менее важной проблемой является получение доказательств наличия у выделяемых из клинического материала микроорганизмов патогенных свойств в отношении предстательной железы. Так как микроорганизмы (как внеклеточные, так и внутриклеточные) распространены повсеместно, то для доказательства их роли в развитии заболевания недостаточно лишь выявления факта их присутствия.

В то же время концепция нормальной микрофлоры – статистическая концепция, которая исходит из положения об иммунной компетенции большинства популяции. Поэтому необходимо помнить о патогенных свойствах любых микроорганизмов, являющихся представителями собственной микрофлоры, у пациентов с недостаточно изученными заболеваниями, одним из которых является синдром ХП/СХТБ.

Степень вероятности вовлечения различных микроорганизмов в этиологию и патогенез синдрома ХП/СХТБ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Возбудители бактериального простатита [19, 26]

Оценочная категория	Микроорганизмы
Доказанная патогенность для предстательной железы	Грамотрицательные уропатогены (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.)
Вероятная связь с простатитом	<i>Enterococcus faecalis</i>
Предполагаемая (маловероятная) связь с простатитом	Анаэробные бактерии <i>Chlamydia</i> spp. КНС <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trichomonas</i> spp. <i>Ureaplasma</i> spp. <i>Candida</i> spp.
Доказанное отсутствие патогенности для предстательной железы	Дифтероиды Лактобактерии
Некультивируемые микроорганизмы	Бактерии в биопленках

Таким образом, несмотря на стремительное развитие микробиологии, широкое внедрение в клиническую практику молекулярных методов исследования, решить вопрос о том, «когда выявленные мик-

роорганизмы являются «невинными свидетелями», а когда возбудителями заболевания, с помощью существующих в настоящее время диагностических методов не представляется возможным» [11].

Литература

- Krieger J.N. Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56:99-107.
- Nickel C.J. Prostatitis: evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999; 26:737-57.
- Meares E.M., Stamey T.A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5:492-518.
- Moon T.D. Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* 1997; 50:543-7.
- Roberts R.O., Jacobson D.J., Girman C.J., et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol* 2002; 168:2467-71.
- Alexander R.B. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141:581-9.
- Nickel J.C., Downey J., Hunter D., Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001; 165:842-5.
- Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P., Barry M.J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159:1224-8.
- Boyle P., Robertson C., Mazetta C., et al.; UrEpiK Study Group. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpiK study. *BJU Int* 2003; 92:409-14.
- Rizzo M., Marchetti F., Travaglini F., et al. Prevalence, diagnosis and treatment of prostatitis in Italy: a prospective urology outpatient practice study. *BJU Int* 2003; 92:955-9.
- Naber K.G., Weidner W. Chronic prostatitis – an infectious disease? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:157-61.
- Krieger J.N., Egan K.J., Ross S.O., et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of «chronic prostatitis». *Urology* 1996; 48:715-22.
- European Association of Urology. Guidelines on chronic pelvic pain, 2003. Available from www.uroweb.org.
- Набер К. Оптимальная терапия инфекций мочевыводящих путей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 1999; 1:23-30.
- Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H., et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. *Infection* 1991; 19(Suppl. 3): S119-S125.
- Naber K.G. Chronic (Bacterial) Prostatitis. Lectures in Hospital Infections. Part Two: Complicated Urinary Tract Infections. London: 2003. P. 13-31.
- Drach G.W., Fair W.R., Meares E.M., Stamey T.A. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978; 120:266.
- Lumms W.E., Thompson I. Prostatitis. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:691-707.
- Nickel J.C., Weidner W. Chronic Prostatitis: Current Concepts and Antimicrobial Therapy. *Infect Urol* 2000; 13(Suppl.):22-8.
- Nickel J.C. Prostatitis: myths and realities. *Urology* 1998; 51:362-6.
- Krieger J.N., Nyberg L.M., Nickel J.C. for the International Prostatitis Collaborative Network. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282:236-7.

22. National Institutes of Health. Summary Statement. National Institutes of Health/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop on chronic prostatitis. Bethesda, USA. 1995.
23. Nickel J.C. Prostatitis: lessons from the 20th century. *Br J Urol* 2000; 85:179-84.
24. Domingue G.J. Sr., Hellstrom W.J. Prostatitis. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:604-13.
25. Naber K.G. The role of quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Infection* 1991; 19(Suppl. 3):S170-S177.
26. Nickel J.C. Chronic prostatitis: an infectious disease? *Infect Urol* 2000; 13:31-8.
27. Bundrick W., Heron S.P., Ray P., et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-41.
28. Nickel J.C., Costerton J.W. Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. *J Urol* 1992; 147:398-400.
29. Domingue G.J. Microbiological aspects of prostatitis. In: *Textbook on prostatitis*. Oxford: ISIS Medical Media Ltd.; 1999. P. 69-81.
30. Stamey T.A. Comment to Fawler&Mariano. *J Urol* 1984; 132:471-3.
31. Arakawa S., Matsui T., Gohji K., et al. Prostatitis – the Japanese viewpoint. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:201-3.
32. Naber K.G. Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. London: Mosby; 1999. p. 58.1-58.6.
33. Nickel J.C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997; 3:38-43.
34. Nickel J.C. Prostatitis. Is it time to change the rules? *Contemporary urology* 2000; 64-84.
35. Schaeffer A.J., Wendel E.F., Dunn J.K., Grayhack J.T. Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol* 1981; 125:215-9.
36. Nickel J.C., Alexander R.B., Schaeffer A.J., et al. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003; 170:818-22.
37. Li L.J., Shen Z.J., Lu Y.L., Fu S.Z. The value of endotoxin concentrations in expressed prostatic secretions for the diagnosis and classification of chronic prostatitis. *BJU Int* 2001; 88:536-9.
38. Wagenlehner F.M., Weidner W., Sorgel F., Naber K. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:1-7.
39. Nickel J.C. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia* 2003; 35:160-7.
40. Nickel J.C., Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology* 2005; 66:2-8.
41. Andreu A., Stapleton A.E., Fennell C., et al. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. *J Infect Dis* 1997; 176:464-9.
42. Naber K.G. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:18-27.
43. Naber K.G., Busch W., Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14:143-9.
44. Krieger J.N., Ross S.O., Limaye A.P., Riley D.E. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology* 2005; 66:721-5.
45. Krieger J.N., Riley D.E. Bacteria in the chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: molecular approaches to critical research questions. *J Urol* 2002; 167:2574-83.
46. Krieger J.N., Riley D.E., Roberts M.C., Berger R.E. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:3120-8.
47. Skerk V., Krhen I., Lisic M., et al. 4.5- or 6.0-gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis* – a randomized study. *J Chemother* 2004; 16:408-10.
48. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:457-62.
49. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:471-4.
50. Smelov V., Perekalina T., Artemenko N., et al. *Chlamydia trachomatis* survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) on patients with chronic prostatitis syndrome. *Andrologia* 2005; 37:61-4.
51. Domingue G.J., Human L.G., Hellstrom W.J. Hidden microorganisms in “abacterial” prostatitis/prostatodinia. *J Urol* 1997; 157:952.
52. Riegel P., Ruimy R., de Briel D., et al. *Corynebacterium seminale* sp. nov., a new species associated with genital infections in male patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2244-9.
53. Benson P.J. Cytomegalovirus prostatitis. *Urology* 1992; 40:165-7.
54. Doble A., Harris J.R., Taylor-Robinson D. Prostatodynia and herpes simplex virus infection. *Urology* 1991; 38:247-8.
55. Shortliffe L.M., Sellers R.G., Schachter J. The characterization of nonbacterial prostatitis: search for an etiology. *J Urol* 1992; 148:1461-6.
56. Ostaszewska I. *Chlamydia trachomatis* as a probable cause of prostatitis. *Int J STD/AIDS* 2000; 11:482-3.
57. Mardh P.A., Ripa K.T., Colleen S., et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in non-acute prostatitis. *Br J Vener Dis* 1978; 54:330-4.
58. National guideline for the management of prostatitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999; 75(Suppl. 1):S46-S50.
59. Krieger J.N., Ross S.O., Berger R.E., Riley D.E. Cryptic microorganisms and prostatitis. In: *Textbook on prostatitis*. 1999. p. 139-148.
60. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and

- tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2002; 14:384-9.
61. Skerk V., Schonwald S., Krhen I., et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. J Chemother 2001; 13:664-5.
62. Smelov V., Gorelov A., Smelova N., Krylova T. Single-drug or combined antibacterial therapy in the treatment of patients with chronic prostatitis and *Chlamydia trachomatis*? Int J Antimicrob Agents 2004; 23(Suppl. 1): S83-S87.
63. Weidner W., Diemer T., Huwe P., et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:466-70.
64. Krieger J.N., Riley D.E. Prostatitis: what is the role of infection. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:475-9.
65. Potts J.M., Sharma R., Pasqualotto F., et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. J Urol 2000; 163:1775-8.
66. Ohkawa M., Yamaguchi K., Tokunaga S., et al. *Ureaplasma urealyticum* in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol 1993; 72:918-21.
67. Brook I. Urinary tract and genito-urinary suppurative infections due to anaerobic bacteria. Int J Urol 2004; 11:133-41.
68. Nagy E., Szoke I., Torok L., Pajor L. The role of anaerobic bacteria in prostatitis. Adv Exp Med Biol 2000; 485:289-99.

УДК 615.33-577.182.62

Азитромицин: современные аспекты клинического применения

А.В. Веселов, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков группы макролидов стало одним из крупнейших достижений в истории антимикробной терапии. Наиболее часто назначаемым макролидом является азитромицин, что связано с рядом его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Это позволило азитромицину на протяжении уже более 10 лет быть одним из самых востребованных макролидных антибиотиков при разных видах инфекционных заболеваний. В данном обзоре

дана характеристика азитромицина с позиций клинической фармакологии и клинической микробиологии с учётом положений доказательной медицины, а также результатов его практического применения при широком спектре нозологических форм, включая использование в педиатрической практике.

Ключевые слова: азитромицин, фармакокинетика, спектр активности, показания к применению, обзор.

Azithromycin: Current Clinical Use

A.V. Veselov, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Discovery and introduction into the clinical practice of macrolide antibiotics is one of the major advances in the history of antimicrobial therapy. The most prescribed macrolide is azithromycin, which is due to a number of its unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. This allowed azithromycin to be one of the most commonly used macrolides in different types of infections

over the last 10 years. This review describes azithromycin characteristics from the viewpoints of evidence-based medicine, clinical pharmacology, and clinical microbiology. Results of its clinical use in variety of the diseases, including pediatric infections, are presented.

Key words: azithromycin, pharmacokinetics, antimicrobial activity, clinical indications review.

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 611321, 611327

Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Введение

Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков группы макролидов стало одним из крупнейших достижений в истории антимикробной терапии. Оно пришлось на период, когда в арсенале клиницистов имелось крайне ограниченное число препаратов. Эритромицин, первый представитель класса макролидов, появился на фармацевтическом рынке в 1952 г. и рассматривался исключительно как альтернатива бета-лактамам антибиотикам при инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой, прежде всего стафилококками и стрептококками (включая *Streptococcus pneumoniae*), а также при наличии у пациента аллергии к бета-лактамам антибиотикам. Позже была обнаружена *in vitro* активность эритромицина в отношении «атипичных» возбудителей, таких как *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., а также *Helicobacter pylori* [1], что стало одной из самых важных особенностей препаратов этого класса.

До определенного момента темпы создания новых препаратов в этой группе значительно отставали от интенсивных исследований по созданию пенициллинов и цефалоспоринов. Макролиды, получившие название «новые», появились в медицинской практике только в начале 90-х годов прошлого столетия. Это были, прежде всего, азитромицин и кларитромицин, которые сейчас широко используются в большинстве стран. Наиболее назначаемым в мире является азитромицин, превосходя самых успешных представителей класса макролидов почти в 2 раза [2]. Спирамицин и рокситромицин получили распространение преимущественно в странах Восточной и Западной Европы, отсутствуют в Северной Америке [3].

Почему макролиды до сих пор являются одним из основных классов антибиотиков? Это связано с несколькими причинами, среди них: повышение роли «атипичных» возбудителей в качестве этиологических агентов, прежде всего пневмонии [4], возрастание проблемы *инфекций, передаваемых половым путем* (ИППП), при лечении которых макролиды являются одними из ведущих антимикробных средств [5], и рост резистентности традиционных возбудителей ряда инфекционных заболеваний к различным классам антимикробных препаратов [6].

Появление азитромицина в практической медицине стало одним из важных достижений в истории этого класса антибиотиков. Это связано с рядом уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, что позволило ему в течение уже более 10 лет быть одним из самых

востребованных макролидных антибиотиков при разных видах инфекционных заболеваний.

Азитромицин был открыт в 1980 г. исследователями (Slobodan Dokic, Gabrijela Kobrehel, Gorjana Radobolja-Lazarevski, Zrinka Tamburasev) из компании «Плива» (Хорватия) и запатентован в 1981 г. В 1986 г. компании «Плива» и «Пфайзер» (США) заключили официальное соглашение о том, что компания «Плива» оставляет за собой право заниматься рынком препарата в Центральной и Восточной Европе, где азитромицин появился в 1988 г. под торговой маркой «Сумамед®» (Sumamed®), предоставляя компании «Пфайзер» эксклюзивные права на продажу азитромицина в странах Западной Европы и США, где препарат появился в 1991 г. под торговым названием «Зитромакс®» (Zithromax®).

В России азитромицин (Сумамед®) официально зарегистрирован с 1994 г. [7].

Клиническая фармакология азитромицина

Структура азитромицина. Азитромицин относится к группе 15-членных макролидов. В отличие от типичного представителя 14-членных макролидов эритромицина, в лактонном кольце азитромицина имеется дополнительный атом азота, что структурно позволяет отнести данный препарат к 15-членным макролидам, которые, в свою очередь, также выделяют в отдельный подкласс – *азалиды*. Название «азитромицин» также непосредственно связано со структурной заменой в молекуле эритромицина (англ. *azane* – международное название азотистого остатка -NH₃, который входит в состав лактонного кольца азитромицина, и *erythromycin*) [1] (рисунок).

Механизм действия и спектр активности. Механизм действия азитромицина аналогичен основным принципам действия других макролидных антибиотиков. Основной точкой приложения является 50S субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Все макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в определенных условиях в отношении некоторых микроорганизмов они могут проявлять бактерицидный эффект. Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина за счет возможности создания более высоких внутриклеточных концентраций [1, 8].

Азитромицин активен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая внутриклеточные патогены (табл. 1).

Наибольшая активность азитромицина как представителя класса макролидов отмечена в отно-

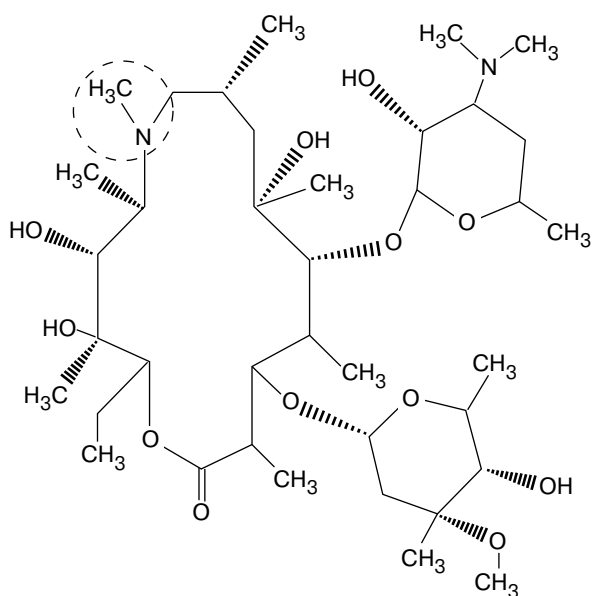


Рис. 1. Структура азитромицина.

шении грамположительных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов). Азитромицин, как и все макролиды, не активен в отношении энтерококков [1, 9].

В отношении грамотрицательной микрофлоры значимым отличием азитромицина можно назвать его высокую активность в отношении *Haemophilus influenzae* (максимальную среди всех макролидов), включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы. Азитромицин умеренно активен в отношении *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, однако менее активен, нежели кларитромицин, в отношении *Helicobacter pylori* [10–12].

Одной из наиболее клинически важных характеристик является высокая активность азитромицина в отношении «атипичных» и внутриклеточных патогенов, а также возбудителей ИППП. Препарат действует на *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, причем в отношении микоплазм он более активен, чем эритромицин и кларитромицин. Азитромицин является одним из двух макролидов, активных *in vitro* в отношении *Mycoplasma hominis*. Он действует на *Chlamydomphila pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum* [1, 13–17].

В настоящее время есть как лабораторные, так и клинические данные, свидетельствующие об активности азитромицина в отношении некоторых видов возбудителей малярии (*Plasmodium* spp.), токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), коклюша (*Bordetella*

pertussis), болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), а также комплекса *Mycobacterium avium* [18, 19–22].

Проблема резистентности

В основе приобретенной резистентности к макролидам лежит несколько механизмов [23].

1. Модификация мишени действия:

- метилирование рибосом, обусловленное наличием у бактерий особых *erm*-генов (*Erm* – erythromycin ribosome methylase), ответственных за синтез белков-метилаз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия;

- мутации в рРНК;

- мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22.

2. Активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки за счет помпы, кодируемой генами *mefA* и *mefE*.

3. Ферментативная инактивация (описана у некоторых штаммов энтеробактерий, в первую очередь *Escherichia coli*, и у ряда грамположительных микроорганизмов, но она существенного клинического значения не имеет).

В отношении всех макролидных антибиотиков достаточно четко показано, что уровень резистентности к ним, в том числе и региональный, напрямую зависит от частоты применения самих макролидов. Также следует отметить, что в настоящее время клинически значимая резистентность к макролидам, в том числе и к азитромицину, у *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila* отсутствует [24].

Одной из основных проблем сегодняшнего дня является устойчивость к макролидам пневмококков, существенный рост которой был отмечен еще в начале 90-х годов прошлого века. Частота резистентности пневмококков колеблется в зависимости от региона и составляет от 1–4% (Швеция, Нидерланды и др.) до 80% (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.) [25].

Однако следует подчеркнуть, что в России проблема резистентности пневмококков к макролидам не является злободневной, наиболее весома проблема устойчивости к ко-тримоксазолу и тетрациклам. Количество резистентных к азитромицину пневмококков находится в пределах всего 6%, что приблизительно соответствует количеству резистентных штаммов к кларитромицину и эритромицину [26, 27].

По механизму резистентности к макролидам у пневмококков в России доминирует эффлюкс (> 60%), хотя также встречаются и метилирование рибосом, и мутации в рибосомальных белках. Резистентные штаммы наиболее часто обнаружи-

Таблица 1. Активность азитромицина в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний человека

Возбудитель	МПК ₉₀ , мг/л		
	азитромицин	klarитромицин	эритромицин
<i>Haemophilus influenzae</i> :	0,5–4	8–16	4–16
продуцирующие бета-лактамазы	1–4	8–16	4–16
не продуцирующие бета-лактамазы	1–4	8–16	4–16
<i>Moraxella catarrhalis</i> :	0,06	0,25	0,25
продуцирующие бета-лактамазы	2	0,19	0,25
не продуцирующие бета-лактамазы	0,094–2	0,125	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :	0,12–4	0,015–16	0,06–4
чувствительные к пенициллину	0,12–4	0,06–0,12	0,06–0,12
умеренно резистентные к пенициллину	16–>32	16–>32	8–>32
резистентные к пенициллину	16–>32	8–>32	8–>32
<i>Staphylococcus aureus</i> :			
MSSA*	1–8	0,05–>8,7	1–>10,7
MRSA**	>27,3–128	>59,9	>64–>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12–0,5	0,015–0,16	0,03–0,18
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5–1,2	0,06–0,22	0,46–0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	4	8
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,05–0,25	0,25–2	0,25–2
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0,25–0,33	0,11–0,25	0,19–0,5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<0,125–0,25	0,008–0,125	0,06–2
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,004	0,015	0,03
<i>Mycobacterium avium</i> комплекс	64	2–4	>64
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,00024–<0,01	0,008–0,5	0,011
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0,015–0,03	0,015–0,06	0,03–0,06
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,03	0,25
<i>Bordetella pertussis</i>	0,06	0,03	0,03

Примечание: MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*, MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*.

ваются у детей (особенно находящихся в закрытых детских коллективах), у пациентов после недавней госпитализации и в случаях выделения пенициллинорезистентных штаммов.

Механизм резистентности к макролидам является одним из предопределяющих факторов клинической эффективности лечения. Показатели МПК в отношении резистентных штаммов *S. pneumoniae* с *ermB*-детерминированным механизмом устойчивости, как правило, превышают 128 мг/л, что значительно превышает возможные концентрации макролидов в крови или жидкости, выстилающей альвеолы (ЖВА), в связи с чем клиническая неэффективность достаточно предсказуема. С другой стороны, если резистентность определяется геном *mefA*, показатели МПК в большинстве слу-

чаев находятся в пределах допустимых значений для достижения оптимальных терапевтических концентраций в крови и ЖВА, в частности при назначении стандартных доз не только 16-членных макролидов, но и других представителей класса макролидов [1].

Другой потенциальной проблемой является устойчивость *Streptococcus pyogenes*. Хотя в России и США количество резистентных к азитромицину штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7–8% [28, 29], есть сообщения из отдельных центров (Китай), где уровень резистентности к макролидам, в частности к эритромицину, достигает 90% и более [30]. Доминирующим механизмом резистентности в России у *S. pyogenes* является эффлюкс, кодируемый геном *mefA*.

Неантимикробные свойства азитромицина

По данным большого числа как экспериментальных, так и клинических исследований, макролиды, особенно азитромицин, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукоурегирующим действием.

Вышеперечисленные свойства препаратов этого класса связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов [31, 32]. Под влиянием макролидов происходит подавление так называемого окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и ткани [32–34]. Кроме того, воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют как синтез, так и секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), а также усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 [31, 34]. Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, например кларитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию ИЛ-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [35]. Кроме того, необходимо отметить дополнительное опосредованное действие азитромицина, проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счет подавления специальной киназы, осуществляющей диapedез [36].

Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Кларитромицин, эритромицин и телитромицин, по-видимому, элиминируются из моноцитов за счет эффлюкса, причина чего пока не установлена. В отличие от азитромицина, действие вышеперечисленных препаратов неспецифично и вследствие эффлюкса не имеет продолжительного эффекта [37].

Макролиды также способны уменьшать гиперреактивность бронхального дерева за счет их противовоспалительной активности и выраженность бронхоконстрикции, что, возможно, обусловлено угнетением высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний [31].

Вышеперечисленные эффекты азитромицина нашли свое отражение в целом ряде клинических исследований и обзоров, прежде всего при муковисцидозе [38, 39], облитерирующем бронхолите [40, 41] и бронхиальной астме [42, 43]. Потенциал

азитромицина на этом не исчерпан, и, несомненно, будут интересны дальнейшие исследования по установлению практического значения противовоспалительного, иммуномодулирующего и мукоурегирующего свойств макролидов вообще и азитромицина в частности.

Фармакокинетика

Азитромицин для приема внутрь. После приема 500 мг азитромицина *показатель площади под фармакокинетической кривой* (ПФК₀₋₇₂) составляет 4,3 (1,2) мг×ч/л, *максимальная концентрация в сыворотке* (C_{max}) равна 0,5 (0,2) мкг/мл; время достижения максимальной сывороточной концентрации T_{max} составляет 2,2 (0,9) ч. Фармакокинетические параметры при назначении азитромицина по схеме: 500 мг в 1-й день, затем 250 мг ежедневно со 2-го по 5-й день приведены в табл. 2. Биодоступность азитромицина при приеме внутрь составляет 38%. Пища, прием антацидов, содержащих соли магния и алюминия, не влияют на показатель ПФК, однако изменяют показатель его максимальной концентрации (увеличение при приеме пищи, снижение при совместном назначении с антацидами) [44, 45].

Таблица 2. Фармакокинетические параметры азитромицина при пероральном курсовом применении [44]

Параметр	1-й день	5-й день
C _{max} , мкг/мл	0,41	0,24
T _{max} , ч	2,5	3,2
ПФК ₀₋₂₄ , мг×ч/л	2,6	2,1
C _{min} , мкг/мл	0,05	0,05
Экскреция с мочой, % дозы	4,5	6,5

Показатель связывания с белками плазмы азитромицина напрямую связан с его концентрацией в сыворотке: 51% при 0,02 мкг/мл до 7% при 2 мкг/мл. После приема внутрь азитромицин создает высокие тканевые концентрации, которые выше таковых в плазме крови (табл. 3). Объем распределения азитромицина составляет 31,1 л/кг [44].

Выводится азитромицин в значительной степени в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт. Примерно 6% от принятой дозы выводится в неизменном виде с мочой. Азитромицин подвергается печеночному метаболизму, однако он не выражен. Период полувыведения составляет в среднем 68 ч [44, 45].

Азитромицин для внутривенного введения. Азитромицин для внутривенного применения представляет собой комбинацию азитромицина дигидрата, лимонной кислоты и гидроксида натрия.

Таблица 3. Тканевые концентрации азитромицина при пероральном применении [44]

Ткань, жидкость	Время после приема дозы	$C_{\text{ткань/жидкость}}$	$C_{\text{плазма}}$	$C_{\text{ткань/жидкость}}, C_{\text{плазма}}$
Кожа	72-96	0,4	0,012	35
Легкие	72-96	4,0	0,012	>100
Мокрота*	2-4	1,0	0,64	2
Мокрота**	10-12	2,9	0,1	30
Миндалины***	9-18	4,5	0,03	>100
Миндалины***	180	0,9	0,006	>100
Шейка матки****	19	2,8	0,04	70

Примечание: * – через 2–4 ч после первой дозы; ** – через 10–12 ч после первой дозы; *** – две дозы по 250 мг через 12 ч; **** – через 19 ч после приема 500 мг.

У здоровых добровольцев после инфузии 500 мг азитромицина в течение 3 ч средний показатель C_{max} составил $1,14 \pm 0,14$ мкг/мл, а ПФК₂₄ $8,03 \pm 0,86$ мг×ч/л [46]. Аналогичные показатели были получены при использовании внутривенного азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией в течение 2–5 дней [47]. У 18 здоровых добровольцев, которые получали азитромицин в дозе от 1 до 4 г в виде инфузии (1 мг/мл в течение 2 ч) показатель общего плазменного клиренса и объема распределения составили 10,18 мл/мин/кг и 33,3 л/кг, соответственно. Сравнение фармакокинетических параметров после первой и пятой доз по 500 мг азитромицина выявило увеличение C_{max} на 8%, а ПФК₂₄ – на 61% [46].

Нежелательные лекарственные реакции

Макролиды по праву относятся к самым безопасным антибактериальным препаратам.

Одно из самых крупных исследований безопасности азитромицина было проведено S. Hopkins [48]. В исследовании приняло участие 6600 пациентов (42% женщин и 58% мужчин; 61% старше 16 лет). Нежелательные явления были зарегистрированы у 15,4% пациентов, у которых большую часть – 12,6% составили нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Менее 1,5% составили проявления со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи, печени. Азитромицин хорошо переносился как молодыми, так и пожилыми пациентами. По тяжести 64% всех явлений были легкой, 30% – среднетяжелой и 6% тяжелой степени. Ни один из пациентов не прекратил лечение азитромицином в связи с изменениями в лабораторных показателях, среди которых доминировали клинически незначимые отклонения в уровне лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, мочевины, калия и кальция [48].

По данным G. Treadway, общее количество нежелательных явлений при приеме азитромицина у детей не превышает 9%, при этом более половины из них (5,3%) представлены симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта [49].

При приеме азитромицина были зафиксированы случаи вагинита и нефрита, головная боль, головокружение, сонливость, повышенная утомляемость, парестезии, аллергические проявления в виде ангионевротического отека, кожной сыпи, крапивницы. Однако следует отметить, что их частота встречаемости не превышает 1% [44].

В настоящее время по безопасности применения у беременных азитромицин относится к категории В (по классификации FDA), т.е. к препаратам, при применении которых риск повреждения плода не ожидается и нет свидетельств токсического действия на плод при исследованиях у животных [50].

Лекарственные взаимодействия

В отличие от эритромицина и кларитромицина, азитромицин не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином и терфенадином. Ифавиренц и флуконазол оказывают незначительное влияние на фармакокинетику азитромицина, а нелфинавир значительно увеличивает C_{max} и ПФК азитромицина [44, 51].

Клиническое применение

Инфекции дыхательных путей

Обострение ХОБЛ. Основными возбудителями инфекционного обострения *хронической обструктивной болезни лёгких* (ХОБЛ) являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*, в отношении которых азитромицин является высокоактивным препаратом [52].

Целый ряд исследований подтвердил клиническую эффективность и безопасность азитромицина

при данном заболевании. В целом, трехдневный курс азитромицина сравним по клинической эффективности как с амоксициллином/клавуланатом, так и с кларитромицином, назначаемым в течение 10 дней. В рандомизированном двойном слепом исследовании азитромицин в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней сравнивался с кларитромицином в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В зависимости от возбудителя была зафиксирована следующая клиническая эффективность азитромицина и кларитромицина соответственно: *H. influenzae* – 85,7 и 87,5%, *M. catarrhalis* – 91,7 и 80%, *S. pneumoniae* – 90,6 и 77,8% [53]. В другом исследовании при сравнении азитромицина в вышеуказанном режиме с амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 раза в сутки клиническая эффективность составила 90 и 80% для азитромицина и амоксициллина/клавуланата соответственно [54]. Азитромицин также сравним по клинической и бактериологической эффективности с респираторными фторхинолонами, в частности моксифлоксацином: клиническая эффективность составила 88% для 5-дневного курса моксифлоксацина (500 мг 1 раз в сутки) и 86% для курса азитромицина (500 мг однократно в первый день, затем 250 мг 1 раз в сутки) той же продолжительности. Бактериологическая эффективность была сопоставима в обеих группах и находилась в пределах 95% [55]. Среди других антибиотиков, в отношении которых азитромицин продемонстрировал сравнимую или лучшую клиническую и бактериологическую эффективность, необходимо отметить амоксициллин [56].

Внебольничная пневмония. Уже в течение многих лет азитромицин с успехом используется для лечения пациентов с *внебольничной пневмонией* (ВП). Макролиды вообще и азитромицин в частности активны как в отношении «классических» возбудителей ВП (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), так и «атипичных» микроорганизмов (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) [1, 52].

Макролиды (азитромицин и кларитромицин) являются препаратами выбора при лечении ВП у пациентов в возрасте до 60 лет и у которых отсутствуют сопутствующие заболевания и/или факторы риска [57]. Это, безусловно, препараты выбора при ВП, вызванной «атипичными» возбудителями и при наличии у пациента аллергии к бета-лактамам антибиотикам. У госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВП добавление макролидов к терапии бета-лактамами в первые 24 ч после поступления в стационар достоверно улучшает прогноз, в частности это касается уменьшения сроков госпитализации [58]. Необходимость добавления в терапию

макролидов особенно подчеркивается большинством рекомендаций для пожилых пациентов при тяжелой ВП [59].

Учитывая низкую гепатотоксичность азитромицина, он был рекомендован в сочетании с бета-лактамами в качестве препарата выбора у пациентов с заболеваниями печени и/или страдающих хроническим алкоголизмом [60].

Внутривенная форма азитромицина (в России зарегистрирована только под торговым названием «Сумамед®») делает сегодня возможным применение ступенчатой терапии при внебольничной пневмонии, что наиболее актуально для госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, а также для пациентов из закрытых учреждений (дома престарелых и т.п.). Азитромицин для внутривенного применения является обязательным компонентом терапии аспирационной пневмонии в сочетании с бета-лактамами и клиндамицином [60].

Азитромицин в лечении ВП сравнивался в клинических исследованиях с разными антибактериальными препаратами. Результаты некоторых исследований приведены в табл. 4.

Нозокомиальная пневмония. Безусловно, азитромицин не является препаратом выбора для лечения нозокомиальной пневмонии, в силу отсутствия достаточной активности в отношении основных ее возбудителей, прежде всего представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Однако в последних рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) назначение азитромицина при госпитальной пневмонии рекомендовано в сочетании с бета-лактамами (пенициллинами, цефалоспоридами, карбапенемами) при подозрении на легионеллезную пневмонию [66].

Инфекции ЛОР-органов

Тонзиллофарингит. Высокая активность в отношении *Streptococcus pyogenes* – основного возбудителя бактериального тонзиллофарингита обуславливает возможность применения азитромицина при данном заболевании. Азитромицин (500 мг в первый день, затем по 250 мг во 2–5-й дни) сравнивался с феноксиметилпенициллином (по 250 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней). Клиническая эффективность была сопоставима в обеих группах и находилась на уровне 99%. Уровень бактериологической эрадикации составил 91% в группе азитромицина и 96% в группе феноксиметилпенициллина [67].

В настоящее время имеются результаты мета-анализа, в котором была сделана попытка сравнить несколько режимов терапии тонзиллофарингита.

Таблица 4. Сравнительные исследования эффективности азитромицина и других антибиотиков при ВП

Препарат	Дозы	Длительность	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %	Ссылка
Азитромицин	500 мг 1 раз в сутки	3 дня	97	100	[61]
Кларитромицин	250 мг 2 раза в сутки	10 дней	100	95	
Азитромицин	2 г	Однократно	92,6	91,8	[62]
Кларитромицин	1 г 1 раз в сутки	7 дней	94,7	90,5	
Азитромицин	2 г	Однократно	89,7	90,7	[63]
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в сутки	7 дней	93,7	92,3	
Азитромицин	*	7–10 дней	77	94	[64]
Цефуросим + эритромицин	**	7–10 дней	74	73	
Азитромицин + цефтриаксон	***	НД	91,5	100 [†]	[65]
Левифлоксацин	****	НД	89,3	44 [†]	

Примечание: * – 500 мг внутривенно в течение 2–5 дней, затем 500 мг внутрь до 7–10 дней; ** – 750 мг в/в каждые 8 ч 2–7 дней, затем 500 мг 2 раза в сутки до 7–10 дней плюс 500–1000 мг в/в до 21 дня; *** 500 мг внутривенно 1 раз в сутки плюс 1 г внутривенно 1 раз в сутки, затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки; **** 500 мг внутривенно 1 раз в сутки, затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки; [†] разница только для *S. pneumoniae*; НД – нет данных.

Было обнаружено, что азитромицин в курсовой дозе 60 мг/кг у детей и по 500 мг в сутки в течение 3 дней у взрослых пациентов более эффективен, чем другие схемы терапии азитромицином, как по клиническому, так и бактериологическим показателям [68].

Острый средний отит. Азитромицин прошел достаточное количество сравнительных исследований при *остром среднем отите* (ОСО), как у взрослых, так и у детей, включая метаанализ [69]. Трехдневный курс азитромицина (10 мг/кг в сутки) сравним по клинической эффективности с 10-дневным курсом амоксициллина/клавуланата (45 мг/кг в сутки) у детей [70]. При сравнении у детей азитромицина, назначаемого однократно в дозе 30 мг/кг с высокими дозами амоксициллина (90 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 10 дней) клиническая эффективность была сопоставима в обеих группах и составила 84%. Количество нежелательных явлений было больше в группе амоксициллина – 29%, чем среди пациентов, принимавших азитромицин – 20% (p=0,064) [71]. Однократный прием азитромицина при ОСО у детей надежно зарекомендовал себя по данным уже четырех завершенных исследований. При ОСО азитромицин также сравнивался с такими препаратами, как кларитромицин, цефаклор и рокситромицин. Результаты данных исследований достаточно полно отражены в вышеупомянутом метаанализе [69].

Синузит. Как и при ВП основными возбудителями синусита являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также *M. catarrhalis* [52]. Наряду с бета-лактамами макролиды вообще и азитромицин, в частности,

являются препаратами выбора для терапии синусита. Так, при сравнении амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и азитромицина были получены сопоставимые результаты. При сравнении с амоксициллином по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней в обеих группах была получена 100% клиническая и бактериологическая эффективность [72]. При сравнении с амоксициллином/клавуланатом по 500 мг 3 раза в сутки также в течение 10 дней клиническая эффективность в группе азитромицина составила 88%, а в группе амоксициллина/клавуланата – 84% [73].

Инфекции, передаваемые половым путем

Высокая активность азитромицина, прежде всего в отношении представителей рода *Chlamydia* spp., обуславливает возможность его применения в качестве препарата выбора при целом ряде заболеваний, которые относятся к группе ИППП.

Азитромицин сопоставим по клинической эффективности с доксициклином при лечении урогенитального хламидиоза, в частности хламидийного уретрита и цервицита. Назначение азитромицина в дозе 1 г однократно сопровождалось 96%-й клинической эффективностью, в сравнении с 98%-й эффективностью 7-дневного курса доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки [75]. При сравнении азитромицина (1 г однократно в неделю в течение 4 недель) и доксициклина (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель) при лечении хламидийного простатита клиническая эффективность была сопоставима в группах сравнения: для азитромици-

на – 56 (68%) из 82, для доксициклина – 33 (76,7%) из 43 больных; $p=0,82$) [76].

В настоящее время азитромицин для внутривенного введения является препаратом выбора для терапии острых воспалительных заболеваний органов малого таза, что было показано в сравнительном исследовании внутривенного азитромицина в виде монотерапии (по 500 мг в/в в течение 1–2 дней, затем по 250 мг внутрь до 7 дней) или в комбинации с метронидазолом (по 400 или 500 мг в/в, затем внутрь до 12–14 дней) в сравнении с двумя стандартными комбинациями: метронидазол + доксициклин + цефокситин + пробенецид и доксициклин + амоксициллин/клавуланат. Клиническая эффективность в группе монотерапии азитромицином составила 97,1% и была сопоставима с таковой при комбинации азитромицина с метронидазолом (98,1%) и с группами сравнения (94,6%) [77].

При применении азитромицина однократно в дозе 1 г была достигнута клиническая эффективность и при неосложненной гонорее [78].

Клиническое применение азитромицина при гонококковой инфекции достаточно прочно подкреплено данными исследований *in vitro*, которые показывают, что активность азитромицина в отношении гонококков высока. В России количество резистентных к азитромицину штаммов *N. gonorrhoeae* составляет не более 3% (МПК₅₀ 0,06 мг/л; МПК₉₀ 0,125 мг/л), в то время как, например, к ципрофлоксацину этот показатель уже в 2002 г. составил порядка 35% [79, 80].

Есть данные, свидетельствующие о возможности применения азитромицина для терапии раннего сифилиса. В одном недавно завершившемся пилотном исследовании азитромицин в дозе 2 г в сравнении с бензатинбензилпенициллином в дозе 2,4 млн. ЕД сопровождался клинической эффективностью в 97,7% случаев, в то время как в группе бензатинбензилпенициллина этот показатель составил 95%. Через 3 и 6 мес после завершения терапии показатели излечения были также сопоставимыми [81].

Азитромицин уже длительное время используется для лечения шанкроида (инфекция, вызываемая *Haemophilus ducreyi*) [82], негонококкового уретрита [83] и паховой гранулемы (донованоз, вызываемый *Calymmatobacterium granulomatis*) [84].

Разные заболевания

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей. Азитромицин официально одобрен для терапии неосложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Staphylococcus aureus* (кроме MRSA), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus*

agalactiae. Было проведено несколько клинических исследований, которые позволили рекомендовать данный препарат для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей [85, 86].

Профилактика и лечение инфекции, вызванной бактериями комплекса *Mycobacterium avium* (MAC). Доказано, что профилактика инфекции, вызванной MAC, улучшает прогноз у пациентов с ВИЧ-инфекцией [87]. По современным рекомендациям профилактическая терапия должна быть начата при уровне CD4 лимфоцитов менее 50 в 1 мкл. Препаратами выбора в данном случае являются азитромицин или кларитромицин. Кроме того, в одном из исследований было показано, что комбинация азитромицина с рифабутиним более эффективна, нежели применение одного азитромицина [88].

Профилактика инфекционного эндокардита. В настоящее время азитромицин является препаратом выбора для профилактики инфекционного эндокардита у пациентов после процедур в полости рта, дыхательных путях, пищевом тракте, в случае, если у пациента имеет место аллергия на бета-лактамы антибиотиков [89, 90].

Сальмонеллез. Есть данные нескольких клинических исследований, свидетельствующие об эффективности применения азитромицина при некоторых клинических формах сальмонеллеза. Азитромицин успешно прошел сравнительное исследование с цефтриаксоном при неосложненном брюшном тифе у детей [91]; с ципрофлоксацином при неосложненном брюшном тифе у взрослых, вызванном полирезистентными штаммами, а также в исследованиях на животных [92, 93].

Кампилобактериоз. Азитромицин активен в отношении *Campylobacter jejuni* – возбудителя кампилобактериоза, который часто вызывает «диарею путешественников» [94]. В настоящее время азитромицин рекомендован как препарат выбора для лечения данного заболевания, прежде всего в районах с высокой устойчивостью данного возбудителя к фторхинолонам, а также у беременных и детей [95].

Токсоплазмоз. Азитромицин в комбинации с пириметамином *in vitro* активен в отношении *Toxoplasma gondii*, и по результатам одного из исследований данная комбинация была рекомендована в качестве терапии второй линии при энцефалите, вызванном *T. gondii* [96]. По экспериментальным данным азитромицин в комбинации с сульфадиазином или пириметамином приводит к выживаемости 40% животных, а при его сочетании и с сульфадиазином, и с пириметамином данный показатель достигает 90% [97].

Малярия. Азитромицин эффективен при применении с целью профилактики малярии, что было

показано в одном из исследований [98]. Данные, полученные *in vitro*, также свидетельствуют об активности азитромицина в отношении *Plasmodium falciparum*, причем как в отношении чувствительных, так и резистентных к хлорохину штаммов [99]. В одном из недавно завершившихся исследований на животной модели было показано, что только азитромицин обладает активностью в отношении полирезистентных штаммов *Plasmodium yoelii nigeriensis* [100]. M.W. Dunne и соавт. провели исследование, в котором сравнили азитромицин и хлорохин, а также их комбинацию при лечении малярии, вызванной *P. falciparum*. Было обнаружено, что монотерапия любым из препаратов недостаточно эффективна, в то время как их комбинация сопровождается хорошими клиническими результатами [101].

Болезнь кошачьей царапины. Азитромицин достаточно давно используется для лечения болезни кошачьей царапины, которая вызывается *Bartonella henselae* [102]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании была показана эффективность азитромицина в сравнении с плацебо при лечении данного заболевания у детей [103].

Болезнь Лайма. *In vitro* азитромицин активен в отношении основного возбудителя болезни Лайма – *Borrelia burgdorferi*, что позволяет его применять для лечения данного заболевания. Азитромицин успешно прошел сравнительные клинические исследования, где в качестве препаратов сравнения применялись пенициллин, доксициклин, амоксициллин, однако окончательно роль азитромицина в терапии болезни Лайма пока не установлена [104, 105].

Язва желудка/двенадцатиперстной кишки. В отношении эффективности применения азитромицина в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* существуют противоречивые данные. Необходимо сразу отметить, что азитромицин не входит в официально одобренные схемы эрадикационной терапии, в частности в Маастрихтский консенсус как основополагающий в отношении данного заболевания документ [106]. Результаты исследований *in vitro* показывают, что азитромицин активен в отношении *H. pylori* [107]. По данным целого ряда клинических исследований, применение азитромицина в комбинации с различными препаратами (антисекреторными и антибактериальными) может быть клинически эффективным [108–110].

Применение в педиатрии

При описании клинических исследований применительно к отдельным нозологиям уже упоминались отдельные данные о результатах применения азитромицина у детей. Необходимо отметить, что в настоящее время азитромицин разрешен FDA для

применения у детей в возрасте от 6 мес. и старше по следующим показаниям: острый средний отит, острый бактериальный синусит, внебольничная пневмония, фарингит и тонзиллофарингит [112].

Отдельным показанием в отношении детей является применение азитромицина для лечения коклюша. J.M. Langley и соавт. показали, что азитромицин (10 мг/кг в первый день, затем 5 мг/кг во 2–5-й дни) сравним по эффективности с эритромицином (40 мг/кг в сутки в течение 10 дней). В данном исследовании приняли участие 477 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет. К концу исследования у всех пациентов была достигнута эрадикация возбудителя, однако комплаентность была выше в группе азитромицина: 90 и 55% соответственно [113].

Есть данные отдельных исследований по применению азитромицина у детей при шигеллезе [114], неосложненном брюшном тифе [115] и вульгарных угрях [116].

По фармакокинетике имеются отличия некоторых показателей в зависимости от возраста при приеме препарата внутрь. Это было обнаружено в рамках двух основных исследований фармакокинетики азитромицина у детей при назначении его в дозе 10 мг/кг в первый день и 5 мг/кг во 2–5-й дни. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста: от 6 мес до 5 лет и от 6 до 15 лет. На пятый день в первой группе C_{max} в сыворотке крови составила 0,224 мкг/мл, в сравнении с 0,383 мкг/мл в старшей группе. Показатель ПФК был также несколько ниже у детей младшего возраста: 1,8 мг·ч/л и 3,1 мг·ч/л [117, 118]. При внутривенном введении не зависит фармакокинетика от возраста пациента [119].

У детей азитромицин хорошо переносится и профиль его безопасности не имеет принципиальных отличий от взрослых. Из нежелательных лекарственных реакций доминируют симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, причем наиболее часто отмечаются диарея (1–6%), боли в животе (1–4%), тошнота (0,5–2%) и рвота (1–6%) [120].

Формы выпуска

Впервые в России азитромицин был зарегистрирован под торговой маркой «Сумамед®» (Плива, Хорватия). Основными формами выпуска являются таблетки и порошок для приготовления суспензии для внутривенного введения [121]. Ниже приведен полный перечень присутствующих на российском рынке лекарственных форм:

- порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 500 мг (в России зарегистрирована форма для внутривенного введения только для препарата «Сумамед®»);

- таблетки по 125 и 500 мг;
- капсулы по 250 мг;
- порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл.

Дозы и способы введения

Взрослые. Внутрь при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей: в первый день – 0,5 г, со 2-го по 5-й день – 0,25 г в сутки, или по 0,5 г в сутки в течение 3 дней. При урогенитальных инфекциях – 1 г однократно; при Лайм-боррелиозе – 1 г в первый день, со 2-го по 5-й день – по 500 мг (курсовая доза – 3 г). **Внутривенно** как при внебольничной пневмонии, так и при воспалительных заболеваниях органов малого таза 500 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 дней, затем с переходом на прием препарата внутрь до завершения курса лечения в течение 7–10 дней [44, 46].

Дети. Для детей старше 6 мес возможно использование одного из трех режимов [44]:

- в первый день 10 мг/кг, затем со 2-го по 5-й день 5 мг/кг;
- 10 мг/кг в день в течение 3 дней;
- 30 мг/кг однократно.

При урогенитальном хламидиозе у детей старше 8 лет или с массой тела более 45 кг рекомендован однократный прием 1 г внутрь [122]. Азитромицин для внутривенного применения пока не получил одобрения для использования у детей.

Заключение

Азитромицин продолжает оставаться уникальным препаратом при целом ряде инфекционных

заболеваний. Прежде всего, этот препарат является важнейшим компонентом терапии при респираторных и урогенитальных инфекциях.

Уникальные фармакокинетические параметры азитромицина позволили снизить длительность его применения сначала до нескольких дней, а затем и до однократного приема, в частности при обострении хронического бронхита, остром среднем отите, синусите, урогенитальном хламидиозе.

Проблема резистентности как грамположительных, так и грамотрицательных клинических штаммов основных возбудителей к азитромицину в России пока не является актуальной. Хороший профиль переносимости позволяет применять данный препарат у широкого контингента пациентов.

Сегодня стало возможным применение азитромицина и для ступенчатой терапии, прежде всего при внебольничной пневмонии и воспалительных заболеваниях органов малого таза, в связи с появлением формы для внутривенного применения.

Азитромицин является одним из немногих антибиотиков, который разрешен для применения у детей с раннего возраста, а также при беременности.

Отдельной темой для дальнейших исследований являются неантибиотические свойства азитромицина, которые, несомненно, со временем найдут свое полноценное клиническое применение.

Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что азитромицин не только не исчерпал свой практический потенциал, но и продолжает оставаться одним из важнейших препаратов современной антибактериальной терапии, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Литература

1. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
2. Available from: <http://www.imshealth.com>.
3. Blondeau J.M., DeCarolis E., Metzler K.L., Hansen G.T. The macrolides. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11:189-215.
4. Thibodeau K., Viera A. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. Am Fam Physician 2004; 69:1699-706.
5. Genuis S.J., Genuis S.K. Managing the sexually transmitted disease pandemic: a time for reevaluation. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1103-12.
6. Management of multiple drug-resistant infections. Edited by Gillespie S. Humana Press, 2004.
7. Data available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Azithromycin>.
8. Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin – spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical application. Pharmacother 1992; 12:161-73.
9. Mendes C.M., Sinto S.I., Oplustil C.P., et al. *In vitro* susceptibility of gram-positive cocci isolated from skin and respiratory tract to azithromycin and twelve other antimicrobial agents. Braz J Infect Dis 2001; 5:269-76.
10. Delmee M., Carpenter M., Glupczynski Y., et al. *In vitro* susceptibilities of 180 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* to ampicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefuroxime, cefotaxime, clarithromycin and azithromycin. Acta Clin Belg 1996; 51:237-43.
11. Gordillo M.E., Singh K.V., Murray B.E. *In vitro* activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1203-5.
12. Trautmann M., Riediger C., Moricke A., et al. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against *Helicobacter pylori*. Helicobacter 1999; 4:113-20.
13. Stout J.E., Sens K., Mietzner S. Comparative activity of quinolones, macrolides and ketolides against *Legionella*

- species using *in vitro* broth dilution and intracellular susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:302-7.
14. Renaudin H., Bebear C. Comparative *in vitro* activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:838-41.
 15. Welsh L., Gaydos C., Quinn T.C. *In vitro* activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and tetracycline against 13 strains of *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:212-4.
 16. Lefevre J.C., Escaffre M.C., Courdil M., Larens M.B. *In vitro* evaluation of activities of azithromycin, clarithromycin and sparfloxacin against *Chlamydia trachomatis*. *Pathol Biol* 1993; 41:313-5.
 17. Aydin D., Kucukbasmaci O., Gonullu N., Aktas Z. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin. *Chemotherapy* 2005; 51:89-92.
 18. Ohrt C., Willingmyre G.D., Lee P., et al. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2518-24.
 19. Cantin L., Chamberland S. *In vitro* evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1993-6.
 20. Mortensen J.E., Rodgers G.L. *In vitro* activity of gemifloxacin and other antimicrobial agents against isolates of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl 1):47-9.
 21. Hunfeld K.P., Kraiczky P., Wichelhaus T.A., et al. Colorimetric *in vitro* susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:11-7.
 22. Bermudez L.E., Yamazaki Y. Effects of macrolides and ketolides on mycobacterial infections. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3221-8.
 23. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-92.
 24. Carbone C., Poole M.D. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. A review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999; 11:107-18.
 25. Heilmann K., Beekmann S., Richter S., et al. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in 2003 – results of the Multinational GRASP Surveillance Program. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1130.
 26. Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kosowska K., et al. Results of multicenter study of antimicrobial resistance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children from day-care centres and orphanages in Asian Russia (SPARS-ASIA study). Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1146.
 27. Kosowska K., Kozlov R.S., Stratchounski L.S., Appelbaum P.C. Macrolide and quinolone resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* population from day-care centres and orphanages in Asian Russia. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1143.
 28. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:154-66.
 29. Richter S.S., Heilmann K.P., Beekmann S.E., et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41:599-608.
 30. Reinert R., Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and erythromycin: results from PROTEKT. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1088.
 31. Woo P.C., Lau S.K., Yuen K.-Y. Macrolides as immunomodulatory agents. *Curr Med Chem - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 2002; 1:131-41.
 32. Culic O., Erakovic V., Pamham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 209-29.
 33. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J. Chemother.* 2001; 13:3-8.
 34. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125:41S-51S.
 35. Uriate S.M., Molestina R.E., Miller R.D., et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by *Chlamydia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor- α . *J Infect Dis* 2002; 185:1631-6.
 36. Tsai W.C., Rodriguez M.L., Young K.S., et al. Azithromycin blocks neutrophil recruitment in *Pseudomonas* endobronchial infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1331-9.
 37. Bosnar M., Kelneric Z., Munic V., et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and cethromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2372-7.
 38. Bell S.C., Senini S.L., McCormack J.G., et al. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005; 2:85-98.
 39. Prescott W.A. Jr., Johnson C.E. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2005; 25:555-73.
 40. Shitrit D., Bendayan D., Gidon S., et al. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1440-3.
 41. Yates B., Murphy D.M., Forrest I.A., et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:772-5.
 42. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:10-21.

43. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A.K. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma* 2002; 39:181-5.
44. Data available from: www.pfizer.com/download/uspi_zithromax.pdf.
45. Lalak N.J., Morris D.L. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:370-4.
46. Data available from: www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_zithromaxIV.pdf.
47. Thakker K.M., Caridi F., Powell M., Chung M. Multiple dose pharmacokinetics of azithromycin following 1 hour intravenous infusion in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 37:24.
48. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin in adults and children. *Rev Contemp Pharmacother* 1994; 5:383-9.
49. Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl C):143-9.
50. Data available from www.fda.gov.
51. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23:106-31.
52. Niederman M.S., Sarosi G.A., Glassroth J., Editors. *Respiratory Infections*. Lippincott Williams & Wilkins; 2nd edition, 2001.
53. Swanson R.N., Lainez-Ventosilla A., De Salvo M.C., et al. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med* 2005; 4:31-9.
54. Biebuyck X.A. and Azithromycin study group. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbation of chronic bronchitis in adults. *J Int Med* 1996; 24:407-18.
55. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H., et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med*. 2000; 94:1029-37.
56. Mertens J., van Barneveld P., Asin H., et al. Double-blind randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1456-9.
57. Mandell L., Bartlett J., Dowell S., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
58. Gleason P., Meehan T., Fine J. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562-72.
59. Niederman M., Mandell L., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
60. Bosker G., Amin A., Emerman C.L., et al. Antibiotic Selection and Outcome-Effective Management of Community-Acquired Pneumonia: Year 2005 Update.
61. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of low respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:153-62.
62. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128:2230-7.
63. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E., et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4035-41.
64. Plouffe J., Schwartz D.B., Kolokathis A., et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1796-802.
65. Zervos M., Mandell L.A., Vrooman P.S., et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3:329-36.
66. Niederman M.S., Craven D.E. 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.
67. Hooton T.M. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991; 91:23S-26S.
68. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1748-55.
69. Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:677-89.
70. Dunne M.W., Latiolais T., Lewis B., et al. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:469-72.
71. Arguedas A., Empananza P., Schwartz R.H., et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:153-61.
72. Casiano R.R. Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Am J Med* 1991; 91(Suppl A): 83-90.

73. Clement P.A., de Gandt J.B. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults. *J Int Med Res* 1998; 26:66-75.
74. Murray J.J., Emparanza P., Lesinskas E., et al. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:194-200.
75. Martin D.H., Mroczkowski T.F., Dalu Z.A., et al. A controlled trial of single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med* 1992; 327:921-5.
76. Skerk V., Krhen I., Lisic M., et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:188-91.
77. Bevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003; 31:45-54.
78. Habib A.R., Fernando R. Efficacy of azithromycin 1 g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2004; 15:240-2.
79. Исследование АРГОН, НИИАХ СГМА, 2002-2004. Предварительные данные.
80. Stratchounski L.S., Sekhin S.V., Voznesensky D.L., et al. Dramatic rise of resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* in Central Russia. Proceedings of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 Oct 30 – Nov 2; Washington, DC, USA; p. 125, abst. C2-1887.
81. Riedner G., Rusizoka M., Todd J., et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 22:353:1236-44.
82. Schmid G.P. Treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1):S14-20.
83. Tan H.H., Chan R.K. An open label comparative study of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males and *Chlamydia trachomatis* cervicitis in female sex workers in an STD clinic in Singapore. *Singapore Med J* 1999; 40:519-23.
84. O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect* 2002; 78:452-7.
85. Parsad D., Pandhi R., Dogra S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infections. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:389-97.
86. Daniel R. Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infections of skin and associated soft tissues. European Azithromycin Study Group. *J Int Med Res* 1991; 19:433-45.
87. Pierce M., Crampton S., Henry D., et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:384-91.
88. Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons. *MMWR* 2002; 51:1-60.
89. Rouse M.S., Steckelberg J.M., Brandt C.M., et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for the prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1673-6.
90. European Society of Cardiology: Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Eur Heart J* 2004; 25:267-76.
91. Frenck R.W., Mansour A., Nakhla I., et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38:951-7.
92. Girgis N.I., Butler T., Frenck R.W., 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.
93. Butler T., Girard A.E. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:313-9.
94. Sanchez R., Fernandez-Baca V., Diaz M.D., et al. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1879-82.
95. Yates J. Traveler's diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71:2095-100.
96. Hardy W.D., Bozzette S., Safrin S., et al. Results from recent therapeutic trials for opportunistic infections from United States. *AIDS* 1994; 8:S15.
97. Tabbara K.F., Hammouda E., Tawfik A., et al. Azithromycin prophylaxis and treatment of murine toxoplasmosis. *Saudi Med J* 2005; 26:393-7.
98. Andersen S.L., Ager A., McGreevy P., et al. Activity of azithromycin as a blood schizonticide against rodent and human plasmodia *in vivo*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:159-61.
99. Gingras B.A., Jensen J.B. Activity of azithromycin and erythromycin against chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum in vitro*. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47:378-82.
100. Tripathi R., Dhawan S., Dutta G.P. Blood schizontocidal activity of azithromycin and its combination with alpha/beta arteether against multi-drug resistant *Plasmodium yoelii nigeriensis*, a novel MDR parasite model for antimalarial screening. *Parasitology* 2005; 131:295-301.
101. Dunne M.W., Singh N., Shukla M., et al. A multicenter study of azithromycin, alone and in combination with chloroquine, for the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *J Infect Dis* 2005; 191:1582-8.
102. Windsor J.J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed Sci* 2001; 58:101-10.
103. Bass J.W., Freitas B.C., Freitas A.D., et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation

- of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:447-52.
104. Hunfeld K.P., Kraiczky P., Wichelhaus T.A., et al. Colorimetric *in vitro* susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:11-7.
105. Cameron D., Gaito A., Harris N., et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2(Suppl 1):S1-13.
106. Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
107. Hulten K., Cars O., Hjelm E., Engstrand L. *In vitro* activity of azithromycin against intracellular *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:483-9.
108. Anagnostopoulos G.K., Kostopoulos P., Margantinis G., et al. Omeprazole plus azithromycin and either amoxicillin or tinidazole for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:325-8.
109. Tindberg Y., Casswall T.H., Blennow M., et al. *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents by a once daily 6-day treatment with or without a proton pump inhibitor in a double-blind randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:295-302.
110. Iacopini F., Crispino P., Paoluzi O.A., et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, levofloxacin and azithromycin compared to a standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2005; 37:571-6.
111. Sullivan B., Coyle W., Nemecek R., Duntzman T. Comparison of azithromycin and clarithromycin in triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2536-9.
112. Buck M.L. Pediatric therapy update: azithromycin. *Pediatric Pharmacotherapy* 2005; 11(4).
113. Langley J.M., Halperin S.A., Boucher F.D., et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004; 114:96-101.
114. Miron D., Torem M., Merom R., et al. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:367-8.
115. Frenck R.W., Mansour A., Nakhla I., et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38:951-7.
116. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43:766-7.
117. Nahata M.C., Koranyi K.I., Gadgil S.D., et al. Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:314-6.
118. Nahata M.C., Koranyi K.I., Luke D.R., et al. Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1875-7.
119. Jacobs R.F., Maples H.D., Aranda J.V., et al. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:34-9.
120. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:135-9.
121. Регистр лекарственных средств России. Available from: www.rlsnet.ru.
122. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons. Efacts [online]. 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc.

УДК 615.28.015.8+579.862.1.044

Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II

Р.С. Козлов¹, О.В. Сивая¹, К.В. Шпынев¹, О.И. Кречикова¹, И.В. Гудков¹, Е.Д. Агапова²,
С.М. Розанова³, Н.М. Фурлетова⁴, Л.В. Гудкова⁵, Е.Н. Гугуцидзе⁶, Р.Р. Егорова⁷,
В.Н. Ильина⁸, Л.К. Катосова⁹, Ф.К. Манеров¹⁰, Н.Е. Марусина¹¹, И.Г. Мултых¹²,
Г.И. Нехаева¹³, Н.М. Нуртдинова¹⁴, Е.А. Ортенберг¹⁵, Ш.Х. Палютин¹⁶,
И.В. Смирнов¹⁷, Е.В. Щетинин¹⁸, С.М. Штурмина¹⁹, Г.Я. Ценева²⁰, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

² Областная детская клиническая больница, Иркутск

³ Городской центр лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, Екатеринбург

⁴ Городская клиническая больница № 23 им. «МедСанТруд», Москва

⁵ Областная клиническая больница, Томск

⁶ Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, Москва

⁷ Республиканская больница № 1, Якутск

⁸ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

¹⁰ Детская клиническая больница № 4, Новокузнецк

¹¹ Детская республиканская клиническая больница, Казань

¹² Краевой диагностический центр, Краснодар

¹³ Городская клиническая больница № 10 «Электроника», Воронеж

¹⁴ Детская республиканская клиническая больница, Уфа

¹⁵ Кафедра клинической фармакологии, Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

¹⁶ Клиническая инфекционная больница № 1, Ярославль

¹⁷ Кафедра микробиологии Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Рязань

¹⁸ Кафедра клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь

¹⁹ Городской центр санитарно-эпидемиологического надзора, Ковров

²⁰ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, Санкт-Петербург

Изучены уровень, структура и фенотипы резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России, и прослежена их динамика в период 1999–2005 гг.

В исследование включено 1704 штамма *S. pneumoniae*, выделенных в 23 городах Центрального, Северо-Западного, Южного,

Приволжского, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов России. Чувствительность к 17 антимикробным препаратам определялась методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов/Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (CLSI/NCCLS).

Исследование показало, что бета-лактамы сохраняют высокую активность в отношении пневмококков: в 1999–2003 гг. резистентными к пенициллину, амоксицилли-

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
roman@antibiotic.ru

ну, амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону (цефотаксиму) были 9,7, 0,1, 0 и 1,8% штаммов, в 2004–2005 гг. – соответственно 8,1, 0,3, 0,3 и 2% штаммов. Для макролидов эти показатели колебались от 2,0 до 8,2% в 1999–2003 гг. и от 4,3 до 6,6% в 2004–2005 гг. Уровень резистентности к клиндамицину в указанные периоды составил соответственно 2,9 и 3,6%. Чувствительность к хлорамфениколу варьировала в пределах 92,3–94,1%. В течение 1999–2005 гг. сохранялся высокий уровень резистентности к тетрациклину (27,3–29,6%). Резистентность к ко-тримоксазолу повысилась с 31,7 в 1999–2003 гг. до 40,8% в 2004–2005 гг. ($p < 0,0001$). Ванкомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин сохраняют высокую активность в

отношении пневмококков. Уровень полирезистентности составил 11,8% устойчивых штаммов в 1999–2003 гг. и 9,6% – в 2004–2005 гг. Таким образом, бета-лактамы (пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон/цефотаксим), макролиды, линкозамиды, левофлоксацин, моксифлоксацин, хлорамфеникол и ванкомицин являются наиболее активными препаратами в отношении *S. pneumoniae*. Высокая резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования данных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

Ключевые слова. *Streptococcus pneumoniae*, резистентность к антимикробным препаратам.

Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: Results of Multicentre Prospective Studies PEHASus-I and PEHASus-II

R.S. Kozlov¹, O.V. Sivaya², K.V. Shpynev¹, O.I. Kretchikova¹, I.V. Gudkov¹, E.D. Agapova², S.M. Rozanova³, N.M. Furletova⁴, L.V. Gudkova⁵, E.N. Gugutsidze⁶, R.R. Egorova⁷, V.N. Ilyina⁸, L.K. Katosova⁹, F.K. Manerov¹⁰, N.E. Marusina¹¹, I.G. Mulykh¹², G.I. Nekhaeva¹³, N.M. Nurtdinova¹⁴, E.A. Ortenberg¹⁵, Sh.H. Palyutin¹⁶, I.V. Smirnov¹⁷, E.V. Schetinina¹⁸, S.M. Shturmina¹⁹, G.Ya. Tseneva²⁰, L.S. Stratchounski¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

² Regional Children Clinical Hospital, Irkutsk

³ Diagnostic Centre of Laboratory Diagnosis of Infections, HIV & Health Safety of Mothers and Children, Ekaterinburg

⁴ City Clinical Hospital No. 23, Moscow

⁵ Regional Clinical Hospital, Tomsk

⁶ Central Clinical Hospital of Management Department of president of Russian Federation, Moscow

⁷ Republic Hospital No. 1, Yakutsk

⁸ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

⁹ Scientific Centre of Children Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

¹⁰ Children Clinical Hospital No. 4, Novokuznetsk

¹¹ Children Medical Centre, Kazan

¹² Krasnodar Regional Diagnostic Centre, Krasnodar

¹³ City Clinical Hospital No. 10, Voronezh

¹⁴ Children Republic Clinical Hospital, Ufa

¹⁵ Department of Clinical Pharmacology, Tyumen State Medical Academy, Tyumen

¹⁶ Clinical Infectious Hospital No. 1, Yaroslavl

¹⁷ Department of Microbiology State Medical University named under I.P. Pavlov, Ryazan

¹⁸ Department of Clinical Pharmacology Stavropol State Medical Academy, Stavropol

¹⁹ City Center for Sanitary and Epidemiological Control, Kovrov

²⁰ Institute of Epidemiology and Microbiology named under L. Pasteur, Saint Petersburg

Objective: To assess the level, structure and phenotypes of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in different regions of Russia and to evaluate their dynamics in period from 1999 to 2005.

Materials and methods: A total of 1704 *S. pneumoniae* from 23 cities of Central, North-Western, Southern, Privolzhsk, Ural, Siberian and Far-Eastern regions of Russia were included into the study from 1999 to 2005. Susceptibility to 17 antimicrobials was determined by

microdilution in accordance with Clinical and Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI/NCCLS).

Results: β -Lactams retained high activity against *S. pneumoniae*: resistance to penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid and ceftriaxone/cefotaxime was 9.7%, 0.1%, 0%, 1.8% in 1999–2003 and 8.1%, 0.3%, 0.3%, and 2% in 2004–2005, respectively. Resistance to macrolides varied from 2.0% to 8.2% in 1999–2003

and from 4.3% to 6.6% in 2004–2005. Proportion of clindamycin-resistant isolates in above mentioned periods was 2.9% and 3.6%. Susceptibility to chloramphenicol varied from 92.3% to 94.1%. Resistance to tetracycline was high during 1999–2005 (27.3–29.6%). Resistance to co-trimoxazole increased from 31.7% in 1999–2003 to 40.8% in 2004–2005 ($p < 0.0001$). Vancomycin, levofloxacin, moxifloxacin retained high activity against *S. pneumoniae*. Proportion of multiresistant *S. pneumoniae* was 11.8% in 1999–2003 and 9.6% in 2004–2005.

Введение

Streptococcus pneumoniae является одним из основных возбудителей внебольничной пневмонии, обострений хронического бронхита, острого среднего отита и острого синусита. В России, по данным официальной статистики ежегодно регистрируется около 400 000 случаев пневмонии, хотя их предполагаемое число превышает 1 500 000; при этом пневмококк является основным среди бактериальных возбудителей [1]. В этиологии около трети случаев острого среднего отита главная роль отводится также пневмококку [2]. Помимо вышеперечисленных заболеваний *S. pneumoniae* может вызывать менингит, бактериемию, первичный перитонит. Пневмококковые менингиты занимают ведущее место в структуре бактериальных менингитов неменингококковой этиологии [3].

Отмечаемое во многих странах нарастание антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* оказывает влияние на выбор препаратов для эмпирической терапии. Для оптимизации эмпирической терапии пневмококковых инфекций требуются достоверные региональные и локальные данные о резистентности возбудителя к антимикробным препаратам, которые могут быть получены путем мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах России.

Исследование чувствительности пневмококков, относящихся к «привередливым» микроорганизмам, является трудоемким и дорогостоящим процессом, требующим специальных питательных сред и реагентов. В связи с этим рациональным подходом является проведение проспективных многоцентровых микробиологических исследований с централизованным определением чувствительности выделенных микроорганизмов в референтной лаборатории. Для обеспечения возможности сопоставления получаемых данных с результатами международных исследований, критически важным является использование общепринятых рекомендаций и критериев интерпретации результатов, в частности метода микроразведений в бульоне и

Conclusions. β -Lactams (penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid and ceftriaxone/cefotaxime), macrolides, lincosamides, levofloxacin, moxifloxacin, chloramphenicol and vancomycin were the most active against *S. pneumoniae*. High resistance to co-trimoxazole and tetracycline dictates the necessity to limit the use of these antimicrobials for the treatment of pneumococcal infections.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance.

критериев Института клинических и лабораторных стандартов/Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (*Clinical and Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards – CLSI/NCCLS*).

Целью данного исследования явилось изучение уровня, структуры и фенотипов резистентности к антимикробным препаратам *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах России, а также оценка их в динамике в период с 1999 по 2005 гг.

Материал и методы исследования

ПеГАС-I (фаза «А» [1999–2000 гг.], фаза «Б» [2001–2003 гг.]) и ПеГАС-II (2004–2005 гг.) являются проспективными многоцентровыми микробиологическими исследованиями. В ПеГАС-I принимали участие 27 центров из различных городов (рис. 1, а) Центрального (Москва – 6 центров, Ковров, Рязань, Смоленск, Ярославль), Северо-западного (Санкт-Петербург – 3 центра), Южного (Краснодар, Ставрополь), Приволжского (Казань, Нижний Новгород – 2 центра, Уфа), Уральского (Екатеринбург, Тюмень, Челябинск), Сибирского (Иркутск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск) и Дальневосточного (Якутск) федеральных округов России. В 2004–2005 гг. в исследовании участвовали 20 центров (рис. 1, б) Центрального (Москва – 4 центра, Воронеж, Смоленск, Ярославль), Северо-западного (Вологда), Южного (Краснодар), Приволжского (Казань, Пенза), Уральского (Екатеринбург – 2 центра), Сибирского (Иркутск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск – 2 центра) и Дальневосточного (Хабаровск, Якутск) федеральных округов России.

В каждом из центров проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов пневмококков, выделенных от пациентов с инфекциями различной локализации.

Центры-участники были обеспечены Колумбийским агаром (bioMerieux, Франция), дисками с оптохином (bioMerieux, Франция) для предварительной идентификации микроорганизмов и транспортной

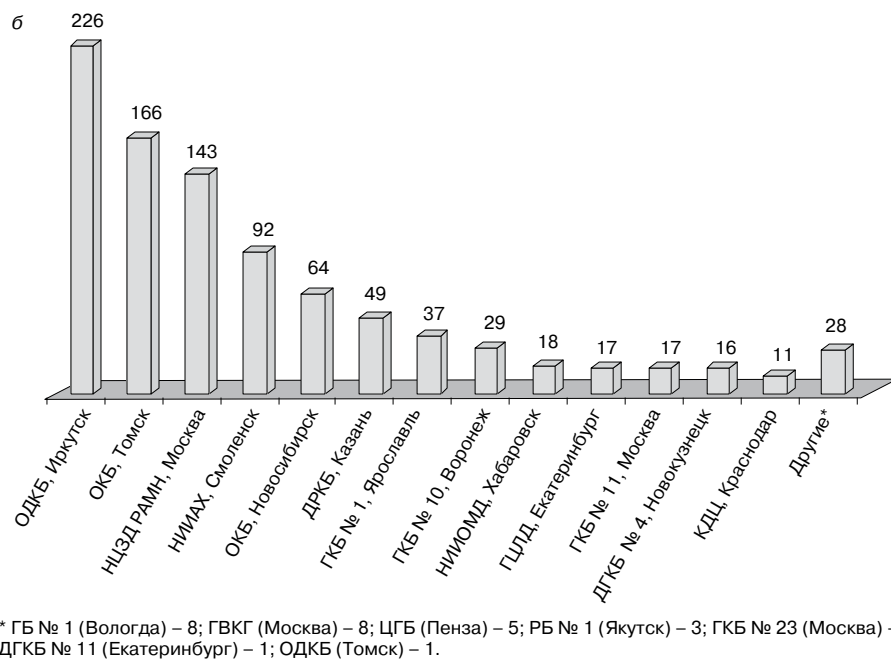
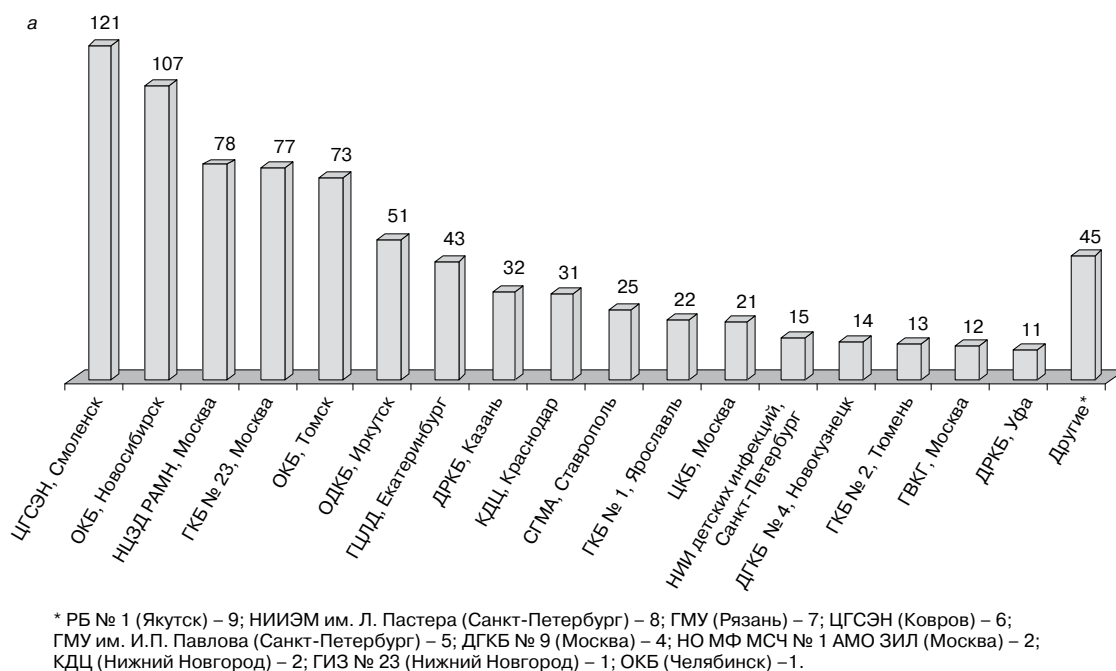


Рис. 1. Распределение штаммов *S. pneumoniae*, полученных из различных центров. а – ПеГАС-I (фазы «А» и «Б»); б – ПеГАС-II.

средой (модифицированная среда Дорсэ, НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск) для пересылки штаммов в центральную микробиологическую лабораторию.

В центральной лаборатории (НИИ антимикробной химиотерапии СГМА) для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали Колумбийский агар (bioMérieux, Франция) с добавлением 5%

дефибринированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO_2 (3–7%) при температуре 35 °С в течение 24 ч. Реидентификация пневмококков осуществлялась на основе морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α -гемолиза, чувствительности к оптохину, лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам (МПК, мг/л) и допустимые диапазоны МПК (мг/л) для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 [4]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2	0,25–1
Амоксициллин	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Амоксициллин/клавуланат	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Цефтриаксон/цефотаксим (для менингита)	≤ 0,5	1	≥ 2	0,03–0,12
Цефтриаксон/цефотаксим (другие)	≤ 1	2	≥ 4	0,03–0,12
Эритромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Азитромицин	≤ 0,5	1	≥ 2	0,06–0,25
Кларитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Мидекамицина ацетат*(миокамицин)	≤ 1	2–4	> 4	–
Спирамицин*	≤ 1	–	> 4	0,03–64
Клиндамицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Тетрациклин	≤ 2	4	≥ 8	0,12–0,5
Левифлоксацин	≤ 2	4	≥ 8	0,5–2
Моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4	0,06–0,25
Хлорамфеникол	≤ 4	–	≥ 8	2–8
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	1–2	≥ 4	0,12–1
Ванкомицин	≤ 1	–	–	0,12–0,5

Примечание. * – критерии Французского общества микробиологов [5].

(Sigma, США) и/или положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора «Slidex Pneumo-Kit» (bioMerieux, Франция).

После реидентификации штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 10% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С.

В соответствии с рекомендациями CLSI/NCCLS исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) проводили методом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера – Хинтон (Becton Dickinson, США) с добавлением лизированной лошадиной крови в итоговой концентрации 5%. Определялась чувствительность микроорганизмов к 17 антимикробным препаратам: бензилпенициллину (Sigma, Германия), амоксициллину (Sigma, Германия), амоксициллину/клавуланату (GlaxoSmithKline, Великобритания), цефтриаксону (или цефотаксиму) (Aventis Pharma, Франция), эритромицину (Sigma, Германия), азитромицину (Pliva, Хорватия), кларитромицину (KRKA, Словения), мидекамицину ацетату (KRKA, Словения), спирамицину (Rhône-Poulenc Rorer, Франция), клиндамицину (Sigma, Германия),

левофлоксацину (Aventis Pharma, Франция), моксифлоксацину (Bayer, Германия), тетрациклину (Sigma, Германия), хлорамфениколу (Fluka, Германия), ко-тримоксазолу (Sigma, Германия), ванкомицину (Eli Lilly, США). При тестировании использовали двойные серийные разведения субстанций антибиотиков в микротитровальных планшетах (Медполимер, Санкт-Петербург). Из чистой суточной культуры готовили бактериальную суспензию, соответствующую по мутности 0,5 по МакФарланду. Суспензию вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальных пипеток (Dynatech, Германия). После этого планшеты инкубировали при температуре 35 °С в течение 20–24 ч в обычных атмосферных условиях.

Интерпретацию результатов и контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводили при каждом определении чувствительности в соответствии со стандартами CLSI/NCCLS 2004 г. Критерии интерпретации результатов и допустимые значения МПК для контрольного штамма представлены в табл. 1. При интерпретации результатов определения чувствительности к цефтриаксону (цефотаксиму) пневмококков, выделенных из спинномозговой жидкости,

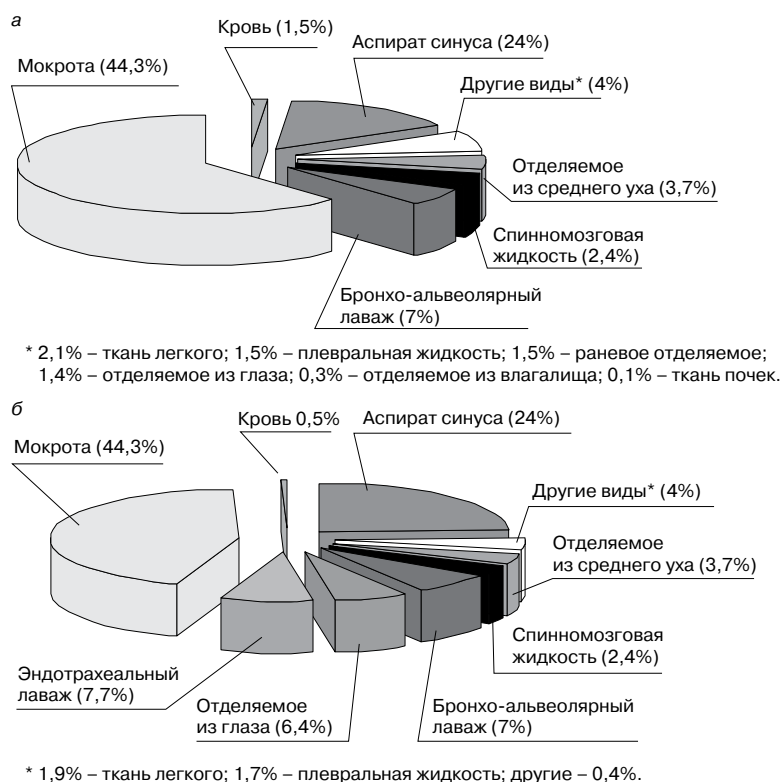


Рис. 2. Клинический материал, из которого были выделены штаммы *S. pneumoniae*. а – ПеГАС-I (фаза «А» и «В»); б – ПеГАС-II.

применяли критерии, которые используются при обследовании больных менингитом.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft® Office Excel 2003, SAS версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИХ, Смоленск).

Категория «нечувствительные» объединяла штаммы, обладавшие умеренным и высоким уровнем резистентности. К полирезистентным относили штаммы, устойчивые к 3 и более классам антибактериальных препаратов.

Для сравнения уровней резистентности в периоды 1999–2003 гг. и 2004–2005 гг., а также данными, полученными по отдельным федеральным округам, использовались критерий χ^2 и точный двусторонний критерий Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование включено 1704 штамма *S. pneumoniae*, полученных в период с 1999 по 2005 гг.: 791 штамм – в 1999–2003 гг. (ПеГАС-I, фаза «А» – 210, ПеГАС-I, фаза «Б» – 581) и 913 штаммов – в 2004–2005 гг.

Структура клинического материала, из которого были выделены исследованные штаммы *S. pneumoniae* в рамках исследований ПеГАС-I (фазы «А» и «Б») и ПеГАС-II, представлена на рис. 2. Большинство пневмококков в исследованиях ПеГАС-I и ПеГАС-II были выделены из «респираторных» образцов (мокрота, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном и эндотрахеальном лаваже, аспират синуса, отделяемое среднего уха): 87,4 и 86,7% соответственно. Из стерильных в норме локусов (спинномозговая жидкость, кровь) в исследованиях ПеГАС-I и ПеГАС-II было выделено соответственно 5,7 и 2,9% изолятов.

Обобщенные результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* представлены в табл. 2. Резистентность к антибактериальным препаратам в различных федеральных округах представлена в табл. 3–5.

Бета-лактамы. Распределение пневмококков по значениям МПК пенициллинов и цефтриаксона (цефотаксима) представлено на рис. 3–6.

В рамках исследованного периода (1999–2005 гг.) уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину сохранялся относительно стабильным 8,1–9,7%). МПК₉₀ в отношении указанных штаммов не превышала 0,06 мг/л и находилась в диапазоне для чувствительных штаммов.

Уровень резистентности к аминопенициллинам (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат) сохранялся стабильно низким и не превышал 0,3%. В 2004–2005 гг. в Центральном федеральном округе выделено 3 штамма с высоким уровнем резистентности, при этом в других регионах нечувствительные к аминопенициллинам пневмококки отсутствовали.

За указанный период активность цефтриаксона (цефотаксима) в отношении всех исследованных штаммов сохранялась на высоком уровне (количество чувствительных штаммов составило 98,2% в 1999–2003 гг. и 98,0% в 2004–2005 гг.). МПК₉₀ этих антибиотиков в 1999–2003 гг. составляла 0,03 мг/л, в 2004–2005 гг. – 0,06 мг/л. Обращает на себя внимание появление штаммов пневмококка с высоким уровнем резистентности к цефтриаксону (цефотаксиму). Если в 1999–2003 гг. нечувствительные к цефтриаксону (цефотаксиму) пневмококки были представлены штаммами с невысоким уровнем

Таблица 2. Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* в 1999–2005 гг.

Антибиотик	1999–2003 гг. (n=791)				2004–2005 гг. (n=913)							
	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пенициллин	90,3	7,8	1,9	0,06	0,06	0,008–8	91,9	6,9	1,2	0,015	0,06	0,008–16
Амоксициллин	99,9	0	0,1	0,03	0,25	0,03–16	99,7	0	0,3	0,03	0,06	0,03–8
Амоксициллин/клавуланат	100 (n=581)	0	0	0,03	0,06	0,03–2	99,7	0	0,3	0,03	0,06	0,03–8
Цефтриаксон (цефогаксим)	98,2	1,4	0,4	0,008	0,03	0,008–2	98	0,9	1,1	0,015	0,06	0,008–32
Эритромицин	91,8	0,1	8,1	0,03	0,06	0,015–256	93,4	0,2	6,4	0,015	0,06	0,015–256
Азитромицин	91,9	0,5	7,6	0,06	0,125	0,03–256	93,6	0,2	6,2	0,03	0,25	0,03–256
Кларитромицин	92,0	0,5	7,5	0,03	0,06	0,008–256	93,6	0,3	6,1	0,015	0,06	0,008–256
Мидекамицина ацетат	96,2	0,5	3,3	0,5	0,5	0,03–256	95,7	0,4	3,9	0,25	0,5	0,06–256
Спирамицин	98 (n=102)	1	1	0,125	0,5	0,03–64	95,5	0,9	3,6	0,125	0,25	0,06–256
Клиндамицин	97,1	0,1	2,8	0,03	0,06	0,008–128	96,4	0	3,6	0,03	0,06	0,015–256
Левофлоксацин	100	0	0	0,5	1	0,25–2	99,9	0	0,1	0,5	1	0,125–8
Моксифлоксацин	99,7 (n=581)	0,3	0	0,125	0,125	0,015–2	99,9	0,1	0	0,125	0,125	0,03–2
Тетрациклин	72,7	2,4	24,9	0,25	16	0,125–256	70,4	4,8	24,8	0,25	16	0,125–128
Ко-тримоксазол	68,3	26,3	5,4	0,25	2	0,06–16	59,2	29,1	11,8	0,5	4	0,06–16
Хлорамфеникол	92,3	-	7,7	2	4	0,125–32	94,1	-	5,9	2	2	0,06–32
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,5	0,03–1	100	0	0	0,25	0,5	0,06–0,5

Примечание. Ч – чувствительные штаммы; У/Р – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы; МПК₅₀ – МПК в отношении 50% исследованных штаммов; МПК₉₀ – МПК в отношении 90% исследованных штаммов.

резистентности (МПК 1–2 мг/л), то в 2004–2005 гг. отмечено появление штаммов с МПК 4 и 32 мг/л. Однако различия в уровне нечувствительности были статистически не достоверны (p=0,9).

При оценке тенденций изменения чувствительности пневмококков внутри отдельных федеральных округов выявлено, что в Сибирском федеральном округе резистентность к пенициллину достоверно снизилась, составляя 11,5% в 1999–2003 гг. и 6,8% в 2004–2005 гг. (p=0,028). В 2004–2005 гг. по сравнению с 1999–2003 гг. в Центральном федеральном округе произошло статистически достоверное повышение резистентности к цефтриаксону: данные показатели составили 0,3 и 4,8% соответственно (p=0,0001).

Макролиды. Распределение пневмококков по значениям МПК макролидов представлено на рис. 7–11. В настоящее время все макролиды сохраняют высокую активность в отношении *S. pneumoniae*. В 1999–2003 гг. нечувствительными к эритромицину были 8,2% штаммов, к азитромицину – 8,1% и к кларитромицину – 8%. Отмечена некоторая тенденция к снижению этих показателей в 2004–2005 гг. когда соответствующие величины составили 6,6, 6,4 и 6,4%, однако различия между двумя периодами были статистически недостоверными (p=0,227; p=0,195; p=0,195). Следует отметить, что значения МПК₉₀ эритромицина и кларитромицина в течение всего исследуемого периода оставались стабильными (0,06 мг/л), в то время как МПК₉₀ азитромицина повысилась с 0,125 мг/л в 1999–2003 гг. до 0,25 мг/л в 2004–2005 гг.

Активность 16-членных макролидов – мидекамицина ацетата и спирамицина в отношении протестированных пневмококков сохранялась на высоком уровне. Отмечено статистически незначимое снижение чувствительности

Таблица 3. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в Южном, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах России

Антибиотик	Южный федеральный округ		Приволжский федеральный округ		Дальневосточный федеральный округ							
	1999–2003 (n=52)	2004–2005 (n=11)	1999–2003 (n=45)	2004–2005 (n=54)	1999–2003 (n=9)	2004–2005 (n=21)						
	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)						
Пенициллин	5 (9,6)	1 (1,9)	2 (18,2)	0 (0)	6 (13,3)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (4,7)	0 (0)
Амоксициллин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/клавуланат	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефтриаксон (цефотаксим)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эритромицин	0 (0)	5 (9,6)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Азитромицин	1 (1,9)	4 (7,7)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Кларитромицин	1 (1,9)	4 (7,7)	0 (0)	1 (9,1)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Мидекамицина ацетат	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Спирамицин	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	-	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Клиндамицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Тетрациклин	1 (1,9)	11 (21,2)	0 (0)	4 (36,4)	0 (0)	13 (28,9)	4 (7,4)	16 (29,6)	0 (0)	4 (44,4)	2 (9,5)	6 (28,6)
Левовфлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Моксифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2/25 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамфеникол	0 (0)	6 (11,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6,7)	0 (0)	6 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Ко-тримоксазол	19 (36,5)	6 (11,5)	4 (36,4)	0 (0)	17 (37,8)	5 (11,1)	23 (42,6)	6 (11,1)	5 (55,6)	0 (0)	6 (28,6)	7 (33,3)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

к мидекамицина ацетату – с 96,2% чувствительных штаммов в 1999–2003 гг. до 95,7% в 2004–2005 гг. (p=0,617) и к спирамицину – с 98% в 1999–2003 гг. до 95,5% в 2004–2005 гг. (p=0,305). Нечувствительные к макролидам штаммы были наиболее распространены (более 10%) в Центральном федеральном округе.

Линкозамиды. Клиндамицин с 1999 по 2005 гг. сохранял высокую активность в отношении всех исследованных штаммов пневмококков (см. табл. 2, рис.12). Чувствительные штаммы составили 97,1% в 1999–2003 гг. и 96,4% – в 2004–2005 гг. Показатели МПК₅₀ и МПК₉₀ в период с 1999 по 2005 гг. не претерпели существенных изменений, составив соответственно 0,03 и 0,06 мг/л.

Фторхинолоны. Все исследованные пневмококки в 1999–2003 гг. были чувствительны к левофлоксацину, независимо от резистентности к другим классам препаратов (см. табл. 2, рис. 13). Для левофлоксацина МПК₅₀ составляли 0,5 мг/л и МПК₉₀ – 1 мг/л. В 2004–2005 гг. в Уральском федеральном округе был выделен один штамм *S. pneumoniae* с МПК левофлоксацина 8 мг/л. В 1999–2003 гг. в Приволжском федеральном округе получено 2 (0,3%) штамма с умеренной резистентностью к моксифлоксацину. МПК₅₀ и МПК₉₀ моксифлоксацина составляли 0,125 мг/л. В 2004–2005 гг. в Уральском федеральном округе получен 1 (0,1%) штамм с умеренной резистентностью к моксифлоксацину; МПК₅₀ и МПК₉₀ не претерпели изменений в сравнении с предыдущими периодами (рис. 14).

Тетрациклин. К тетрациклину были нечувствительны 27,3% пневмококков в 1999–2003 гг. и 29,6% в 2004–2005 гг., при этом

Таблица 4. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в Центральном и Северо-Западном федеральных округах России

Антибиотик	Центральный федеральный округ				Северо-Западный федеральный округ			
	1999–2003 гг. (n=361)		2004–2005 гг. (n=328)		1999–2003 гг. (n=26)		2004–2005 гг. (n=8)	
	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)
Пенициллин	19 (5,3)	12 (3,3)	23 (7)	10 (3,0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/ клавуланат	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефтриаксон/ цефотаксим	1 (0,3)	0 (0)	7 (2,1)	9 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эритромицин	1 (0,3)	41 (11,4)	0 (0)	37 (11,3)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	1 (12,5)
Азитромицин	2 (0,6)	39 (10,8)	0 (0)	37 (11,3)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	1 (12,5)
Кларитромицин	2 (0,6)	39 (10,8)	0 (0)	37 (11,3)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	1 (12,5)
Мидекамицина ацетат	4 (1,1)	22 (6,1)	2 (0,6)	29 (8,8)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Спирамицин	1/57 (1,8)	0 (0)	4 (1,2)	27 (8,2)	0 (0)	1/4 (25)	0 (0)	0 (0)
Клиндамицин	1 (0,3)	18 (5)	0 (0)	27 (8,2)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Тетрациклин	11 (3)	93 (25,8)	12 (3,7)	95 (29)	0 (0)	5 (19,2)	1 (12,5)	1 (12,5)
Левифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Моксифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамфеникол	0 (0)	31 (8,6)	0 (0)	28 (8,5)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	2 (25)
Ко-тримоксазол	100 (27,7)	12 (3,3)	91 (27,7)	43 (13,1)	3 (11,5)	3 (11,5)	4 (50)	0 (0)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Таблица 5. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в Сибирском и Уральском федеральных округах России

Антибиотик	Сибирский федеральный округ				Уральский федеральный округ			
	1999–2003 гг. (n=242)		2004–2005 гг. (n=473)		1999–2003 гг. (n=56)		2004–2005 гг. (n=18)	
	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)
Пенициллин	26 (10,7)	2 (0,8)	32 (6,8)	0 (0)	4 (7,1)	0 (0)	3 (16,7)	1 (5,6)
Амоксициллин	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/ клавуланат	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефтриаксон/ цефотаксим	2 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)
Эритромицин	0 (0)	10 (4,1)	2 (0,4)	14 (3)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)	2 (11,1)
Азитромицин	1 (0,4)	9 (3,7)	2 (0,4)	12 (2,5)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)	2 (11,1)
Кларитромицин	0 (0)	9 (3,7)	3 (0,6)	11 (2,3)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)	2 (11,1)
Мидекамицина ацетат	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,4)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	2 (11,1)
Спирамицин	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Клиндамицин	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Тетрациклин	6 (2,5)	59 (24,4)	25 (5,3)	101 (21,4)	1 (1,8)	12 (21,4)	0 (0)	5 (27,8)
Левифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)
Моксифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)
Хлорамфеникол	0 (0)	17 (7)	0 (0)	15 (3,2)	0 (0)	3 (5,3)	0 (0)	2 (11,1)
Ко-тримоксазол	48 (19,8)	16 (6,6)	130 (27,5)	51 (10,8)	16 (28,6)	1 (1,8)	8 (44,4)	1 (5,6)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

нарастание доли нечувствительных штаммов обусловлено распространением пневмококков с низким уровнем резистентности (МПК 4 мг/л), доля которых в указанные периоды составила 2,4 и 4,8% соответственно (см. табл. 2). Величины МПК₅₀ (0,25 мг/л) и МПК₉₀ (16 мг/л) не изменились в 1999–2005 гг.

Ко-тримоксазол. В 2004–2005 гг. отмечен статистически достоверный рост числа устойчивых штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу (40,8%) по сравнению с 1999–2003 гг. (31,7%) ($p < 0,0001$), а также увеличение показателей МПК₅₀ (соответственно 0,5 и 0,25 мг/л) и МПК₉₀ (4 и 2 мг/л соответственно). В Центральном федеральном округе за период исследования произошло достоверное увеличение количества резистентных пневмококков к ко-тримоксазолу. В 1999–2003 гг. этот показатель составил 31%, а в 2004–2005 гг. – 40,8% ($p = 0,007$). Аналогично, в Сибирском федеральном округе количество резистентных к данному препарату штаммов увеличилась с 26,4% в 1999–2003 гг. до 38,3% в 2004–2005 гг. ($p = 0,002$).

Хлорамфеникол. Анализ данных об устойчивости пневмококков к хлорамфениколу показал некоторое уменьшение количества устойчивых штаммов в 2004–2005 гг. (5,9%) в сравнении с 1999–2003 гг. (7,7%), однако эти изменения являются статистически не достоверными ($p = 0,140$).

Сравнение резистентности к хлорамфениколу в отдельных федеральных округах показало, что статистически достоверным было уменьшение распространенности нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* в Сибирском федеральном округе (с 7% в 1999–2003 гг. до 3,2% в 2004–2005 гг., $p = 0,018$), при отсутствии достоверных изменений в других округах.

Другие препараты. Ванкомицин на протяжении 1999–2005 гг. был активен в отношении 100% исследованных штаммов, независимо от наличия или особенностей механизмов резистентности к бета-лактамам антибиотикам, 14-, 15- и 16-членным макролидам, линкозамидам или фторхинолонам.

Полирезистентность. Из всех исследованных пневмококков в 1999–2003 гг. 93 (11,8%) и в 2004–2005 гг. 88 (9,6%) штаммов обладали полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков). Различия в уровне полирезистентности за два периода были статистически не достоверны ($p = 0,23$). Большинство штаммов в каждый из периодов были выделены из респираторных источников: 87 (93,5%) и 81 (92%) соответственно. Среди полирезистентных штаммов в 1999–2003 гг. 1 (1,1%) пневмококк был нечувствительным к амоксицил-

лину, 13 (14%) – к цефтриаксону, а в 2004–2005 гг. таких изолятов было 3 (3,4%) и 18 (20,5%) соответственно. Все полирезистентные штаммы сохраняли 100% чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину и ванкомицину.

Количество полирезистентных пневмококков, выделенных в различных регионах страны в 1999–2005 гг., представлено в табл. 6.

Таблица 6. Полирезистентные штаммы *S. pneumoniae*, выделенные в различных федеральных округах России в 1999–2005 гг.

Федеральный округ	Число полирезистентных штаммов	
	1999–2003 гг.	2004–2005 гг.
Центральный	53	44
Северо-Западный	3	1
Южный	7	1
Приволжский	5	8
Уральский	3	3
Сибирский	21	29
Дальневосточный	1	2

Обсуждение результатов исследований

Постоянное изменение показателей резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам под влиянием различных факторов, в том числе и антимикробных средств, делает крайне необходимым мониторинг антибиотикорезистентности данного возбудителя. Проведенные многоцентровые микробиологические исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II позволили получить достоверные и сопоставимые данные о чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России.

Поскольку бета-лактамы антибиотиков в течение многих десятилетий составляют основу терапии пневмококковых инфекций, изменение уровня резистентности к ним оказывает существенное влияние на алгоритмы эмпирической терапии. Данные об устойчивости к бета-лактамам в различных регионах мира существенно варьируют. Наравне со странами с высоким уровнем резистентности к пенициллину (США – 34,2% [6], Венгрия – 60% [7], Хорватия – 54%, Румыния – 52%, Болгария – 49% [8], Франция – 47,6%, Испания – 61,9% [9], Израиль – 35% [10]) есть государства, где доля пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* по-прежнему остается сравнительно низкой (Австрия – 4,4%, Германия – 6% [9], Финляндия – 4%, Швеция – 3%, Нидерланды – 1%, Великобритания – 6,7% [11, 12]). Основываясь на данных исследования

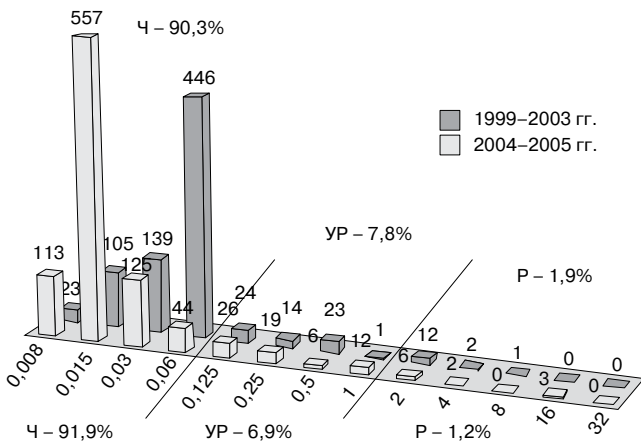


Рис. 3. Распределение МПК пенициллина.

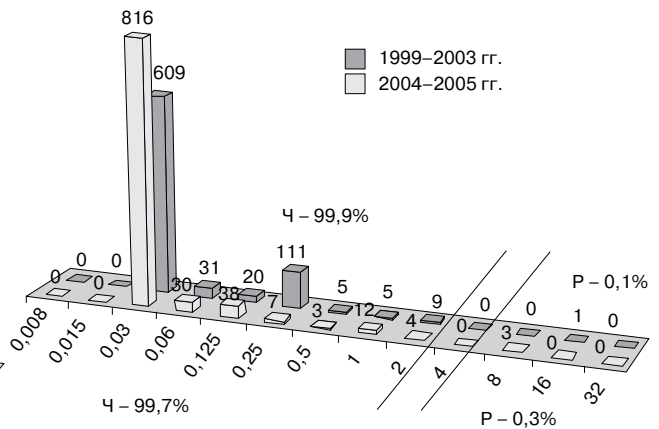


Рис. 4. Распределение МПК амоксициллина.

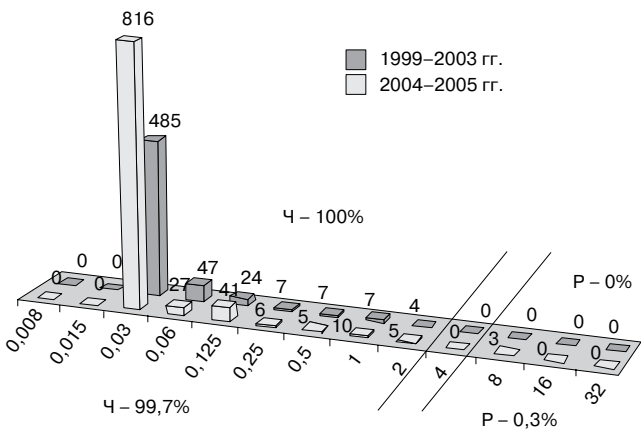


Рис. 5. Распределение МПК амоксициллина/клавуланата.

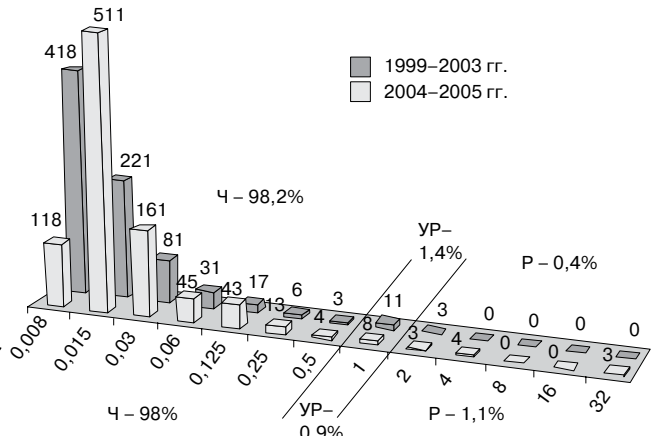


Рис. 6. Распределение МПК цефтриаксона/цефотаксима.

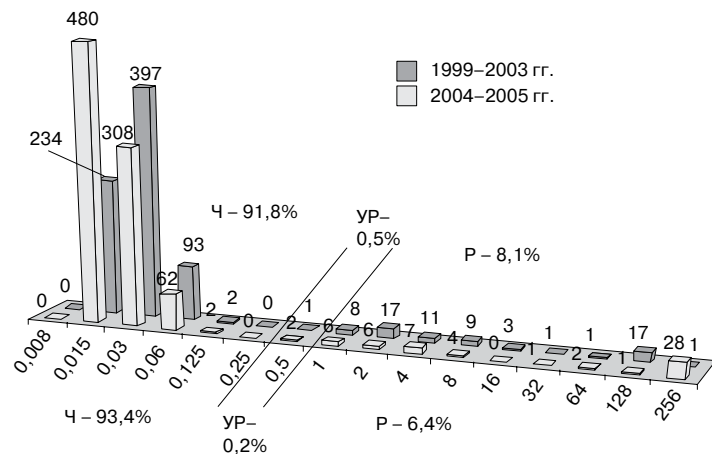


Рис. 7. Распределение МПК эритромицина.

2004–2005 гг. и учитывая относительно невысокий уровень устойчивости (8,1%), следует сказать, что пенициллин сохраняет свое значение для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Высокий уровень активности аминопеницилли-

нов (99,7%), ингибиторозащищенных аминопенициллинов, а также фармакокинетические особенности данных препаратов следует учитывать при выборе терапии нетяжелых инфекций дыхательных путей.

Активность цефтриаксона (цефотаксима) сохраняется на высоком уровне (98,0% чувствительных штаммов в 2004–2005 гг.). Эти данные подтверждаются и международным исследованием Alexander Project 1999–2000 гг., в котором соответствующий показатель был равен 98,8% [13]. В большинстве стран Европы и США уровень устойчивости к цефтриаксону не превышает 6%, за исключением Франции (12,4%) и Ирландии (16,7%). Высокая резистентность к цефтриаксону отмечена в Гонконге (34,2%) устойчивых штаммов [13].

С учетом особенностей фармакокинетических и фармакодинамических показателей, а также уникального профиля безопасности макролидов препараты этой группы традиционно широко исполь-

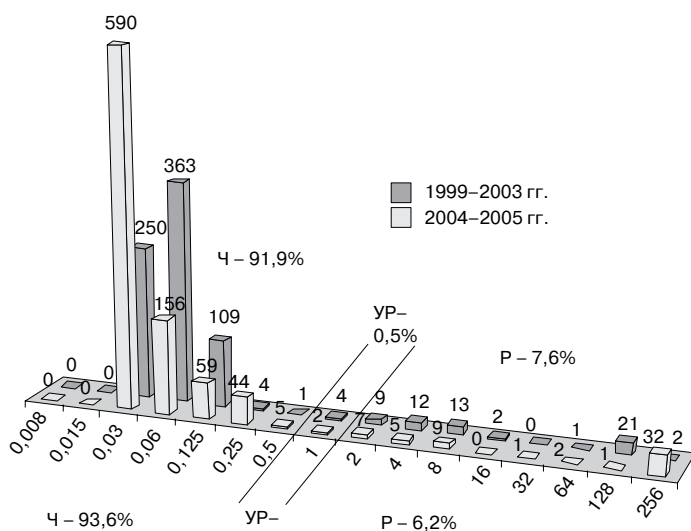


Рис. 8. Распределение МПК азитромицина.

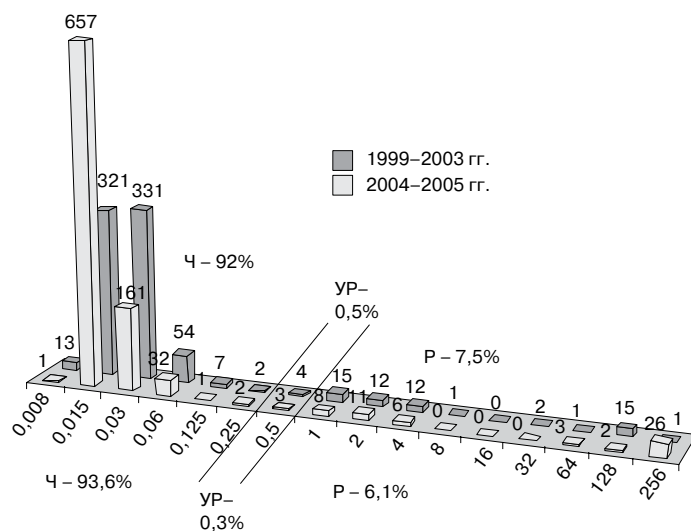


Рис. 9. Распределение МПК кларитромицина.

зуются для терапии пневмококковых инфекций различной локализации. В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам. Распространенность макролидорезистентных пневмококков в США составляет 29,5% [6], а в некоторых европейских странах этот показатель более высок (Франция – 46,1%, Испания – 43,6%, Италия – 35,5%), в то время как в других остается на относительно невысоком уровне (Австрия – 10%, Германия – 10,6%, Португалия – 10,3%) [9]. В странах Азии резистентность высока и в среднем составляет около 60% (наиболее высокие показатели во Вьетнаме – 88,3%, Тайване – 87,2%, Корее – 85,1%) [14]. В настоящее время в России проблема макролидорезистентности не является высоко актуальной, поскольку уровень нечувствительности

не превышает 6,6% для 14, 15- членных макролидов и 4,4% – для 16-членных макролидов (мидекамицина ацетата). Однако, учитывая растущий объем потребления макролидов с длительным периодом полувыведения - кларитромицина и азитромицина, можно предположить возможный рост резистентности к ним пневмококков в будущем.

Сохраняют высокую активность в отношении пневмококков и линкозамиды: чувствительными к ним были не менее 96,4% штаммов.

Обращает на себя внимание изменение структуры субпопуляции нечувствительных к макролидам штаммов. За период наблюдения произошло изменение ее структуры в сторону преобладания штаммов с высоким уровнем резистентности. В 1999–2003 гг. нечувствительные к эритромицину изоляты были представлены главным образом (69,2%) пневмококками с невысоким уровнем резистентности (МПК <32 мг/л). Эти изоляты, вероятно, несут ген *mefA*, кодирующий механизм резистентности, реализуемый через эффлюкс антибиотика. Данный механизм не обеспечивает устойчивость к 16-членным макролидам и линкозамидам. В 2004–2005 гг. среди нечувствительных к эритромицину пневмококков стали преобладать (52,5%) штаммы с высоким уровнем резистентности (МПК ≥32 мг/л), реализуемым через метилирование рибосом (ген *erm*) или обусловленным мутацией рибосомальных белков L4, L16, L22 или 23S рРНК. Штаммы, несущие ген *erm*, резистентны как к 14- и 15-членным, так и к 16-членным макролидам, а также линкозамидам, тогда как штаммы, резистентность которых обусловлена мутацией рибосомальных белков, при высокой устойчивости ко всем макролидам сохраняют чувствительность к линкозамидам. Указанным изменением структуры нечувствительной субпопуляции, вероятно, обусловлено нарастание резистентности к мидекамицина ацетату и клиндамицину в 2004–2005 гг., несмотря на тенденцию к снижению общей доли пневмококков, нечувствительных к макролидам.

В 1999–2003 гг. все полученные в России штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину, независимо от резистентности к другим классам препаратов. В 2004–2005 гг. в Уральском федеральном округе выделен один штамм, резистентный к левофлоксацину и один штамм, обладающий умеренной резистентностью к моксифлоксацину.

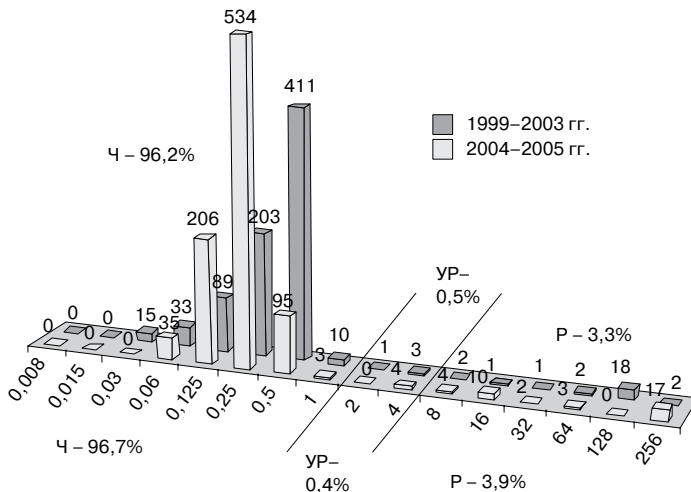


Рис. 10. Распределение МПК мидекамина ацетата.

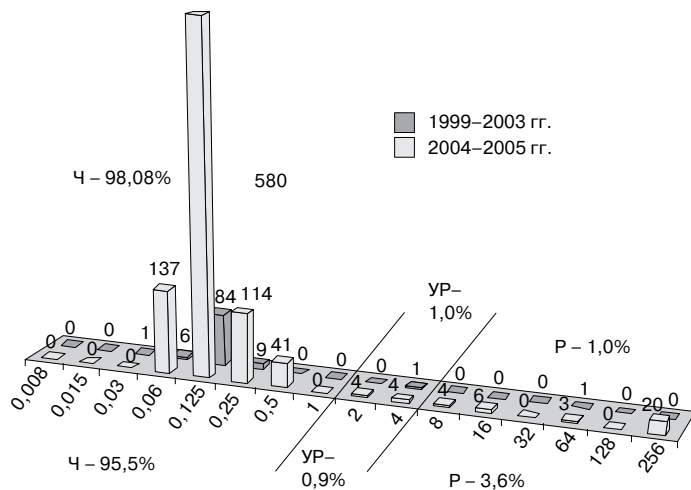


Рис. 11. Распределение МПК спирамицина

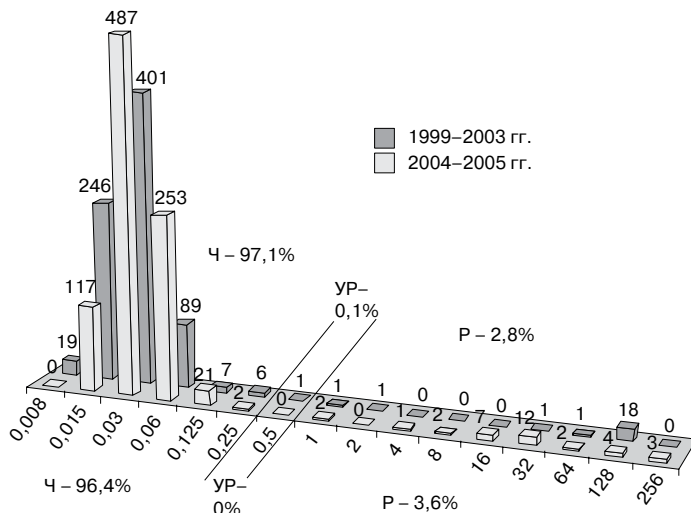


Рис. 12. Распределение МПК клиндамицина

Наибольшую тревогу вызывает высокая резистентность *S. pneumoniae* в России к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Общий уровень нечувствительности к тетрациклину составил 27,3% в 1999–2003 гг. и 29,6% в 2004–2005 гг. Относительно высок уровень резистентности к этому препарату в США (16,2%) [6], в странах Европы (в среднем 25,2%) [9] и очень велик в странах Азии, достигая 81,6% [15]. В 2004–2005 гг. в России отмечено нарастание уровня нечувствительности к ко-тримоксазолу (40,8%) по сравнению с 1999–2003 гг. (31,7%) ($p < 0,0001$). Данные значения соответствуют уровню устойчивости к ко-тримоксазолу в Европе в 2001–2003 гг. (33,4%) [9]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости ограничения использования тетрациклинов и ко-тримоксазола при эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

В настоящее время для терапии менингитов предположительно пневмококковой этиологии в России продолжает применяться хлорамфеникол. В рамках данного исследования пневмококки показали высокую чувствительность *in vitro* к хлорамфениколу, однако, учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций (в частности необратимой апластической анемии) данный препарат не следует рекомендовать для эмпирической терапии. Невысокие показатели резистентности к хлорамфениколу наблюдаются и во многих странах Европы: в Австрии – 1,9%, Бельгии – 2,7%, Германии – 1,9%, Италии – 6,7%, Швейцарии – 0% [9].

Особую терапевтическую проблему представляют полирезистентные штаммы. Например, в США распространенность полирезистентных пневмококков составляет 22,2% [6]. По данным проведенных исследований доля полирезистентности среди *S. pneumoniae* в России на протяжении 1999–2005 гг. была сравнительно невысока и относительно стабильна (11,8% в 1999–2003 гг. и 9,6% в 2004–2005 гг.). Однако при этом полирезистентные штаммы выделялись во всех регионах страны.

Учитывая полученные данные по антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*, рекомендации по эмпирической терапии инфекций предположительно пневмококковой этиологии в настоящее время могут быть сформулированы следующим образом:

1. Для лечения нетяжелых инфекций дыхательных путей (внебольничной пневмонии,

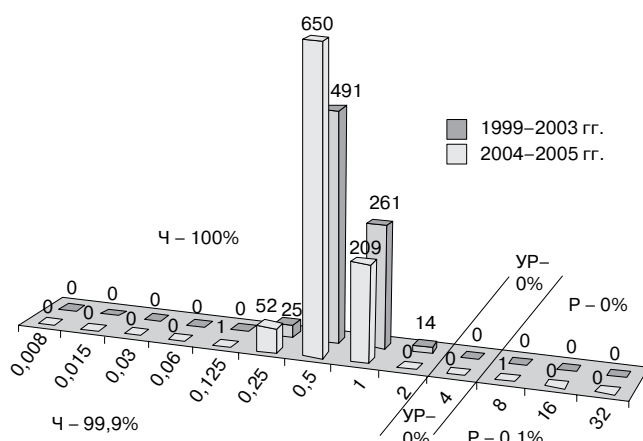


Рис. 13. Распределение МПК левофлоксацина.

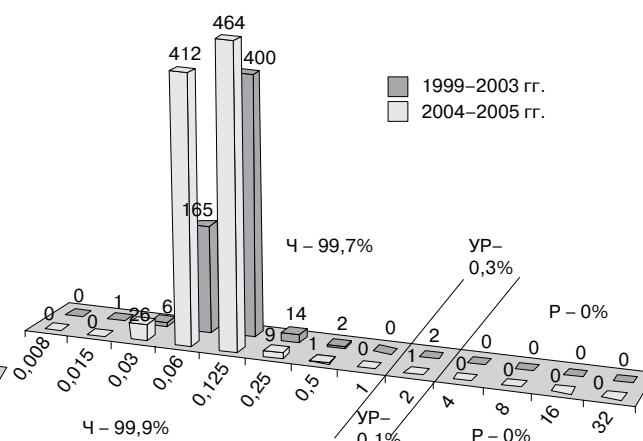


Рис. 14. Распределение МПК моксифлоксацина.

среднего отита, синусита) можно рекомендовать следующие группы препаратов: пенициллины, включая аминопенициллины (амоксциллин и амоксициллин/клавуланат) для пероральной терапии в амбулаторных условиях, а также 14-, 15- и 16-членные макролиды. В качестве альтернативы могут быть использованы – «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефотаксим, цефтриаксон), линкозамиды.

2. Для терапии тяжелых инфекций дыхательных путей, включая нозокомиальные, следует использовать амоксициллин/клавуланат (внутривенно), цефалоспорины III–IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим). Альтернативой могут быть «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) и карбапенемы, а также ванкомицин.

Литература

1. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Пневмония. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Страчунского Л.С. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. с. 17-50.
2. Casey J.R., Pichichero M.E. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:824-8.
3. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Лыткина И.Н., и соавт. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2005; (3):5-9.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M100–S14. MIC testing supplemental tables. NCCLS, Villanova, PA; 2004; 120-122.

3. При лечении инвазивных инфекций (например, менингита) препаратами выбора являются цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), а альтернативой может быть ванкомицин в комбинации с рифампицином или хлорамфениколом.

4. Следует ограничить использование ко-тримоксазола и тетрациклинов, учитывая сравнительно высокую частоту нечувствительных к данным препаратам штаммов.

Различия в антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* в различных регионах России, а также ее динамическое изменение со временем диктуют необходимость проведения постоянного мониторинга резистентности с целью дальнейшей оптимизации и рационализации антибактериальной терапии пневмококковых инфекций.

5. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2:S46-S48.
6. Doern G.V., Richter S.S., Miller A., et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005; 41:139-48.
7. Drugeon H.B., Juvin M., Janus C., et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in Europe, Turkey, Middle East, Africa and Asia (eBAS-KET2). *Proceedings of the 44th ICAAC, 2004. Abstract C2–832.*
8. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M., et al. Activity of telithromycin and seven other agents against 1034 pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from ten central and eastern European centers. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:653-61.
9. Reinert R.R., Reinert S., van der Linden M., et al.

- Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2903-13.
10. Greenberg D., Dagan R., Muallem M., Porat N. Antibiotic-resistant invasive pediatric *Streptococcus pneumoniae* clones in Israel. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5541-5.
 11. Bronzwaer S., Buchholz U., Courvalin P., et al. Comparability of antimicrobial susceptibility test results from 22 European countries and Israel: an external quality assurance exercise of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) in collaboration with the United Kingdom National External Quality Assurance Scheme (UK NEQAS). *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:953-64.
 12. Jones M.E., Blosser-Middleton R.S., Thornsberry C., et al. The activity of levofloxacin and other antimicrobials against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected worldwide during 1999-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:579-86.
 13. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Grunberg R.N.; The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:229-46.
 14. Song J.H., Chang H.H., Suh J.Y., et al. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:457-63.
 15. Inoue M., Lee N.Y., Hong S.W., et al. PROTEKT 1999–2000: a multicentre study of the antibiotic susceptibility of respiratory tract pathogens in Hong Kong, Japan and South Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:44-51.

УДК 616.94+616-001.36-008

Практика периперационной антибиотикопрофилактики при операции кесарево сечение в стационарах Российской Федерации

Р.А. Чилова¹, А.И. Ищенко¹, В.В. Рафальский², Н.И. Антонович³, Е.И. Белкина⁴, А.Р. Гайсарова⁵, Е.С. Манеева⁶, И.В. Недорозенюк⁶, Э.В. Очеретная⁷, И.С. Панова⁷, М.В. Рожав⁸, О.В. Суплотова³, И.А. Торопова⁹, Н.П. Шевченко¹⁰

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

³ Алтайская краевая больница, Барнаул

⁴ Областная больница им. Лукашевича, Петропавловск-Камчатский

⁵ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа

⁶ Краевой Центр клинической фармакологии, Владивосток

⁷ Челябинская медицинская академия, Челябинск

⁸ Государственная медицинская академия, Тюмень

⁹ Якутская республиканская больница №1, Якутск

¹⁰ Городская больница №2 «КМЛДО», Краснодар

Одним из наиболее эффективных способов предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений является проведение *периперационной антибиотикопрофилактики* (ПАП). Большинство современных руководств в качестве препаратов выбора для ПАП при *операции кесарево сечение* (ОКС) рекомендуют цефазолин, цефуросим или амоксициллин/клавуланат. Целью исследования явилось изучение особенностей ПАП при ОКС в России. Выполнено многоцентровое ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование на базе 14 клиник 10 городов Российской Федерации. Максимальная частота инфекционных осложнений после ОКС имела место при отсутствии ПАП (9,8%), или при проведении ПАП не в оптимальные отрезки времени – 3,8–4,5%. В случае проведения ПАП в рекомендуемый временной промежуток (после пережатия пуповины) частота инфекционных осложнений была минимальна – 2%.

В оптимальный временной промежуток ПАП при ОКС проводили в 24,9% случаев. В то же время, ПАП часто начинали, когда она не могла существенно влиять на риск развития инфекционных осложнений после ОКС – 65,7% всех назначений. Наиболее часто с целью ПАП назначались цефалоспорины (72,8%) и пенициллины (11,1%). Неоправданно часто назначался метронидазол (15,7%) и аминогликозиды (8,7%). Другие классы антибиотиков (макролиды, линкозамиды, нитрофураны, нистатин) назначались намного реже. Таким образом, в Российской Федерации рациональная ПАП при ОКС проводится в 24,9% случаев. Основными ошибками являются несоблюдение сроков введения препарата, нерациональный выбор антибиотика и назначение ПАП через 1–3 и более дней после операции.

Ключевые слова: кесарево сечение, периперационная антибиотикопрофилактика, рациональный выбор.

Контактный адрес:
Владимир Витальевич Рафальский
214019 Смоленск, а/я 5
Эл. почта: raf@antibiotic.ru

Antimicrobial Prophylaxis in Cesarean Section in Russian Hospitals

R.A. Tchilova¹, A.I. Istchenko¹, V.V. Rafalski², N.I. Antonovitch³, E.I. Belkina⁴, A.R. Gaisarova⁵, E.S. Maneeva⁶, I.V. Nedorozhenyuk⁶, E.V. Otcheretnaya⁷, I.S. Panova⁷, M.V. Rozhaev⁸, O.V. Suplotova³, I.A. Toropova⁹, N.P. Shevchenko¹⁰

¹ Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

³ Altay Regional Hospital, Barnaul, Russia

⁴ Regional Hospital named after Lukashkevich, Petropavlovsk-Kamchatskiy, Russia

⁵ Republic Clinical Hospital named after Kuvatov, Ufa, Russia

⁶ Regional Center of Clinical Pharmacology, Vladivostok, Russia

⁷ Chelyabinsk Medical Academy, Chelyabinsk, Russia

⁸ Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

⁹ Yakutsk Republic Hospital №1, Yakutsk, Russia

¹⁰ City Hospital №2, Krasnodar, Russia

Surgical antimicrobial prophylaxis is known to be the most effective means of preventing postoperative infectious complications. Current guidelines recommend to use cefazolin, cefuroxime or amoxicillin/clavulanate as the drugs of choice for prophylaxis in cesarean section (CS).

The aim of our study was to review the practice of antimicrobial prophylaxis in CS in Russian hospitals. Multicenter retrospective pharmacoepidemiological study in 14 clinics (10 cities) was performed. The highest rate of infectious complications in cesarean section was observed in patients either with no antimicrobial prophylaxis (9.8%) or with inadequate timing of prophylaxis (3.8–4.5%). When the time of antimicrobial prophylaxis was adequate (i.e. after umbilical cord is clamped), as observed in 24.9% of patients, then the incidence of infectious complications was minimal (2.0%). However,

antimicrobial prophylaxis was often administered at the time when it couldn't affect the risk of infectious complications (65.7%). The most frequently administered antibiotics were cephalosporins (72.8%) and penicillins (11.1%). There was inappropriately frequent use of metronidazole (15.7%) and aminoglycosides (8.7%). Other antimicrobials (macrolides, lincosamides, nitrofurans, nystatin) were used more rarely.

Therefore, antimicrobial prophylaxis in CS in Russian clinical practice is adequate only in 24.9% of patients. The most common errors include: inadequate timing, inappropriate choice of antimicrobials and administration of antibiotics 1-3 days after surgery.

Key words: cesarean section, surgical antimicrobial prophylaxis, appropriate choice.

Введение

Частота родоразрешения путем *операции кесарево сечение* (ОКС) в последние десятилетия значительно возросла и достигает 18% [1, 2]. В этих условиях чрезвычайную актуальность приобретает проблема обеспечения безопасности оперативного вмешательства, в частности предупреждение послеоперационных инфекционных осложнений. Одним из наиболее простых и в то же время эффективных подходов является проведение *периоперационной антибиотикопрофилактики* (ПАП) [3].

ОКС традиционно относится к условно-чистым оперативным вмешательствам, при которых частота послеоперационных инфекционных осложнений составляет не более 10% [4, 5]. Тем не менее, имеются убедительные доказательства, демонстрирующие возможность снизить в 4 и более раз риск возникновения послеоперационной инфекции путем проведения ПАП при ОКС [6].

Несмотря на то, что в литературе можно встретить указания на эффективность многих антимикробных препаратов, применяемых в ПАП при ОКС,

большинство руководств в качестве препаратов выбора рекомендуют преимущественно цефазолин, цефуроксим или амоксициллин/клавуланат [4, 7–12].

Цель настоящего исследования – изучить эффективность ПАП при ОКС в акушерско-гинекологических отделениях России путем проведения многоцентрового исследования и разработать на основании полученных данных рекомендации по оптимизации использования антибиотиков для ПАП при ОКС.

Материал и методы исследования

Многоцентровое ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование «Периоперационная профилактика в отделениях акушерства и гинекологии» выполнено на базе 14 клиник 10 городов Российской Федерации; среди них: Барнаул (Алтайская краевая больница), Владивосток (Приморская краевая клиническая больница № 1, филиал роддома № 1, родильный дом № 3), Краснодар (Городская больница № 2 «КМЛДО»), Москва

(Клиника акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, больница № 14), Петропавловск-Камчатский (Областная больница им. Лукашевича), Смоленск (Больница скорой и неотложной помощи, Городская клиническая больница № 1), Тюмень (гинекологическое отделение Тюменской областной клинической больницы № 2), Уфа (Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова), Челябинск (Клиника Челябинской медицинской академии), Якутск (Республиканская больница № 1 и Якутская городская клиническая больница № 1).

Проведен анализ первичных медицинских документов пациенток, госпитализированных в акушерские или гинекологические стационары, которым выполнялась ОКС в период 2004–2005 гг. В каждом центре были проанализированы первичные медицинские документы от 50 до 200 пациенток. На каждый случай ОКС заполнялась *индивидуальная регистрационная карта (ИРК)*, в которой указывались инициалы пациентки, демографические данные (возраст, масса тела), краткий медицинский и гинекологический анамнез, назначавшиеся лекарственные средства (торговое название препарата, режим его применения, длительность лечения и т. д.), в том числе с целью ПАП. Назначение antimicrobных препаратов с целью ПАП расценивали в том случае, если на момент начала терапии отсутствовали данные о каком-либо инфекционном заболевании. В ИРК были предусмотрены поля для описания инфекционных послеоперационных осложнений. В случае, если пациентка за одну госпитализацию перенесла больше одной операции, заполняли отдельную ИРК на каждую операцию.

По мере поступления ИРК данные с помощью метода двойного ввода вносились в компьютерную базу данных, разработанную на основе СУБД MS Access 2000. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественная, количественная) для всей группы в целом и по каждому центру отдельно. При анализе качественных переменных определялась частота и доля в процентах от общего числа случаев, при анализе количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиана.

Результаты исследования

Проанализированы данные 1213 пациенток, родоразрешение которым выполняли путем ОКС. В 55% ОКС проводились в экстренном порядке, в 39% – в плановом и в 6% случаев информацию о показаниях к оперативному вмешательству собрать не удалось.

Средний срок беременности, при котором выполнялась ОКС, составил $37,9 \pm 2,6$ нед при незначительных колебаниях между центрами: от $36,2 \pm 4,3$ нед в Уфе до $39,5 \pm 0,7$ нед в Петропавловске-Камчатском. Средняя длительность операции составляла $48,1 \pm 15,2$ мин при некоторых колебаниях между центрами: от $41,9 \pm 15,9$ мин в Краснодаре до $61,3 \pm 9,3$ мин в Петропавловске-Камчатском.

Одним из самых существенных факторов, предопределяющих эффективность ПАП, является соблюдение сроков начала ПАП. Для анализа этого фактора были выделены следующие временные интервалы назначения ПАП по отношению к ОКС: 24 ч до ОКС или ранее, 2–24 ч до ОКС, 30–120 мин до ОКС, 30 мин до ОКС и 30 мин после ОКС, спустя 30–120 мин и в течение 120 мин – 24 ч после ОКС (табл. 1).

Таблица 1. **Время проведения ПАП по отношению к ОКС (n=1213)**

Временные интервалы по отношению к ОКС	%
За 24 ч до ОКС или ранее	3,3
За 2–24 ч до ОКС	4,9
За 30–120 мин до ОКС	1,2
В интервале 30 мин до ОКС и 30 мин после ОКС	24,9
В интервале 30–120 мин после ОКС	14,6
В интервале 120 мин – 24 ч после ОКС	30
Спустя 24 ч после операции	16,1
Не получали ПАП	5

Наиболее часто в предоперационный период антибиотики назначались в интервале 120 мин – 24 ч после операции – 30% всех назначений. Достаточно часто ПАП проводили в интервале 30 мин до операции и 30 мин после операции (24,9%), а также в интервале 30–120 мин после операции (14,6%) и спустя 24 ч после операции (см. табл. 1). ПАП не проводилась у 5% пациентов. Явное указание (запись в первичной медицинской документации) о проведении ПАП имело место только у 0,2% пациенток.

В ходе исследования были собраны данные о частоте развития инфекций в послеоперационном периоде (табл. 2). В целом их частота колебалась в пределах 2–9,8% и зависела от сроков проведения ПАП (см. табл. 2).

Максимальная частота послеоперационных инфекционных осложнений имела место в случае отсутствия ПАП (9,8%). Достоверное снижение частоты инфекционных осложнений после ПАП

Таблица 2. Частота развития инфекционных осложнений после ОКС в зависимости от времени проведения ПАП, n=1213

№	Группы пациенток (по показателю временных интервалов по отношению к ОКС)	Частота инфекционных осложнений после ОКС, %	ОШ [ДИ] (p) при сравнении с группой пациенток, не получавших ПАП
1	За 24 ч до ОКС или ранее	2,5	1,27 [0,15; 10,85] (>0,05)
2	За 2–24 ч до ОКС	3,3	3,72 [0,42; 33,18] (>0,05)
3	За 30–120 мин до ОКС	3,1	3,72 [0,42; 33,18] (>0,05)
4	В интервале 30 мин до ОКС и 30 мин после ОКС	2,0	5,92 [1,83; 19,10] (<0,05)
5	В интервале 30–120 мин после ОКС	4,5	2,40 [0,8; 7,04] (>0,05)
6	В интервале 120 мин – 24 ч после ОКС	3,8	2,01 [0,7; 5,31] (>0,05)
7	ПАП не проводилась	9,8	–

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

(2%, ОШ – 5,92, $p < 0,05$) выявлено при назначении антибиотиков в интервале ± 30 мин относительно ОКС.

Анализ структуры антимикробных препаратов, назначаемых с целью ПАП, проводили с учетом времени их назначения по отношению к ОКС. Выделяли два периода: первый – оптимальный интервал проведения ПАП (± 30 мин относительно ОКС) и второй ± 24 ч относительно ОКС, для выявления стереотипов в проведении ПАП (табл. 3).

Наиболее часто назначались цефалоспорины (50 и 72,8% – в промежутках по отношению к ОКС ± 24 ч и ± 30 мин соответственно) и пенициллины (11,1 и 6,3% – в промежутках ± 24 ч и ± 30 мин соответственно). Среди цефалоспоринов чаще всего

назначали цефазолин: частота использования этого цефалоспорины I поколения была самой высокой во все временные интервалы (62,5–63,4% от всех цефалоспоринов). На втором месте по частоте назначения находился цефалоспорин III поколения цефотаксим (18,5–22,7%), на третьем – цефалоспорин II поколения цефуроксим (4,7–9,2%) (рис. 1). Другие цефалоспорины – цефтриаксон, цефоперазон и цефтазидим назначались реже, составляя 7, 1,6 и 0,2% в период ± 24 ч и 6,3, 3,8 и 0% в период ± 30 мин по отношению к ОКС.

Среди пенициллинов чаще всего назначали ампициллин и амоксициллин/клавуланат, частота использования этих антибиотиков в промежутке ± 30 мин по отношению к ОКС составила – 63,5 и 36,5% от всех назначений пенициллинов (рис. 2). В период ± 24 ч по отношению к операции эти

Таблица 3. Структура используемых для ПАП антибиотиков в разные временные промежутки по отношению к ОКС, %

Препараты	Временной промежуток по отношению к ОКС	
	± 24 ч	± 30 мин
Пенициллины	11,1	6,3
Цефалоспорины	50	72,8
Аминогликозиды	8,7	4,6
Макролиды	0,3	0
Линкозамиды	2,3	0
Фторхинолоны	0,6	0,3
Ко-тримоксазол	0,2	0
Нитроимидазолы	13,3	15,7
Нитроксолин	0,2	0
Фуразидин	0,4	0
Карбапенемы	0,1	0
Нистатин	11,6	0,3

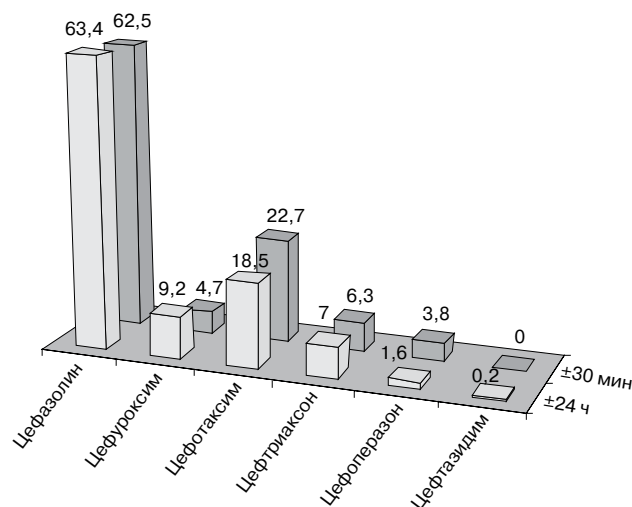


Рис. 1. Структура назначения цефалоспоринов в качестве ПАП при ОКС в разные временные интервалы по отношению к операции, %

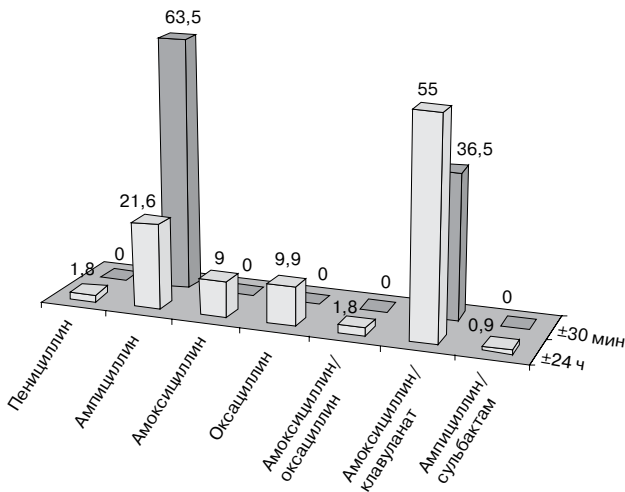


Рис. 2. Структура назначения пенициллинов для ПАП при ОКС в разные временные промежутки по отношению к операции, %

антибиотики назначали в 21,6 и 55% случаев соответственно. Другие пенициллины в промежутке ± 24 ч назначались относительно реже: пенициллин, амоксициллин, оксациллин, ампициллин/оксациллин и ампициллин/сульбактам в 1,8, 9, 9,9, 1,8 и 0,9% случаев соответственно.

Достаточно часто назначался метронидазол – в 13,3–15,7% случаев и аминогликозиды – в 8,7 и 4,6% случаев в промежутках ± 30 мин и ± 24 ч соответственно. Другие классы антибиотиков (макролиды, линкозамиды, нитроксолин, нитрофураны, нистатин, фуразидин) назначались значительно реже (см. табл. 3).

Установлено, что при проведении ПАП наиболее часто использовался парентеральный путь введения антибиотиков (в 87 и 96% случаев в промежутках ± 30 мин и ± 24 ч соответственно).

Обсуждение результатов

Частота инфекционных осложнений после ОКС, по данным зарубежных авторов, колеблется от 3,6 до 9,9% [13–15]. Полученные нами данные вполне сопоставимы: в целом частота развития инфекций в послеоперационном периоде после ОКС составляла 2,0–9,8% случаев и зависела от времени назначения антибиотиков по отношению к началу операции (см. табл. 2). Установлено, что максимальная частота инфекционных осложнений после

ОКС имела место при отсутствии ПАП (9,8%) или при проведении ПАП не в оптимальные отрезки времени (3,8–4,5%). Как известно, проведение ПАП наиболее оптимально в случае назначения антимикробного препарата сразу после пережигания пуповины [9–12]. В случае проведения ПАП в рекомендуемый временной промежуток (30 мин до или 30 мин после ОКС) частота инфекционных осложнений была минимальна – 2%. Полученные нами данные еще раз подтвердили эффективность ПАП при ОКС в случае адекватного назначения антибиотика.

Результаты исследования показали, что в России в оптимальный временной промежуток времени ПАП при ОКС проводилась в 24,9% случаев. В то же время, антибактериальные препараты часто назначаются в период, когда они не могут существенно влиять на риск развития инфекционных осложнений, в частности после оперативного вмешательства (65,7%). Таким образом, в России, сложилась ситуация, когда для ПАП при ОКС в 75% случаев используются нерациональные режимы, прежде всего в отношении выбора интервала для начала введения.

Большинство руководств в качестве препаратов выбора для ПАП при ОКС рекомендуют цефазолин, цефуроксим или амоксициллин/клавуланат [9–12]. Полученные нами данные показывают, что адекватный выбор антибиотика в России соблюдается в 51,5% случаев ПАП в оптимальный временной промежуток и в 42,4% случаев при выборе в другие временные интервалы. Неоправданно часто назначаются такие антибиотики, как метронидазол (13,3–15,7%), аминогликозиды (4,6–8,7,6%) и нистатин (0,3–11,6%).

Выводы

1. Проведение ПАП в оптимальные сроки по отношению к ОКС позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений с 9,8 до 2%.
2. В России рациональная ПАП при ОКС проводится только в 24,9% случаев, что приводит к увеличению частоты послеоперационных инфекционных осложнений.
3. Основными ошибками являются несоблюдение сроков введения препарата и нерациональный выбор антибиотика.

Литература

1. Айламазян Э.К., Карпов О.И., Кучеренко М.А., Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д. Цефепим как средство профи-

лактики инфекционных осложнений при кесаревом сечении в группах риска. Журнал акушерства и женских болезней 1999; (4):14-9.

2. Тютюнник В.Л., Гуртовой Б.Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения. РМЖ 2002; 10:12-6.
3. Карпов О.И. Фармакоэпидемиология антибиотиков при бактериальных респираторных и акушерско-гинекологических инфекциях. Дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург: 2001. 285 с.
4. Яковлев С.В. Схемы антибактериальной профилактики инфекционных осложнений в хирургии. Клиническая антимикробная химиотерапия 1999; (1):32-4.
5. Cisse C.T., Coly S., Akpaki F., et al. Antibiotic prophylaxis a la carte in self-contaminated gynecologic and obstetric surgery: importance of cefotaxime. Clin Gynecol Obstet 1997; 42:127-31.
6. Chelmow D., Ruehli M.S., Huang E. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:656-61.
7. Prieto J.A., Eriksen N.L., Blanco J.D. A randomized trial of prophylactic doxycycline for curettage in incomplete abortion. Obstet Gynecol 1995; 85(5 Pt 1):692-6.
8. Crowley T., Low N., Turner A., et al. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. BJOG 2001; 108:396-402.
9. Каримов З.Д., Ходзаева Р.К. Эндометрит после кесарева сечения: факторы риска. Акушерство и гинекология 1991; (7):51-4.
10. Desjardins C., Diallo H.O., Audet-Lapointe P., Harel F. Retrospective study of post-cesarean endometritis. 1992-1993, Notre-Dame Hospital, Montreal, Canada. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1996; 25:419-23.
11. Seaward P.G., Hannah M.E., Myhr T.L., et al. International Multicentre Term Pre-labor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1024-9.
12. Watson W.J., George R.J., Welter S., Day D. High-risk obstetric patients. Maternal morbidity after caesareans. J Reprod Med 1997; 42:267-70.
13. Griffiths J., Demianczuk N., Cordoviz M., Joffe A.M. Surgical site infection following elective Caesarian section: a case-control study of postdischarge surveillance. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27:340-4.
14. Couto R.C., Pedrosa T.M., Nogueira J.M., et al. Post-discharge surveillance and infection rates in obstetric patients. Int J Gynaecol Obstet 1998; 61:227-31.
15. Mitt P., Lang K., Peri A., Maimets M. Surgical-site infections following cesarean section in an Estonian university hospital: postdischarge surveillance and analysis of risk factors. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26:449-54.

УДК 616.24-002.363

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

А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов,
С.А. Рачина, С.В. Яковлев

¹ НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России, Москва

² Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России, Москва

³ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

⁴ Кафедра внутренних болезней № 4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Настоящие рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании тщательного анализа опубликованных за последние 10 лет исследований в этой области в отечественной и зарубежной литературе, включая многочисленные зарубежные рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией (ВП): рекомендации Британского торакального общества (BTS, 2001, 2004), Европейского респираторного общества (ERS, 1998, 2005), Американского общества инфекционных болезней (IDSA, 2000, 2003), Американского торакального общества (ATS, 2001), Канадского общества инфекционных болезней/Канадского торакального общества (CIDS/CTS, 2000), Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2001) [1–10].

Первое издание согласительных национальных рекомендаций по ведению взрослых пациентов с ВП, подготовленное экспертами Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

(МАКМАХ) и Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, вышло в свет в 2003 г. Однако авторы рекомендаций отчетливо сознавали, что в силу стремительно меняющихся представлений о ВП (углубление и расширение современных данных об эпидемиологии респираторных инфекций, появление новых методов диагностики и др.) необходимо регулярно пересматривать и обновлять этот документ.

Представляемое в данной публикации второе издание рекомендаций содержит российские данные по эпидемиологии ВП, новые сведения о резистентности ключевых респираторных возбудителей заболевания в России (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), дополнены разделы по этиологии и диагностике ВП, появились новые главы, посвященные характеристике основных классов антимикробных препаратов, анализу реальной практики лечения ВП и индикаторам качества ведения пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, диагностика, лечение, профилактика, практические рекомендации.

Контактный адрес:
Александр Игоревич Синопальников
Тел./факс: (495) 263 53 72
Эл. почта: aisyn@online.ru

Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis

A.G. Chuchalin¹, A.I. Sinopalnikov², L.S. Stratchounski³, R.S. Kozlov³, S.A. Rachina³, S.V. Yakovlev⁴

¹ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

² Department of Pulmonology, State Institute of Postgraduate Education of the Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia

³ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

⁴ Department of Internal Medicine №4, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

These guidelines are a result of consensus expert opinion based on peer review of the literature published over the last 10 years. References include a number of international guidelines for the management of adults in community-acquired pneumonia (CAP): British Thoracic Society (BTS, 2001, 2004), European Respiratory Society (ERS, 1998, 2005), Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2000, 2003), American Thoracic Society (ATS, 2001), Canadian Infectious Diseases Society/Canadian Thoracic Society (CIDS/CTS, 2000), US Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2001).

The national consensus guidelines for the management of CAP in adults, developed by the experts of Russian Respiratory Society, Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC),

and Alliance of Clinical Chemotherapy and Microbiology, were first issued in 2003. However, authors realized that this document needs to be revised and updated because of changing concept of CAP.

The second issue of the national guidelines contains data on epidemiology of CAP and new information about resistance of key respiratory pathogens in Russia (*Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*). Moreover, sections about etiology and diagnosis of CAP were updated, and new sections including the description of the main antimicrobial classes, review of real clinical practice of the CAP management, and quality indicators were also added.

Key words: community-acquired pneumonia, diagnosis, treatment, prophylaxis, guidelines.

Введение

Внебольничная пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Накопленные к настоящему времени данные служат основой для периодического обновления национальных рекомендаций по ведению больных с ВП. Основная цель клинических рекомендаций – улучшение диагностики и качества лечения больных с ВП в амбулаторной практике и стационаре.

Разработанные рекомендации адресованы, прежде всего, врачам-терапевтам и пульмонологам поликлиник и стационаров, реаниматологам, клиническим фармакологам, преподавателям медицинских ВУЗов, а также могут представлять интерес для врачей других специальностей. Клинические рекомендации могут служить основой разработки стандартов оказания медицинской помощи на федеральном и региональном уровнях.

В практических рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики и антибактериальной терапии ВП у взрослых. В то же время за рамками рекомендаций оказались такие важные проблемы как ВП у пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания и др.), восстановительное лечение и

реабилитация больных, перенесших ВП и др., которые, по мнению авторов, должны быть предметом отдельного обсуждения.

Авторы рекомендаций сделали попытку критически оценить обоснованность различных подходов к диагностике и лечению ВП с позиций доказательной медицины (табл. 1). С этой целью все представленные рекомендации были классифицированы в соответствии с уровнем доказательности. Данный подход выглядит строго обоснованным для разработки алгоритма по диагностике и обследованию пациентов с ВП. Вместе с тем возникли некоторые проблемы с определением уровней доказательности рекомендаций по антибактериальной терапии. Очень сложно корректно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антибиотиков. Это связано с тем, что большинство рандомизированных клинических исследований антибиотиков проводится до начала их широкого применения, когда уровень резистентности к ним минимальный. Кроме того, следует учитывать региональные особенности резистентности. Поэтому не всегда возможно распространять на Россию данные исследований, проведенных в других странах. Авторам представляется, что рекомендации по выбору антибиотиков должны основываться на мнении экспертов (*категория доказательств D*), но

Таблица 1. Категории доказательства для обоснования применения в клинических рекомендациях

Категория доказательства	Источник доказательства	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
B	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
C	Нерандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов
D	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме

учитывать и локальные данные об уровне антибиотикорезистентности.

I. Эпидемиология

ВП относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ), в 1999 г. в России среди лиц в возрасте ≥ 18 лет было зарегистрировано 440 049 случаев заболевания ВП (3,9%), а в 2003 г. во всех возрастных группах показатель заболеваемости составил 4,1%. Сходными с федеральными данными оказываются показатели заболеваемости и в отдельных регионах нашей страны: в Татарстане (2004 г.) – 2,8%, Свердловской области (2004 г.) – 3,5%, в Санкт-Петербурге (2003 г.) – 2,96%. Очевидно, однако, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в России, которая согласно расчетам достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1 500 000 человек. Но даже эти цифры не являются окончательными, поскольку у отдельных категорий обследуемых показатель заболеваемости ВП оказывается существенно выше. Так, в частности, по данным ежегодных отчетов медицинской службы Министерства обороны РФ заболеваемость ВП у военнослужащих срочной службы в 2000 – 2003 гг. превышала 40%.

Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6%, в старших возрастных группах – 25–44%. В течение года общее число взрослых больных (≥ 18

лет) ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 000 000 человек.

В США ежегодно диагностируется 5 000 000–6 000 000 случаев ВП, из которых более 1 000 000 требуют госпитализации. Из числа последних непосредственно от ВП умирают более 60 000 человек. Согласно данным Минздравсоцразвития России в 2003 г. в нашей стране от пневмонии умерли 44 438 человек, что составляет 31,0 случай на 100 000 населения. Смертность от ВП в республике Татарстан в 2002 г. составила 23,0 на 100 000, в Санкт-Петербурге в 2003 г. – 34,4 на 100 000, в Екатеринбурге с 2000 по 2004 гг. – 35,8–39,9 на 100 000.

Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии серьезной сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.), а также в случаях тяжелого течения ВП (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, частота дыхания ≥ 30 /мин, гипотензия, острая почечная недостаточность) этот показатель достигает 15–30%.

Анализ российских данных в отдельных регионах свидетельствует, что наиболее высокая смертность от ВП регистрируется у мужчин трудоспособного возраста.

Факторы риска летального исхода при ВП, включающие данные анамнеза, физического и лабораторного исследований, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Вероятность летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического обследования и лабораторных показателей [11]

Исследуемый критерий	Отношение шансов
Демография: мужской пол	1,3 (1,2–1,4)
История настоящего заболевания: переохлаждение	0,4 (0,2–0,7)
изменение психического статуса	2,0 (1,7–2,3)
одышка	2,9 (1,9–3,8)
Сопутствующие заболевания: хроническая сердечная недостаточность	2,4 (2,2–2,5)
иммунодефицитные состояния	1,6 (1,3–1,8)
сахарный диабет	1,2 (1,1–1,4)
поражение коронарных сосудов	1,5 (1,3–1,6)
онкологические заболевания	2,7 (2,5–2,9)
неврологические заболевания	4,4 (3,8–4,9)
заболевания почек	2,7 (2,5–2,9)
Физическое исследование: тахипноэ (ЧДД ≥ 28 в мин)	2,5 (2,2–2,8)
гипотермия (температура тела $\leq 37^\circ\text{C}$)	2,6 (2,1–3,2)
гипотензия (систолическое давление ≤ 100 мм рт. ст.)	5,4 (5,0–5,9)
Лабораторные исследования: азот мочевины крови ($\geq 7,14$ ммоль/л)	2,7 (2,3–3,0)
лейкопения ($\leq 4 \times 10^9$ /л)	5,1 (3,8–6,4)
лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9$ /л)	4,1 (3,5–4,8)
гипоксемия ($\text{PaO}_2 \leq 50$ мм рт. ст.)	2,2 (1,8–2,7)
наличие инфильтрации на рентгенограмме более чем в 1 доле	3,1 (1,9–5,1)

Одним из типичных для нашей страны факторов риска летального исхода является также позднее обращение пациентов за медицинской помощью.

II. Определение и классификация

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Поскольку ВП – острое инфекционное заболевание, то определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним, тем более, что диагноз «хроническая пневмония» является патогенетически не обоснованным, а соответствующий термин – устаревшим.

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-X, 1992 г.) ВП четко обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения. Так, из рубрики «Пневмония» исключены заболевания, вызываемые физическими (лучевой пневмонит) или химическими (например, т.н. «бензиновая» пневмония) факторами, а также имеющие аллергическое («эозинофильная пневмония») или сосудистое (инфаркт легкого

вследствие тромбоэмболии ветвей легочной артерии) происхождение. Воспалительные процессы в легких при ряде высококонтагиозных заболеваний, вызываемых облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы, рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм (*Ку-лихорадка, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп и др.*) и также исключены из рубрики «Пневмония».

Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в МКБ-X (табл. 3).

Однако недостаточная информативность и значительная продолжительность традиционных микробиологических исследований (отсутствие у 20–30% пациентов продуктивного кашля, невозможность выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов, идентификация возбудителя лишь спустя 48–72 ч с момента получения материала, трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью) являются

Таблица 3. Классификация пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.)

Рубрика	Нозологическая форма
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp. – J16.0 и «болезнь легионеров» – A48.1)
J15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J15.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i> spp.
J15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии
J16	Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз – A70, пневмоцистная пневмония – B59)
J16.0	Пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp.
J16.8	Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями
J17*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках
J17.0*	Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе – A42.0, сибирской язве – A22.1, гонорее – A54.8, нокардиозе – A43.0, сальмонеллезе – A022.2, туляремии – A721.2, брюшном тифе – A031, коклюше – A37)
J17.1*	Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни – B25.0, кори – B05.2, краснухе – B06.8, ветряной оспе – B01.2)
J17.2*	Пневмония при микозах
J17.3*	Пневмония при паразитозах
J17.8*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе – A70, Ку-лихорадке – A78, острой ревматической лихорадке – 100, спирохитозе – A69.8)
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

Примечание. *Указаны пневмонии при заболеваниях, классифицированных в других рубриках и не входящие в рубрику «Пневмония».

причиной отсутствия этиологического диагноза у 50–70% пациентов, что делает невозможным широкое практическое использование этиологической классификации пневмонии.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма пациента. Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. В соответствии с этой классификацией выделяют нижеследующие виды пневмонии.

1. **Внебольничная** (приобретенная вне лечебного учреждения) **пневмония** (синонимы: домашняя, амбулаторная).

2. **Нозокомиальная** (приобретенная в лечебном учреждении) **пневмония** (синонимы: госпитальная, внутрибольничная).

3. **Аспирационная пневмония.**

4. **Пневмония у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета** (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. Следует подчеркнуть, что такое подразделение никак не связано

с тяжестью течения заболевания, а основным и единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

Таким образом, под ВП следует понимать **острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, т. е. вне стационара, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.**

III. Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

Можно выделить четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие ВП:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит с поражением трикуспидального клапана, септический тромбофлебит);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Необходимо отметить, что основными являются первые два из вышеперечисленных механизмов.

Аспирация содержимого ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития ВП. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, например *Streptococcus pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, но нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильны-

ми. Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся практически у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна. Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и их стерильность.

При повреждении механизмов «самоочистения» трахеобронхиального дерева, например при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

Ингаляция микробного аэрозоля – менее часто наблюдаемый путь развития ВП. Он играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella* spp. Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеет гематогенное (например, *Staphylococcus* spp.) и прямое распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что ее этиология в подавляющем большинстве случаев связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, состав которой зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния здоровья.

IV. Этиология

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. Таким типичным возбудителем ВП является *S. pneumoniae* (30–50% случаев заболевания).

Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания:

- *Chlamydomphila pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Legionella pneumophila*.
- К редким (3–5%) возбудителям ВП относятся:
- *Haemophilus influenzae*

Таблица 4. Этиологическая структура (в %) ВП в зависимости от тяжести заболевания [3]

Микроорганизмы	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
		в терапевтическом отделении	в ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	5	17,3	21
<i>H. influenzae</i>	2,3	6,6	–
<i>S. aureus</i>	–	2,9	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	24	13,7	–
<i>C. pneumoniae</i>	–	10,1	–
<i>L. pneumophila</i>	–	1,3	5,8
Грамотрицательные аэробные бактерии	–	4,1	8,8
Возбудитель не установлен	48	Нет данных	35,6

- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии.

В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов).

Важно подчеркнуть, что нередко у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляется смешанная или ко-инфекция. Так, например, едва ли не у каждого второго больного с пневмококковой этиологией заболевания одновременно удается обнаружить серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекции.

Среди других возбудителей ВП нередко упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус), но в действительности они нечасто вызывают непосредственное поражение респираторных отделов легких. Вирусные респираторные инфекции, и прежде всего эпидемический грипп, безусловно, рассматриваются как ведущий фактор риска воспаления легких, являясь своеобразным «проводником» бактериальной инфекции. Однако вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани называть пневмонией не следует и, более того, необходимо четко от нее отграничивать, поскольку подход к лечению этих двух состояний принципиально различен. С этой точки зрения представляется не вполне удачным распространенный термин «вирусно-бактериальная пневмония», поскольку собственно бактериальная пневмония качественно отличается от чаще всего интерстициального вирусного поражения легких.

Следует помнить о том, что ВП может быть связана с новыми, ранее неизвестными возбудителями, вызывающими вспышки заболевания. К выявленным в последние годы возбудителям ВП можно отнести ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус птичьего гриппа и метапневмовирус.

Для некоторых микроорганизмов нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты, скорее всего, свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов. К таким микроорганизмам относятся:

- *Streptococcus viridans* (зеленящие стрептококки)
- *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулаза-негативные стафилококки
- *Enterococcus* spp.
- *Neisseria* spp.
- *Candida* spp.

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии. У пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю микоплазм и хламидий суммарно приходится около 25%. Последние не имеют существенного значения в этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в ОРИТ; в то же время у этой категории больных возрастает роль *Legionella* spp., а также *S. aureus* и энтеробактерий (табл. 4).

Ключевыми возбудителями ВП у пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний

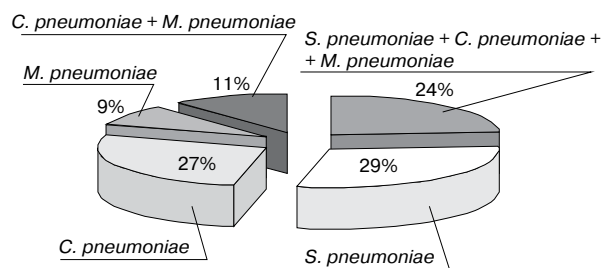


Рис. 1. Этиологическая структура ВП у пациентов молодого возраста [12].

(военнослужащие) при нетяжелом течении заболевания являются пневмококки, «атипичные» микроорганизмы и их сочетания (рис. 1).

Этиология ВП в домах престарелых не имеет принципиальных отличий, в целом структура возбудителей сходна с таковой у пожилых пациентов.

Летальность при ВП в зависимости от возбудителя представлена в табл. 5. Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *Legionella* spp.

Таблица 5. Летальность при ВП [13]

Возбудитель	Летальность, %
<i>S. pneumoniae</i>	12,3
<i>H. influenzae</i>	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	1,4
<i>Legionella</i> spp.	14,7
<i>S. aureus</i>	31,8
<i>K. pneumoniae</i>	35,7
<i>C. pneumoniae</i>	9,8

С практических позиций целесообразно выделять группы пациентов с ВП с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре, но и в прогнозе ВП (табл. 6).

V. Резистентность основных возбудителей к антимикробным препаратам (АМП)

***S. pneumoniae*.** Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к

пенициллину. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 60%, причем многие из них обладают резистентностью к трем и более классам антибиотиков [14–16]. Такие штаммы пневмококков называют полирезистентными.

Резистентность пневмококков к пенициллину обычно сочетается с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, тетрациклином и ко-тримоксазолу. В то же время сохраняют активность цефалоспорины III–IV поколений (кроме цефтазидима), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), ванкомицин и линезолид.

Данные мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ в рамках многоцентрового исследования ПеГАС с 1999 по 2005 гг. представлены в табл. 7. Как показывает исследование, частота выделения пневмококков нечувствительных к пенициллину в нашей стране остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы. Все *пенициллинорезистентные пневмококки* (ПРП) в России сохраняют чувствительность к амоксициллину/клавуланату, а резистентность к цефтриаксону варьирует от 0 до 2%.

Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам также остается невысокой: частота выявления штаммов, нечувствительных к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) составляет 6–9%. Уровень устойчивости к 16-членным макролидам (спирамицин) и линкозамидам оказывается еще более низким ($\leq 4,5\%$).

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae*

Таблица 6. Группы пациентов с ВП и вероятные возбудители

Группы	Характеристика пациентов	Вероятные возбудители
1	Амбулаторные пациенты ВП нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
2	Амбулаторные пациенты ВП нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
3	Госпитализированные пациенты (отделение общего профиля) ВП нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
4	Госпитализированные пациенты (ОРИТ) ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

Таблица 7. Распределение штаммов (%) *S. pneumoniae*, резистентных к различным АМП (по данным многоцентрового исследования ПеГАС, в 1999–2005 гг. [17])

Антимикробный препарат	1999–2000 гг. (n=210)	2001–2003 гг. (n=581)	2003–2005 гг. (n=919)
	УР/Р	УР/Р	УР/Р
Бензилпенициллин	7/2	8,3/1,9	6,9/1,2
Амоксициллин	0,5/0	0/0	0,3/0
Амоксициллин/клавуланат	0/0	0/0	0,3/0
Цефтриаксон	1/1	0/0	1,1/0,9
Эритромицин	0/6	0,2/8,8	0,2/6,4
Азитромицин	0,5/5,5	0,5/8,3	0,2/6,2
Кларитромицин	0,5/5,5	0,5/8,1	0,3/6,1
Мидекамицин	3/1	0,5/4,0	0/0,1
Клиндамицин	0/2	0,2/3,3	3,6/0
Левофлоксацин	0/0	0/0	0,1/0
Тетрациклин	2/25	2,4/25,1	4,8/24,8
Ко-тримоксазол	26/7	26,5/5	29/11,7
Хлорамфеникол	0/5	0/8,6	0/5,9
Ванкомицин	0/0	0/0	0/0

Примечание: УР – умеренно резистентные, Р – резистентные.

сохраняют респираторные фторхинолоны (частота выявления среди пневмококков резистентности к левофлоксацину в 2003–2005 гг. составила 0,1%) и ванкомицин.

Следует отметить тенденцию к росту устойчивости пневмококков к тетрациклину и ко-тримоксазолу, несмотря на отмечающееся в последние годы существенное сокращение их использования при респираторных инфекциях в амбулаторной практике.

***H. influenzae*.** Основным механизмом резистентности *H. influenzae* связан с продукцией β -лактамаз, гидролизующих аминопенициллины. Однако, как показывает исследование ПеГАС-II, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* в РФ в 2003–2005 гг. составил 4,7%. Не было выявлено штаммов, устойчивых к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III и IV поколений (ЦС III–IV) – цефтриаксону и цефепиму, карбапенемам и фторхинолонам. Резистентность к рифампицину составила 3,5%, к тетрациклину – 5,0%. Наиболее высокий уровень устойчивости *H. influenzae* отмечался к ко-тримоксазолу (29,8% нечувствительных штаммов).

VI. Клинические и рентгенологические симптомы и признаки ВП

В общем виде ключевые клинические и рентгенологические признаки и симптомы ВП могут быть сформулированы следующим образом.

- В большинстве случаев, основываясь на анализе клинко-рентгенологической картины заболевания, не удается с определенностью высказаться о вероятной этиологии ВП. В связи с этим разделение ВП на «типичную» (например, пневмококковую) и «атипичную» (микоплазменную или хламидийную) лишено особого клинического значения.

- Такие признаки ВП, как начало с острой лихорадки, боль в грудной клетке и т.д., могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70%, а клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания. Нередко ВП «дебютирует» симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний.

- Поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии (более 4 ч) у госпитализированных пациентов обуславливают худший прогноз заболевания.

- Плевральный выпот, как правило, ограниченный, осложняет течение ВП в 10–25% случаев и не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.

- Образование полостей деструкции в легких не характерно для пневмококковой, микоплазменной и хламидийной ВП, а скорее свидетельствует в пользу стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных бактерий и анаэробов.

• Ретикулонодулярная инфильтрация в базальных отделах легких характерна для микоплазменной ВП (однако в 20% случаев микоплазменная пневмония может сопровождаться очагово-сливной инфильтрацией в проекции нескольких сегментов или даже доли).

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам.

Информация, получаемая при **физическом обследовании** пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих заболеваний. Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Впрочем, у части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных). Диагностическая ценность данных анамнеза и физического обследования представлена на рис. 2.

Наиболее важным диагностическим исследованием является **рентгенография органов грудной клетки**. Диагностика ВП практически всегда предполагает обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей. Ценность рентгенографии состоит не только в самом факте визуализации пневмонической инфильтрации, но и в оценке динамики

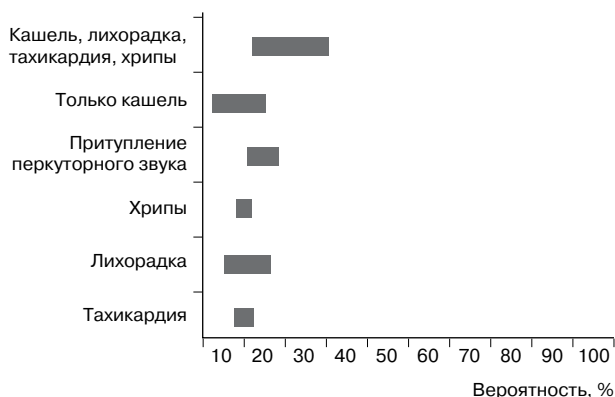


Рис. 2. Вероятность диагностики ВП по данным анамнеза и физического обследования [11]

патологического процесса и полноты выздоровления. Изменения на рентгенограмме (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) соответствуют степени тяжести заболевания и могут служить «проводником» в выборе антибактериальной терапии.

Однако следует иметь в виду, что рентгенография органов грудной клетки не обладает абсолютной чувствительностью в визуализации очагово-инфильтративных изменений в легких. В этой связи важно представлять те клинические ситуации, при которых назначение **компьютерной томографии** больному с предполагаемой пневмонией является вполне обоснованным и целесообразным: а) у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгенограмме (флюорограмме) отсутствуют; б) при рентгенологическом исследовании больного с предполагаемой пневмонией выявлены нетипичные для данного заболевания изменения (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве тромбоэмболии легочной артерии, абсцесс легкого и др.); в) рецидивирующая пневмония, при которой инфильтративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предыдущем эпизоде заболевания, или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает 4 нед.

VII. Лабораторная диагностика и дополнительные методы исследования

Данные клинического анализа крови не позволяют высказаться о потенциальном возбудителе ВП. Однако лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз выше $25 \times 10^9/\text{л}$ являются неблагоприятными прогностическими признаками.

Биохимические анализы крови (функциональные тесты печени, почек, гликемия и др.) не дают какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на поражение ряда органов/систем, что имеет прогностическое значение.

У пациентов с явлениями дыхательной недостаточности, обусловленной распространенной пневмонической инфильтрацией, массивным плевральным выпотом, развитием ВП на фоне **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** необходимо определение напряжения **газов артериальной крови**. При этом гипоксемия со снижением уровня pO_2 ниже 60 мм рт. ст. (при дыхании комнатным

воздухом) является прогностически неблагоприятным признаком и указывает на необходимость помещения больного в ОРИТ. Распространенная в нашей стране практика исследования газов в капиллярной крови имеет относительную диагностическую ценность, плохую воспроизводимость и зачастую не соответствует результатам исследования образцов артериальной крови.

Результативность микробиологической диагностики во многом зависит от своевременности и правильности забора клинического материала. Наиболее часто исследуемым материалом является мокрота, получаемая при откашливании. Следует помнить, что достоверность получаемых результатов во многом зависит от соблюдения правил ее забора, приведенных ниже.

1. Мокроту необходимо собирать утром, до приема пищи.

2. Перед сбором мокроты необходимо почистить зубы, внутреннюю поверхность щёк, тщательно прополоскать рот водой.

3. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки.

4. Сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее, чем через 2 ч после забора.

Первым этапом микробиологического исследования является окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении $\times 100$), культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае, скорее всего, изучаемый материал значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке значительного количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *S. pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл – *H. influenzae*) может служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных.

У тяжелобольных, в том числе у большинства госпитализированных пациентов, следует до начала антибактериальной терапии провести посевы венозной крови (производится взятие 2 образцов крови из 2 разных вен). При венепункции следу-

ет соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора вначале 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода. Следует дождаться высыхания антисептика, а после обработки антисептиком место пункции нельзя более пальпировать. Необходимо отбирать не менее 10,0 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному увеличению частоты положительных результатов гемокультуры.

Однако, несмотря на важность получения лабораторного материала (мокрота, кровь) до назначения антибиотиков, микробиологическое исследование не должно служить причиной задержки начала антибактериальной терапии. В первую очередь это относится к пациентам с тяжелым течением заболевания.

Серологическая диагностика инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* spp., не рассматривается в ряду обязательных методов исследования, поскольку, с учетом повторного взятия сыворотки крови в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции (через несколько недель от начала заболевания), это не клинический, а эпидемиологический уровень диагностики.

Определение антигенов. В настоящее время получили распространение иммуноферментный тест с определением в моче специфического растворимого антигена *L. pneumophila* (1-й серотип), а также иммунохроматографический тест с определением пневмококкового антигена в моче. Однако в нашей стране эти методы экспресс-диагностики не зарегистрированы и их применение не вышло за рамки отдельных клинических центров.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод является перспективным для диагностики таких возбудителей как *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*. Однако место ПЦР в этиологической диагностике ВП еще не определено, и этот метод в настоящее время не рекомендуется для широкого использования.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя $>1,0$ см) **исследование плевральной жидкости** должно предполагать подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, определение рН, активности *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивость, посев для выявления аэробов, анаэробов и микобактерий.

Инвазивные методы диагностики. Фиброbronхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного материала

Таблица 8. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грам(-) бактерии (чаще – <i>K. pneumoniae</i>)
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

(«защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) рекомендуются только при подозрении на туберкулез легких и отсутствии продуктивного кашля, «обструктивной пневмонии» на почве бронхогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и т. д.

В последние годы у госпитализированных пациентов для определения тяжести состояния все большее внимание привлекает **исследование сывороточного уровня С-реактивного белка и прокальцитонина**. Показано, что наиболее высокая концентрация С-реактивного белка отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией. Уровень прокальцитонина, по разным данным, также коррелирует с тяжестью состояния пациентов с ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода. Однако окончательного мнения о целесообразности использования вышеуказанных тестов для дифференциации этиологии и определения тяжести течения ВП пока нет.

VIII. Критерии диагноза

Диагноз ВП является **определенным** (категория доказательств А) при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания (тем-

пература тела >38,0°C); б) кашель с мокротой; в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); г) лейкоцитоз >10×10⁹/л и/или палочкоядерный сдвиг (>10%). В этой связи следует по возможности стремиться к клинико-рентгенологическому подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромосходных заболеваний/патологических состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки) делает диагноз ВП **неточным/неопределенным** (категория доказательств А). При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение/тупость перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным** (категория доказательств А).

Диагностика ВП, основывающаяся на результатах физического и рентгенологического обследования, может быть приравнена лишь к синдромному диагнозу; нозологическим же он становится после определения возбудителя заболевания.

Определенную помощь для прогнозирования этиологии ВП может оказать тщательное изучение эпидемиологического анамнеза (*категории доказательств В и С*) – табл. 8.

Необходимо также учитывать и особенности клинического течения ВП в зависимости от ее этиологии (*категории доказательств В и С*). Так, для пневмококковой ВП характерны острое начало, высокая лихорадка, боли в грудной клетке; для легионеллезной – диарея, неврологическая симптоматика, тяжелое течение заболевания, нарушения функции печени; для микоплазменной – мышечные и головные боли, симптомы инфекции верхних дыхательных путей.

Несмотря на то, что в отдельных случаях прослеживается связь между возбудителем ВП и ее клиническими и рентгенологическими проявлениями, особенности клинико-рентгенологического течения ВП не могут считаться адекватными предикторами этиологии заболевания (*категория доказательств В*). При этом конкретные клинические проявления чаще связываются не с биологией возбудителя, а с такими факторами макроорганизма, как возраст, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний (*категория доказательств В*). В этой связи разделение ВП на «типичную» (вызываемую, прежде всего *S. pneumoniae*,) и «атипичную» (обусловленную *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) лишено особого клинического смысла.

Для установления этиологии ВП проводится бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты и культуральное исследование мокроты. Такое исследование является обязательным в стационаре и необязательным в амбулаторных условиях. Однако, ввиду ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования, этиологию ВП не удается установить в 25–60% случаев (*категории доказательств В и С*).

Следует помнить, что никакие диагностические исследования не должны быть причиной задержки с началом антибактериальной терапии (*категория доказательств В*).

IX. Характеристика основных классов АМП

Природная активность АМП в отношении возбудителей ВП представлена в табл. 9.

Бета-лактамы антибиотиков. Бета-лактамам антибиотикам принадлежит важная роль в лече-

нии пациентов с ВП, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП (в первую очередь *S. pneumoniae*), низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, бета-лактамы сохраняют высокую клиническую эффективность при ВП, вызванной ПРП. В большинстве исследований у пациентов без тяжелых нарушений иммунитета не установлено связи между резистентностью к пенициллину и худшими исходами лечения ВП.

Наибольшее значение при терапии ВП у амбулаторных пациентов имеют аминопенициллины (амоксициллин), в том числе в комбинации с ингибиторами β -лактамаз (амоксициллин/клавуланат и др.).

Амоксициллин обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β -лактамазы. По сравнению с ампициллином обладает значительно более высокой биодоступностью при приеме внутрь, не зависящей от приема пищи, реже вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, ряда энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β -лактамазы.

Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат при дозировании из расчета 80–90 мг/кг в сутки по амоксициллину сохраняют активность в отношении ПРП. Появившаяся в последнее время форма амоксициллина/клавуланата с повышенным содержанием амоксициллина и меньшей долей клавуланата (875/125 мг) позволяет использовать препарат 2 раза в сутки и характеризуется улучшенной переносимостью.

Ключевыми препаратами для лечения госпитализированных пациентов с ВП являются цефалоспорины II–IV поколения – цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, которые характеризуются высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, в том числе ПРП, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также ряда энтеробактерий (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим). Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки.

Бензилпенициллин сохраняет высокую активность в отношении *S. pneumoniae*, в том числе ПРП,

Таблица 9. Природная *in vitro* активность АМП в отношении основных возбудителей ВП

Антимикробный препарат	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бензилпенициллин ¹	+++	0	+	0	0	0	0	0	0
Ампициллин	++	+	++	0	0	0	0	0	0
Амоксициллин	+++	+++	++	0	0	0	0	0	0
Ингибиторзакисные аминопенициллины ²	+++	+++	+++	0	0	+++	0	++	0
Цефазолин	+	0	+	0	0	+++	0	0	0
Цефуросим	++	+	++	0	0	++	0	++	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	0	++	0	+++	0
Цефтазидим	0	0	+++	0	0	0	0	+++	+++
Цефепим	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++
Имипенем, меропенем ³	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++
Эртапенем	++	+	+++	0	0	++	0	+++	0
Эритромицин, спирамицин, рокситромицин	+++	++	0	+++	+++	++	+	0	0
Азитромицин, кларитро- мицин	+++	++	++	+++	+++	++	0	0	0
Доксициклин	++	++	++	+++	++	++	0	0	0
Клиндамицин, линкомицин ⁴	+++	++	0	0	0	+++	+	0	0
Ко-тримоксазол	++	+	++	0	+	++	++	+	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	++	+++	+	+	+++	+++
Левовфлоксацин, моксифлок- сацин, гемифлоксацин ⁵	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++
Ванкомицин	+++	+++	0	0	0	+++	+++	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	0	+++	+++	0	0

Примечание. ПЧП и ПРП – пенициллиночувствительные и пенициллинорезистентные штаммы *S. pneumoniae*; MSSA и MRSA – метициллиночувствительные и метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*; +++ – высокая активность, подтвержденная клиническими данными; АМП может быть препаратом выбора; ++ – хорошая активность, подтвержденная клиническими данными; АМП может быть препаратом альтернативы; + – низкая активность АМП; 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях при активности *in vitro*).

Пустой квадрат – недостаточно информации об активности АМП; ¹ распространённость нечувствительных к бензилпенициллину пневмококков в РФ составляет 8,1% (из них – 1,2% – штаммы с высоким уровнем резистентности – МПК ≥ 2 мг/л); ² амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам; ³ имипенем несколько более активен в отношении грамположительных кокков; ⁴ линкомицин по активности *in vitro* уступает клиндамицину в отношении большинства возбудителей; ⁵ активность моксифлоксацина в отношении *P. aeruginosa* ниже, чем у левофлоксацина и не имеет клинического значения.

и рекомендуется в первую очередь при подтвержденной пневмококковой этиологии ВП.

Цефуроксим и амоксициллин/клавуланат могут использоваться в виде ступенчатой терапии ВП у госпитализированных пациентов.

Среди карбапенемов самым перспективным для лечения ВП препаратом является эртапенем. По активности в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов он сходен с имипенемом и меропенемом, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Клиническая и микробиологическая эффективность эртапенема доказана у госпитализированных пациентов с ВП. Достоинством препарата является возможность его однократного применения в сутки.

Основным недостатком всех бета-лактамов антибиотиков является отсутствие активности в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*).

Макролиды. Достоинством макролидов, наряду с их действием на *S. pneumoniae*, является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*). Азитромицин и кларитромицин имеют также клинически значимую активность в отношении *H. influenzae*.

Современные макролиды хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с бета-лактамовыми антибиотиками.

Макролиды являются препаратами выбора при терапии ВП, вызванной «атипичными» микроорганизмами (микоплазмы, хламидии), легионеллезной пневмонии (эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Эритромицин, кларитромицин, спирамицин и азитромицин доступны как в парентеральной, так и пероральной *лекарственных формах* (ЛФ), что делает возможным их применение в рамках ступенчатой терапии ВП.

Новая ЛФ кларитромицина для перорального приема с замедленным высвобождением характеризуется более длительным поддержанием терапевтических концентраций препарата в крови и тканях в отношении респираторных возбудителей, что позволяет принимать препарат один раз в сутки, а также лучшим профилем безопасности.

Как показал ряд исследований, применение макролидов в комбинации с бета-лактамами (по сравнению с монотерапией бета-лактамами) у госпитализированных пациентов с ВП сопровождается

сокращением длительности пребывания в стационаре, снижением летальности, уменьшением прямых затрат на лечение.

Однако имеются сообщения о неэффективности макролидов при устойчивости к ним *S. pneumoniae in vitro*, которые в большинстве случаев наблюдались при тяжелом течении ВП, сопровождавшейся бактериемией.

Фторхинолоны. Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ВП имеют фторхинолоны III–IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.). Левофлоксацин и моксифлоксацин действуют на всех наиболее вероятных возбудителей ВП, включая ПРП, β -лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, причём их активность в отношении микоплазм, хламидий, легионелл и *S. aureus* существенно выше по сравнению с фторхинолонами II поколения.

Хорошие антимикробные свойства препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность применения однократно в сутки, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани) [18].

Наличие пероральной и парентеральной ЛФ у левофлоксацина и моксифлоксацина позволяет использовать их для ступенчатой терапии ВП у госпитализированных пациентов.

В клинических исследованиях левофлоксацин и моксифлоксацин продемонстрировали, по меньшей мере, сопоставимую с макролидами и бета-лактамами клиническую эффективность у амбулаторных и госпитализированных пациентов с ВП. Однако более широкое применение фторхинолонов III–IV поколения лимитирует риск роста резистентности *S. pneumoniae*.

Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) в связи с низкой активностью в отношении *S. pneumoniae* и «атипичных» возбудителей (за исключением *Legionella* spp.) в монотерапии при ВП применять нецелесообразно.

Тетрациклины. Среди тетрациклинов наиболее приемлемым, учитывая фармакокинетические особенности, переносимость и удобство применения, является доксициклин. Он характеризуется хорошей активностью в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*). Ещё одним его достоинством является низкая стоимость и доступность препарата. Однако высокая частота выделения тетрациклино-резистентных штаммов *S. pneumoniae* в России не позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для эмпирической терапии ВП.

Препараты других групп. Единственным доступ-

ным в настоящее время в клинической практике оксазолидиноном, продемонстрировавшем эффективность при ВП доказанной или предполагаемой пневмококковой этиологии, является линезолид. Основным преимуществом препарата является высокая активность в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, включая ПРП и метициллинорезистентные *S. aureus*. Преимуществом является также наличие пероральной и парентеральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать препарат у госпитализированных пациентов для ступенчатой терапии.

Линезолид не активен в отношении «атипичных» возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.).

Перспективные АМП и новые ЛФ АМП. Гемифлоксацин – новый пероральный фторхинолон, характеризуется наиболее высокой среди данного класса препаратов активностью в отношении *S. pneumoniae*, высокоактивен в отношении других грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также «атипичных» возбудителей. В ходе клинических исследований гемифлоксацин продемонстрировал сравнимую с амоксициллином/клавуланатом эффективность при нетяжелой ВП; у госпитализированных пациентов по эффективности не уступал ступенчатой терапии цефтриаксоном/цефуросимом ± макролид.

Телитромицин представляет собой первый препарат из группы кетолидов, полусинтетических производных эритромицина А. Спектр активности этого антибиотика сходен с макролидами, однако он более активен в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы *S. pneumoniae*, устойчивые к пенициллину и макролидам. Активность в отношении *H. influenzae* не зависит от продукции β-лактамаз и устойчивости к аминопенициллинам. Препарат имеет длительный период полувыведения, принимается однократно в сутки. В ходе клинических исследований при нетяжелой ВП телитромицин, который применяли в течение 5–7 дней, продемонстрировал эффективность, сравнимую с традиционно применяемыми препаратами.

В апреле 2004 г. в Российской Федерации зарегистрирован азитромицин в форме для внутривенного введения. Рекомендуемая доза его составляет 0,5 г один раз в сутки не менее двух дней с последующим переходом на прием внутрь (общая длительность лечения составляет 7–9 дней). Согласно результатам клинических исследований ступенчатая монотерапия азитромицином у пациентов с нетяжелой ВП, госпитализированных в отделение общего профиля, по эффективности сопоставима

с препаратами сравнения (цефалоспорины II–III поколения ± эритромицин), а удобство дозирования и сокращение длительности антибактериальной терапии определяют фармакоэкономические преимущества азитромицина.

Еще одна новая ЛФ азитромицина представляет собой микрокристаллическую субстанцию в виде азитромицина дигидрата, которая при восстановлении в воде образует щелочную суспензию. Это обуславливает медленное высвобождение действующего вещества в желудке и двенадцатиперстной кишке. Однократный прием новой ЛФ азитромицина в дозе 2,0 г позволяет создавать более высокие и стабильные концентрации препарата в плазме, обеспечивая эффективность, сравнимую со стандартным 3–5-дневным курсом терапии. Согласно результатам клинических исследований однократный прием новой ЛФ азитромицина при нетяжелой ВП не уступал по эффективности 7-дневной терапии кларитромицином и левофлоксацином.

К новым ингибиторозащищенным АМП относится амоксициллин/сульбактам. По своим основным характеристикам и показаниям к применению при ВП он сходен с амоксициллином/клавуланатом, предназначен как для приема внутрь (соотношение компонентов 1:1), так и для парентерального введения (соотношение компонентов 2:1).

Х. Этиотропная терапия ВП

В данном разделе представлен выбор АМП для этиотропной терапии ВП с учетом природной активности препаратов в отношении основных возбудителей ВП [19]. Однако в каждой конкретной ситуации необходимо учитывать распространенность и характер вторичной резистентности возбудителей.

***S. pneumoniae*.** Препаратами выбора для лечения пневмококковой ВП являются бета-лактамы – бензилпенициллин, аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), в том числе ингибиторозащищенные (амоксициллин/клавуланат и др.) и цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Макролидные антибиотики являются препаратами выбора или альтернативы при аллергии на бета-лактамы. Высокой эффективностью (в том числе при ВП, вызванной ПРП) также обладают респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), ванкомицин и линезолид.

***H. influenzae*.** Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *H. influenzae*, являются аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), амоксициллин/клавуланат (активен в отношении штаммов, продуцирующих

β -лактамазы), цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

M. pneumoniae, C. pneumoniae. Наибольшей природной активностью в отношении «атипичных» возбудителей обладают макролиды, тетрациклины (доксициклин), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые и являются препаратами выбора при ВП микоплазменной и хламидийной этиологии. Сообщения о наличии приобретенной устойчивости вышеуказанных микроорганизмов к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам остаются единичными и не имеют существенного клинического значения.

Legionella spp. Препаратом выбора для лечения легионеллезной ВП является эритромицин (в монотерапии или в комбинации с рифампицином). Равными ему по эффективности являются кларитромицин и азитромицин. Высокоэффективными препаратами при лечении легионеллезной ВП также считаются ранние и респираторные фторхинолоны.

S. aureus. Препаратом выбора при стафилококковых пневмониях, вызванных MSSA, является оксациллин, альтернативой могут быть амоксициллин/клавуланат, ЦС I поколения, линкозамиды. В случае выявления MRSA рекомендуется использование ванкомицина или линезолида, причём последнему следует отдавать предпочтение вследствие фармакокинетических особенностей.

Enterobacteriaceae. Высокой природной активностью в отношении этих возбудителей обладают амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны.

XI. Выбор места лечения

В соответствии с современными подходами к ведению взрослых пациентов с ВП значительное их число может лечиться на дому [20]. В этой связи особое значение приобретает определение критериев или показаний к госпитализации. Известен ряд клинико-лабораторных шкал, которые на основании оценки степени тяжести ВП и/или прогноза дают рекомендации по выбору места лечения. Наибольшее распространение в мире получила шкала PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*), предполагающая определение 20 клинических и лабораторных параметров, на основании которых устанавливается так называемый индекс тяжести пневмонии (PSI – pneumonia severity index), прогнозируется риск летального исхода и даются рекомендации по выбору места лечения. Однако для определения PSI необходимо исследование целого ряда биохимических параметров, включая мочевины, натрий, глюкозу,

гематокрит, рН артериальной крови, что недоступно в амбулаторно-поликлинических учреждениях и в большинстве стационаров РФ.

Определенные перспективы при решении вопроса о месте лечения пациентов с ВП в настоящее время связывают с использованием прогностических шкал CURB-65/CRB-65. В их основе лежит модифицированная шкала Британского торакального общества, предполагающая оценку 5 и 4 параметров соответственно:

- C** – нарушение сознания;
- U** – азот мочевины крови >7 ммоль/л (отсутствует в шкале CRB-65);
- R** – частота дыхания (ЧД) ≥ 30 /мин;
- B** – низкое диастолическое (ДАД) или систолическое (САД) артериальное давление: ≤ 60 мм рт.ст. и <90 мм рт.ст. соответственно;
- 65** – возраст ≥ 65 лет.

Минимальное число баллов по данной шкале составляет 0, максимальное – 4 или 5 баллов. С практической точки зрения наибольший интерес вызывает шкала CRB-65, применение которой возможно в амбулаторных условиях, так как для этого не требуется измерение азота мочевины крови. Пример использования шкалы CRB-65 представлен на рис. 3.

Предварительные исследования показывают,

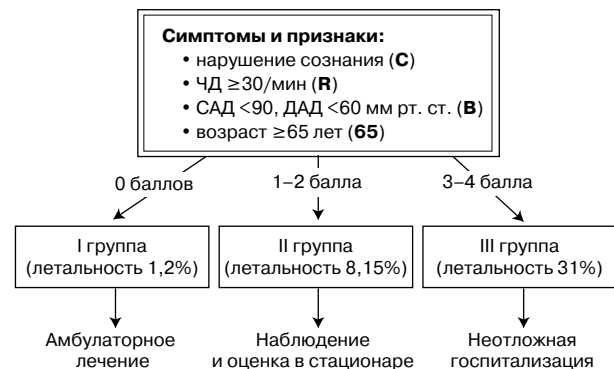


Рис. 3. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП [21].

что ее предсказательный потенциал в отношении пациентов низкого риска неблагоприятного прогноза не уступает шкале PORT. Тем не менее, необходимы дальнейшие проспективные исследования по ее валидации, в том числе в РФ.

Важно помнить, что любая из прогностических шкал является только ориентиром в выборе места лечения, в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться лечащим врачом пациента индивидуально. Иными словами, определение места лечения пациента с ВП остается «искусством

медицины», которое не способен подменить ни один из имеющихся алгоритмов оценки прогноза заболевания.

При решении вопроса о ведении пациента с ВП в условиях стационара следует учитывать нижеследующие показания к госпитализации.

1. Данные физического обследования: частота дыхания ≤ 30 /мин; диастолическое артериальное давление ≤ 60 мм рт.ст.; систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст.; частота сердечных сокращений ≥ 125 /мин; температура тела $< 35,0^\circ\text{C}$ или $\geq 40,0^\circ\text{C}$; нарушение сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови $< 4,0 \times 10^9$ /л или $> 25,0 \times 10^9$ /л; $\text{SaO}_2 < 92\%$ (по данным пульсоксиметрии), $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. и/или $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови $> 176,7$ мкмоль/л или азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализующаяся более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации $> 50\%$ в течение ближайших 2 суток); гематокрит $< 30\%$ или гемоглобин < 100 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,35$), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Вопрос о **предпочтительности стационарного лечения** ВП может быть рассмотрен в нижеследующих случаях.

1. Возраст старше 60 лет.

2. Наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания).

3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.

4. Желание пациента и/или членов его семьи.

В тех случаях, когда у пациента имеют место признаки тяжелого течения ВП (тахипноэ ≥ 30 /мин; систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст.; двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септи-

ческий шок или необходимость введения вазопрессоров > 4 ч; острая почечная недостаточность) требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

XII. Рекомендации по лечению амбулаторных пациентов

Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. К ним относятся:

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови.

Диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины заболевания и данных физического обследования без проведения рентгенологического исследования. Однако **рентгенография грудной клетки целесообразна** в плане оценки тяжести заболевания и для решения вопроса о госпитализации.

Рутинная микробиологическая диагностика ВП в амбулаторной практике недостаточно информативна и не оказывает существенного влияния на выбор антибактериального препарата (*категория доказательств В*).

Выбор стартовой антибактериальной терапии

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в табл. 10. Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют две группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии.

В первую группу включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии. У этих пациентов адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (*категория доказательств С*). В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин (*категория доказательств D*) или макролидные антибиотики. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов (*категория доказательств А*).

Макролидам следует отдавать предпочтение в первую очередь при непереносимости бета-лактамов или при подозрении на «атипичную» этиологию

Таблица 10. Антибактериальная терапия ВП у пациентов в амбулаторных условиях

Группы больных	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Первая. Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутри или макролиды внутрь ¹	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь ²	—
Вторая. Нетяжелая ВП у пациентов 60 лет и старше и/или с сопутствующими заболеваниями	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат внутрь или амоксициллин/ сульбактам внутрь	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь	Сопутствующие заболевания, влияющие на этиологию и прогноз при ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дистрофия

Примечание.¹ Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин, спирамицин). Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

² Также может назначаться доксициклин, однако исключительно при подозрении на «атипичную» этиологию пневмонии, при этом следует учитывать высокий (>25%) уровень резистентности к нему пневмококков в России.

заболевания (микоплазма, хламидии). В качестве альтернативных препаратов у этой группы пациентов рекомендуются респираторные фторхинолоны.

Во вторую группу включены лица пожилого возраста (60 лет и старше) и/или пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые влияют на этиологию и являются факторами риска неблагоприятного прогноза при ВП:

- ХОБЛ,
- сахарный диабет,
- застойная сердечная недостаточность,
- хроническая почечная недостаточность,
- цирроз печени,
- алкоголизм, наркомания,
- дефицит массы тела.

У пациентов этой группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности) у этих больных возрастает, в качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин/клавуланат. У пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии бета-лактамами и макролидами в связи с возможной хламидийной этиологией ВП. Альтернативой комбинированной терапии бета-лактамами и макролидами может быть применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Распространенную в некоторых регионах

практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.) при лечении ВП следует признать ошибочной, так как они не активны в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей.

Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ перед пероральными. Они могут применяться лишь в единичных случаях (например, предполагаемая низкая комплаентность при приеме пероральных препаратов, отказ или невозможность своевременной госпитализации). У молодых пациентов (<60 лет) при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний может применяться цефтриаксон внутримышечно. У пациентов 60 лет и старше рекомендуется цефтриаксон внутримышечно. Возможно сочетание вышеуказанных препаратов с макролидами или доксициклином.

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала терапии. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксика-

Таблица 11. Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии ВП в амбулаторных условиях

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролиды Доксициклин	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>)
Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам	Макролиды Доксициклин Респираторные фторхинолоны	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>)
Макролиды	Бензилпенициллин Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Респираторные фторхинолоны	Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или грам(-) бактерии

Примечание: макролиды или доксициклин могут назначаться как вместо, так и в дополнение к бета-лактамам.

ции, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии приведены в табл. 11. В случае отсутствия адекватного эффекта при терапии амоксициллином, его следует заменить на (или добавить) макролидный антибиотик (*категория доказательств С*).

Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3–4 дней. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней (*категория доказательств С*). В эти же сроки обычно наблюдается исчезновение лейкоцитоза. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии должна составлять 14 дней, хотя имеются клинические данные об эффективности и более коротких курсов антибактериальной терапии при ВП, вызванной «атипичными» микроорганизмами.

Критерии адекватности антибактериальной терапии ВП:

- температура <37,5 °С;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови <10×10⁹/л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%;

- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации (табл. 12). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции (*категория доказательств D*).

Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии (*категория доказательств D*).

Вместе с тем, при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др. (см. раздел XII).

XIII. Рекомендации по лечению госпитализированных пациентов

Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и месте лечения пациента (терапевтическое отделение или ОРИТ). К ним относятся (*категории доказательств В и С*):

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;

Таблица 12. Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены АМП

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0–37,5 °С)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться в течение 1–2 мес после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1–2 мес после перенесенной ВП, особенно у курящих, пациентов с ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3–4 нед и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Ускоренная СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

Таблица 13. Критерии тяжелого течения ВП

Клинические*	Лабораторные*
<ul style="list-style-type: none"> • Острая дыхательная недостаточность: <ul style="list-style-type: none"> – ЧДД >30 в мин – SaO₂ <90% • Гипотензия <ul style="list-style-type: none"> – систолическое АД <90 мм рт. ст. – диастолическое АД <60 мм рт. ст. • Двух- или многодолевое поражение • Нарушение сознания • Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкопения (<4×10⁹/л) • Гипоксемия:- <ul style="list-style-type: none"> – SaO₂ <90% – PO₂ <60 мм рт. ст. • Гемоглобин <100 г/л • Гематокрит <30% • Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови >176,7 мкмоль/л, азот мочевины >7,0 ммоль/л)

Примечание: * При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты);
- микробиологическая диагностика:
 - микроскопия мазка, окрашенного по Граму;
 - культуральное исследование мокроты для выделения возбудителя и оценки его чувствительности к антибиотикам;
 - исследование гемокультуры (оптимально проводить забор двух проб венозной крови из разных вен).

При тяжелой ВП целесообразно исследовать газы артериальной крови (PO₂, PCO₂) для уточнения потребности в проведении *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ) (*категория доказательств А*). При наличии плеврального выпота производят плевральную пункцию и выполняют цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование плевральной жидкости (*категории доказательств С и D*).

Критерии тяжелого течения ВП и необходимость ведения пациента в ОРИТ

При поступлении пациента с ВП в стационар необходимо, прежде всего, оценить тяжесть его состояния и решить вопрос о месте лечения (отделение общего профиля или ОРИТ).

Тяжелая ВП – это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведения интенсивной терапии (табл. 13). Наличие каждого из указанных критериев достоверно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания (*категория доказательств А*).

При ВП крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния пациента с целью выявления признаков тяжелой ВП, требующих неотложной терапии (*категория доказательств D*), которую следует проводить в ОРИТ.

Таблица 14. Антибактериальная терапия ВП у госпитализированных пациентов

Группы больных по тяжести течения ВП	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии	Комментарии
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<p>Препараты выбора:</p> <ul style="list-style-type: none"> бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь¹; ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь¹; амоксциллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь¹; цефуроксим в/в, в/м ± макролид внутрь¹; цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь¹; цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь¹ 	<p>Альтернативные препараты: респираторные фторхинолоны в/в (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p> <p>Азитромицин в/в</p> <p>Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь</p>
Пневмония тяжелого течения ²	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<p>Препараты выбора:</p> <ul style="list-style-type: none"> амоксциллин/клавуланат в/в + макролид в/в; цефотаксим в/в+ макролид в/в; цефтриаксон в/в+ макролид в/в 	<p>Альтернативные препараты: респираторные фторхинолоны в/в (левофлоксацин, моксифлоксацин)+ ЦС-III в/в</p> <p>—</p>

Примечание:¹ Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин, спирамицин).

² При подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa*, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин, которые можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию – амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).³ При отсутствии риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и энтеробактерий или синегнойной инфекции.

Выбор стартовой антибактериальной терапии

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 3–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии (*категория доказательств В*). При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных допускается сразу назначение антибиотиков внутрь (*категория доказательств В*).

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в табл. 14.

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП рекомендуется парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или цефалоспоринов II–III поколения. По данным ряда исследований, наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре (*категория доказательств С*), что делает оправданным применение комбинированной терапии – бета-лактамы + макролид. Альтернативой им могут являться респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Согласно результатам ряда клинических исследований ступенчатая монотерапия азитромицином по клинической и микробиологической эффективности сопоставима с комбинированной терапией цефуроксимом в сочетании с эритромицином, что дает основание использовать этот лечебный подход у госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП и отсутствием риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и энтеробактерий или синегнойной инфекции. (Факторы риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*: возраст >65 лет, терапия бета-лактамами в течение последних 3 мес, алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния включая терапию системными глюкокортикоидами); факторы риска энтеробактерий: обитатели домов престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, ХОБЛ) заболевания, проводимая антибактериальная терапия; факторы риска *P. aeruginosa*: «структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазия), системная терапия глюкокортико-

Таблица 15. Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии у госпитализированных пациентов

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Ампициллин	Заменить на или добавить макролид. При тяжелой ВП заменить на цефалоспорины III поколения + макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)
Амоксициллин/клавуланат Цефуроксим	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)
Цефалоспорины III поколения	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)

идами (преднизолон >10 мг/сут), терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца, истощение.)

При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным (*категория доказательств В*); отсрочка в их назначении на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспорины III поколения или ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и «атипичных») тяжелой ВП.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) характеризуются слабой антипневмококковой активностью, описаны случаи неэффективности терапии пневмококковой ВП.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые вводятся внутривенно. Они обладают повышенной антипневмококковой активностью и перекрывают практически весь спектр возможных возбудителей. Имеются данные контролируемых клинических исследований о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация бета-лактама антибиотика и макролида) эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП. Однако подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является их комбинация с цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности должна проводиться через 48–72 ч после начала лече-

ния. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, интоксикации и дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или прогрессируют симптомы заболевания, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии. Рекомендации по смене антибиотиков приведены в табл. 15. При неэффективности терапии бета-лактамом и макролидом целесообразно назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) (*категория доказательств С*).

При неэффективности антибактериальной терапии на II этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (см. разделы XI–XII).

Для оценки состояния пациента и эффективности терапии целесообразно, кроме микробиологической диагностики, осуществлять следующие исследования:

- общий анализ крови: при поступлении, на 2–3-й день и после окончания антибактериальной терапии;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины) при поступлении и через 1 неделю при наличии изменений в первом исследовании или клиническом ухудшении;
- исследование газов артериальной крови (при тяжелом течении) ежедневно до нормализации показателей;
- рентгенографию органов грудной клетки при поступлении и через 2–3 нед после начала лечения; при ухудшении состояния – в более ранние сроки.

Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение

3–4 дней. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7–10 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (*категория доказательств С*). В эти же сроки обычно наблюдается исчезновение лейкоцитоза. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 14 дней, хотя имеются клинические данные об эффективности и более коротких курсов. Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной энтеробактериями – от 14 до 21 дня (*категория доказательств С*). При указании на легионеллезную пневмонию длительность антибактериальной терапии составляет 14–21 день, однако есть доказательства высокой эффективности более коротких курсов респираторных хинолонов (*категория доказательств С*).

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- температура $<37,5$ °С;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии или ее модификации (см. табл. 11). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Длительно сохраняющийся субфебрилитет также не является признаком бактериальной инфекции.

Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография не может служить критерием для отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению антибиотикотерапии. Однако при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, прежде всего с раком легкого и туберкулезом (см. раздел XII).

Ступенчатая антибактериальная терапия ВП

Ступенчатая антибиотикотерапия предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лече-

ния с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной к ним устойчивости. Переход с парентерального на пероральный антибиотик следует осуществлять при стабилизации состояния пациента, нормализации температуры и улучшении клинической картины ВП (*категория доказательств В*). При этом целесообразно использовать следующие критерии:

- нормальная температура тела ($<37,5$ °С) при двух измерениях с интервалом 8 ч;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2–3 дня после начала лечения.

Для ступенчатой терапии используют следующие антибиотики: амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спирамицин, эритромицин. Для некоторых антибиотиков, не имеющих ЛФ для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, ампициллин → амоксициллин; цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин/клавуланат).

XIV. Осложнения ВП

К числу осложнений ВП относятся: а) плевральный выпот (неосложненный и осложненный); б) эмпиема плевры; в) деструкция/абсцедирование легочной ткани; г) острый респираторный дистресс-синдром; д) острая дыхательная недостаточность; е) септический шок; ж) вторичная бактериемия, сепсис, гематогенные очаги отсева;

з) перикардит, миокардит; и) нефрит и др. При этом особое значение (в том числе и с точки зрения планируемой антибактериальной терапии) имеют гнойно-деструктивные осложнения заболевания.

Абсцесс легкого характеризуется формированием ограниченной полости в легочной ткани в результате ее некроза и гнойного расплавления. Развитие абсцесса легкого связывается, прежде всего, с анаэробными возбудителями – *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp. и др. – нередко в сочетании с энтеробактериями или *S. aureus*. Антибиотиками выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат при их внутривенном введении. К альтернативным препаратам относятся: цефалоспорины III–IV поколений, ципрофлоксацин или левофлоксацин + метронидазол или карбапенемы. Длительность терапии определяется индивидуально, но, как правило, составляет не менее 3–4 нед.

Эмпиема плевры (гнойный плеврит, при котором обнаруживается выпот с количеством лейкоцитов $>25\,000$ /мл с преобладанием их полиморфноядерных форм) и/или при бактериоскопии (или посевах – микроорганизмы и/или рН $<7,1$) характеризуется скоплением гноя в плевральной полости. Основными возбудителями эмпиемы плевры являются анаэробы нередко в сочетании с грамотрицательными аэробными бактериями). В большинстве случаев удается осуществить этиотропную антибактериальную терапию с учетом данных микробиологического исследования содержимого плевральной полости.

Если не удается установить возбудителя, следует назначать антибиотики (или их комбинацию), обладающие активностью в отношении вероятных возбудителей – в случаях так называемой острой постпневмонической эмпиемы плевры – это, прежде всего, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *H. influenzae*. В данной клинической ситуации предпочтение следует отдавать цефалоспорином II–IV поколения.

Реже – при подостром/хроническом течении эмпиемы – этиологическое значение приобретают анаэробные стрептококки, бактероиды и грамотрицательные энтеробактерии. В этих случаях препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, а к альтернативным относятся цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы. Как правило, наряду с антибактериальной терапией приходится прибегать к торакотомическому дренированию и в редких случаях – к торакокопии и декорткации.

Перспективным препаратом при лечении абсцесса легкого и эмпиемы плевры является амоксициллин/сульбактам, который, по данным исследований в России, обладает высокой *in vitro* активностью в отношении анаэробов (данные НИИ антимикробной химиотерапии).

XV. Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония

У большинства больных ВП к исходу 3–5 дней после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП.

В подобной клинической ситуации следует, прежде всего, установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания: а) возраст старше 55 лет; б) алкоголизм; в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.); г) тяжелое течение ВП; д) мультилобарная инфильтрация; е) высоковирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, энтеробактерии); ж) курение; з) клиническая неэффективность стартовой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); и) вторичная бактериемия.

В ряду возможных причин медленного разрешения ВП может быть вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам. Так, например, факторами риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* являются возраст >65 лет, терапия бета-лактамами в течение предшествующих 3 месяцев, алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния (включая прием системных глюкокортикоидов), множественные сопутствующие заболевания внутренних органов.

Особое внимание должно быть уделено правильности выбора эмпирической антибактериальной терапии, режима дозирования и соблюдению пациентом врачебных рекомендаций. Необходимо быть уверенным в том, что при назначенном режиме терапии создается необходимая концентрация препарата в очаге инфекции, а значит должны быть исключены «секвестрированные» фокусы инфек-

Таблица 16. Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких

<p>Новообразования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • первичный рак легкого (особенно т. н. пневмоническая форма бронхиолоальвеолярного рака); • эндобронхиальные метастазы; • аденома бронха; • лимфома. <p>Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого</p> <p>Иммунопатологические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • системные васкулиты; • волчаночный пневмонит; • аллергический бронхолегочный аспергиллез; • облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией; • идиопатический легочный фиброз; • эозинофильная пневмония; • бронхоцентрический гранулематоз. <p>Прочие заболевания/патологические состояния:</p> <ul style="list-style-type: none"> • застойная сердечная недостаточность; • лекарственная (токсическая) пневмопатия; • аспирация инородного тела; • саркоидоз; • легочный альвеолярный протеиноз; • липоидная пневмония; • округлый ателектаз.
--

ции (например, эмпиема плевры, абсцесс легкого, внеторакальные «отсевы»).

Исключительное значение имеет дифференциальная диагностика ВП затяжного течения с очагово-инфильтративным туберкулезом легких.

И, наконец, следует иметь в виду широкий круг неинфекционных заболеваний, порой весьма напоминающих пневмонию и создающих в этой связи известные дифференциально-диагностические трудности (табл. 16).

Если факторы риска медленного разрешения ВП присутствуют и одновременно в течение заболевания наблюдается клиническое улучшение, то

целесообразно спустя 4 недели провести контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Если же клинического улучшения не отмечается и (или) у пациента отсутствуют факторы риска медленного разрешения ВП, то, безусловно, показано проведение в незамедлительном порядке дополнительного обследования – компьютерной томографии органов грудной клетки, фибробронхоскопии и других методов исследования (рис. 4).

XVI. Анализ практики и типичные ошибки при лечении ВП

В 2003 г. проанализировано 2174 случая лечения амбулаторных пациентов с ВП в 14 городах России. Информация о выборе АМП для стартовой терапии представлена на рис. 5.

При сравнении с данными аналогичного исследования в 1998 г. следует отметить существенный рост применения амоксициллина (с 1,2 до 24%) при одновременном сокращении использования ампициллина, более частое назначение макролидов – с 12,5 до 21,4%.

В целом в 2003 г. значительно сократилось применение гентамицина (с 29,3 до 4,1%) и ко-тримоксазола (с 22,7 до 1,2%), однако в ряде центров гентамицин по-прежнему оставался одним из наиболее часто назначаемых АМП.

В 2003 г. отмечался значительный рост применения ципрофлоксацина, который занимал второе место в структуре АМП, а в некоторых центрах по частоте назначения превосходил все другие пре-

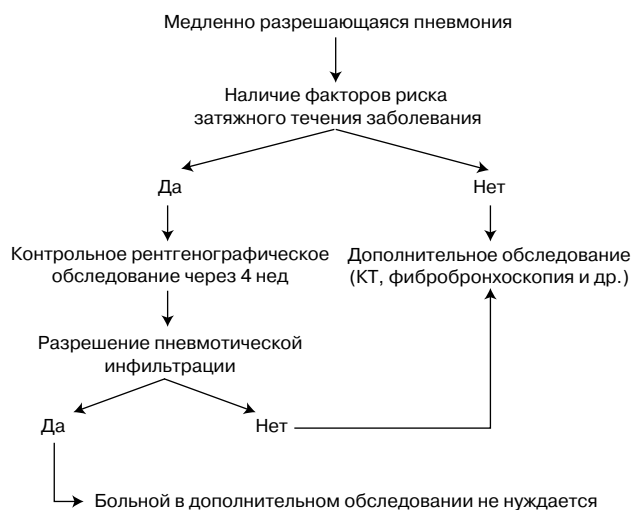


Рис. 4. Схема обследования пациента с синдромом медленно разрешающейся (затяжной) ВП.

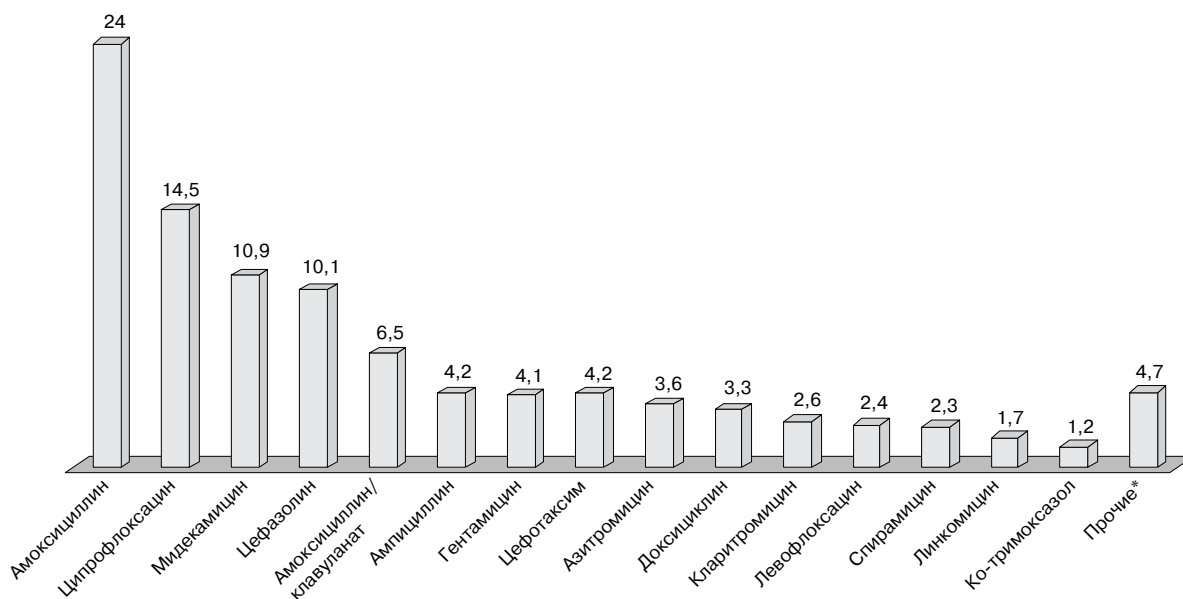


Рис 5. Частота (в %) применения АМП для стартовой монотерапии амбулаторных пациентов с ВП в 2003 г.

* Прочие: эритромицин – 0,9%, ампициллин/оксациллин – 0,6%, цефуросим – 0,6%, рокситромицин – 0,5%, спарфлоксацин – 0,4%, бензилпенициллин – 0,4%, офлоксацин – 0,3%, цефалексин – 0,2%, пefлоксацин – 0,2%, цефуросим аксетил – 0,2%, цефалотин – 0,1%, цефтриаксон – 0,1%, оксациллин – 0,1%, бензилпенициллина калиевая соль/бензилпенициллин прокаин/бензатин бензилпенициллин – 0,1%.

параты, и цефазолина (с 1,4% в 1998 г. до 10,1% в 2003 г.).

Назначение комбинаций АМП в 2003 г. сократилось с 16,4% в 1998 г. до 7,7%, однако в большинстве случаев выбор препаратов оставался нерациональным. Наиболее часто назначалось сочетание аминопенициллинов и ципрофлоксацина с гентамицином.

Частота применения парентеральных АМП варьировала от 4 до 42% в разных регионах, составив в среднем 29%.

Среди неантибактериальных ЛС (рис. 6) в 2003 г. по сравнению с 1998 г. наблюдалась тенденция к сокращению использования антигистаминных препаратов, НПВС, иммуномодуляторов и биогенных стимуляторов, однако в ряде центров частота их назначения по-прежнему оставалась достаточно высокой.

В настоящее время отсутствуют соответствующие доказательства целесообразности назначения биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (исключая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и IgG для внутривенного введения), а также длительного

применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков при ВП. Эффективность и безопасность названных лекарственных средств не подтверждены результатами рандомизирован-

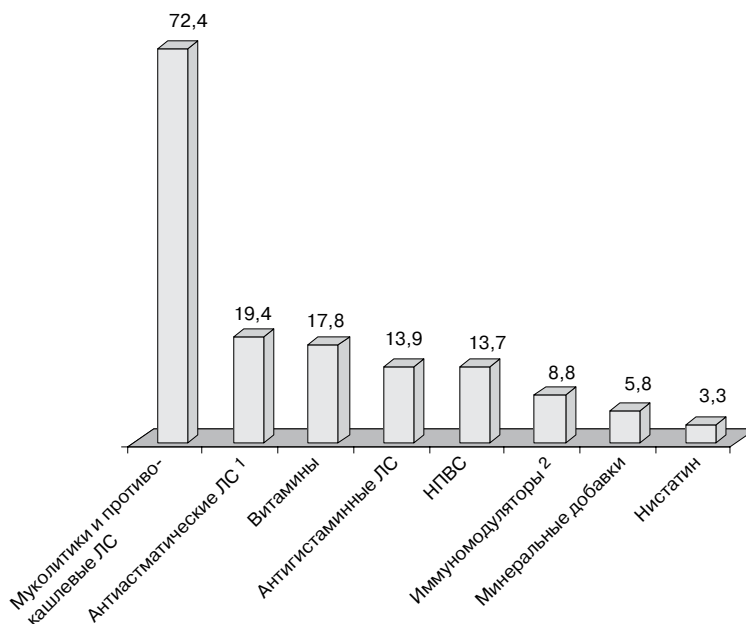


Рис 6. Частота (в %) применения неантибактериальных ЛС у амбулаторных пациентов с ВП в 2003 г.

¹ бронхолитики и ингаляционные глюкокортикоиды; ² иммуномодуляторы и биогенные стимуляторы.

Таблица 17. Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии ВП у взрослых

Назначенное лечение	Комментарий
По выбору препарата	
Гентамицин	Отсутствие активности в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей
Ампициллин внутрь	Низкая биодоступность препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75–93%)
Ко-тримоксазол	Высокая резистентность в России <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> , наличие более безопасных препаратов
Доксициклин (в монотерапии)	Высокая резистентность <i>S. pneumoniae</i> в России
Ципрофлоксацин	Низкая активность в отношении <i>S. pneumoniae</i> и <i>M. pneumoniae</i>
Цефазолин	Низкая антипневмококковая активность, отсутствие клинически значимой активности в отношении <i>H. influenzae</i>
Антибиотики + нистатин	Нет доказательств эффективности нистатина у пациентов без иммунодефицита, необоснованные затраты
По длительности терапии	
Частая смена АМП в процессе лечения, «объясняемая» опасностью развития резистентности	Показания для замены антибиотика: <ul style="list-style-type: none"> • клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48–72 ч терапии; • развитие серьезных нежелательных явлений, требующих отмены антибиотика; • высокая потенциальная токсичность антибиотика, ограничивающая длительность его применения
Продолжение антибактериальной терапии до полного исчезновения всех клинико-лабораторных показателей	Основным критерием отмены антибиотика является обратное развитие клинических симптомов ВП: <ul style="list-style-type: none"> • нормализация температуры тела; • уменьшение кашля; • уменьшение объема и/или улучшение характера мокроты и др. Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является абсолютным критерием к продолжению антибиотикотерапии

ных контролируемых клинических исследований, что не дает оснований рекомендовать их для лечения ВП.

Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии больных с ВП представлены в табл. 17.

XVII. Профилактика

В настоящее время с целью специфической профилактики ВП используются пневмококковая и гриппозная вакцины.

Целесообразность применения пневмококковой вакцины объясняется, прежде всего, тем, что и сегодня *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает высокую заболеваемость и летальность. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе и пневмококковой ВП с вторичной бактериемией, применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* (категория доказательств А).

Категории лиц, которым рекомендуется проведение пневмококковой вакцинации, представлена в табл. 18.

Поскольку пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, нередко требуется применение и гриппозной вакцины, то следует помнить, что обе вакцины могут вводиться одновременно (в разные руки) без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа (категория доказательств А).

Эффективность гриппозной вакцины в предотвращении развития гриппа и его осложнений (в т. ч. и ВП) у здоровых лиц моложе 50 лет оценивается весьма высоко (категория доказательств А). У лиц в возрасте 65 лет и старше вакцинация оказывается умеренно эффективной, но при этом способна снизить частоту эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, ВП, госпитализации и смерти (категория доказательств С).

Выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

- лица старше 50 лет;
- лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых;

Таблица 18. Рекомендации по использованию неконъюгированной пневмококковой вакцины комитета советников по иммунизационной практике (ACIP), 1997

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Степень доказательности ¹	Ревакцинация ²
Пациенты в возрасте ≥ 65 лет ³ без иммунодефицита	A	Вторая доза рекомендована, если вакцина была получена >5 лет назад и на момент её применения пациенту было <65 лет
Лица в возрасте ≥ 2 и <65 лет с хроническими заболеваниями:	A	Не рекомендуется
сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии);	A	
• лёгких (например, ХОБЛ);	A	
• сахарным диабетом;	A	
• алкоголизмом;	B	
• печени (цирроз);	B	
• ликвореёй	B	
Лица в возрасте ≥ 2 и <65 лет с функциональной или органической асплиенией (например, с серповидно-клеточной анемией, после спленэктомии)	A	В возрасте >10 лет рекомендована ревакцинация через 5 лет после предыдущей дозы
Лица в возрасте ≥ 2 и <65 лет, живущие в определённых условиях окружающей среды или из особой социальной среды (например, аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте ≥ 2 лет, включая пациентов с:	C	Однократная ревакцинация, если прошло, как минимум, 5 лет с момента получения первой дозы
• ВИЧ-инфекцией;		
• лейкоемией;		
• болезнью Ходжкина;		
• множественной миеломой;		
• генерализованными злокачественными новообразованиями;		
• на иммуносупрессивной терапии (включая химиотерапию);		
• хронической почечной недостаточностью;		
• нефротическим синдромом;		
• органной недостаточностью или трансплантатом костного мозга		

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

² степень доказательности для всех рекомендаций по ревакцинации – C;

³ если иммунизационный статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация.

• пациенты с хроническими бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечнососудистыми заболеваниями;

• взрослые, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглоби-

нопатии, иммунодефицитного состояния (включая ВИЧ-инфекцию);

• женщины во II и III триместрах беременности.

Поскольку вакцинация медицинских работников уменьшает риск летального исхода среди пациентов отделений сестринского ухода, то показания к ее проведению расширяются за счет включения таких контингентов, как:

Таблица 19. Режимы дозирования АМП

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечания
Природные пенициллины			
Бензилпенициллин	–	2 млн ЕД 4–6 раз в сутки	
Бензилпенициллин прокаин	–	1,2 млн ЕД 2 раза в сутки	
Аминопенициллины			
Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	–	Независимо от приема пищи
Ампициллин	Не рекомендуется	1–2 г 4 раза в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Ингибиторозащищенные пенициллины			
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки	1,2 г 3–4 раза в сутки	Во время еды
Амоксицилли/сульбактам	1 г 3 раза в сутки	–	Независимо от приема пищи
Тикарциллин/клавуланат	–	3,2 г 3 раза в сутки	
Пиперациллин/тазобактам	–	4,5 г 3 раза в сутки	
Цефалоспорины II поколения			
Цефуросксим	–	0,75–1,5 г 3 раза в сутки	
Цефалоспорины III поколения			
Цефотаксим	–	1–2 г 2–3 раза в сутки	
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в сутки	
Цефалоспорины IV поколения			
Цефепим	–	1–2 г 2 раза в сутки	
Ингибиторозащищенные цефалоспорины			
Цефоперазон/сульбактам	–	2–4 г 2 раза в сутки	
Карбапенемы			
Имипенем	–	0,5 г 3–4 раза в сутки	
Меропенем	–	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки	
Эртапенем	–	1 г 1 раз в сутки	
Макролиды			
Азитромицин	0,25–0,5 г 1 раз в сутки ¹	0,5 г 1 раз в сутки	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Кларитромицин СР	0,5 г 1 раз в сутки	–	Во время еды
Спирамицин	3 млн МЕ 2 раза в сутки	1,5 млн МЕ 3 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Эритромицин	0,5 г 4 раза в сутки	0,5–1,0 г 4 раза в сутки	За 1 ч до еды
Линкозамиды			
Клиндамицин	0,3–0,45 г 4 раза в сутки	0,3–0,9 г 3 раза в сутки	До еды
Тетрациклины			
Доксициклин	0,1 г 2 раза в сутки	0,1 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Ранние фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	0,5–0,75 г 2 раза в сутки	0,4 г 2 раза в сутки	До еды. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание

Окончание табл. 19

Респираторные фторхинолоны			
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	
Гемифлоксацин	320 мг 1 раз в сутки	–	
Другие препараты			
Рифампицин	0,3–0,45 г 2 раза в сутки		За 1 ч до еды
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки	0,5 г 3 раза в сутки	После еды
Линезолид	0,6 г 2 раза в сутки	0,6 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи

Примечание. ¹ В первый день 0,5 г, во 2–5-й дни – по 0,25 г или 0,5 г в течение 3 дней.

- врачи, медсестры и другой персонал больниц и амбулаторных учреждений;
- сотрудники отделений длительного ухода;
- члены семей (включая и детей) лиц, входящих в группы риска;
- медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска.

Оптимальное время для проведения вакцинации – это октябрь – первая половина ноября. Вакцинация проводится ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение года (*категория доказательств А*).

XVIII. Индикаторы качества ведения пациентов с ВП

Для упрощения и стандартизации процесса оценки качества медицинской помощи используют критерии, получившие название индикаторов качества. **Под индикаторами понимают специфические измеряемые параметры медицинской помощи, принятые на основании имеющихся доказательных данных или консенсуса.**

Выбор индикаторов качества основывается на результатах клинических и эпидемиологических исследований, демонстрирующих достоверную связь измеряемого элемента медицинской помощи со значимыми медицинскими и/или экономическими исходами. Важным критерием является приемлемость индикаторов для практического использования, которая должна учитывать национальные и/или локальные особенности диагностики и лечения ВП, существующие стандарты терапии.

Для оценки качества оказания медицинской

помощи пациентам с ВП в РФ рекомендуется использовать следующие критерии:

- рентгенография органов грудной клетки всем пациентам с клиническими признаками ВП;
- бактериологическое исследование мокроты (у всех госпитализированных пациентов), крови (при тяжелом течении ВП) до назначения антибиотиков;
- начало антибактериальной терапии у всех госпитализированных пациентов с ВП в первые 4 ч с момента поступления;
- соответствие стартового режима антибактериальной терапии национальным рекомендациям или составленным на их основе локальным рекомендациям/стандартам терапии;
- использование ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральном введении АМП;
- ежегодная вакцинация против гриппа пациентов из группы риска;
- рекомендации по вакцинации пневмококковой вакциной пациентов из группы риска.

Традиционно применяемые параметры оценки качества лечения некоторых заболеваний (летальность, частота госпитализаций в ОРИТ, длительность пребывания в стационаре, частота осложнений и др.) характеризуются низкой чувствительностью при ВП, их использование в качестве индикаторов не рекомендуется.

XIX. Режимы дозирования АМП для эмпирической терапии ВП у взрослых

В табл. 19 представлены режимы дозирования АМП, рекомендуемые при проведении стартовой и эмпирической терапии ВП у взрослых.

Приложение

Список международных (непатентованных) и патентованных (торговых) названий основных антибактериальных средств, применяемых в Российской Федерации для лечения ВП (жирным шрифтом выделены препараты основного производителя)

Генерическое название (международное непатентованное название)	Торговые (патентованные) названия
Азитромицин	Сумамед Хемомицин
Амоксициллин	Флемоксин-солютаб Хиконцил
Амоксициллин/клавуланат	Аугментин Амоксиклав Флемоклав
Амоксициллин/сульбактам	Трифамокс ИБЛ
Ампициллин	Пентрексил
Ампициллин/сульбактам	Уназин
Гемифлоксацин	Фактив
Доксициклин	Вибрамицин Юнидокс солютаб
Имипенем	Тиенам
Кларитромицин	Клацид Клацид СР Фромилид Фромилид Уно
Клиндамицин	Далацин Ц Климицин
Левифлоксацин	Таваник
Линезолид	Зивокс
Меропенем	Меронем
Метронидазол	Флагил Метрогил Трихопол
Моксифлоксацин	Авелокс
Пиперациллин/тазобактам	Тазоцин
Рифампицин	Рифадин Бенемицин Римактан
Спирамицин	Ровамицин
Тикарциллин/клавуланат	Тиментин
Цефепим	Максипим
Цефоперазон/сульбактам	Сульперазон
Цефотаксим	Клафоран Цефантрал
Цефтриаксон	Роцефин Лендацин Лонгацеф
Цефуроксим	Зинацеф Кетоцеф
Ципрофлоксацин	Ципробай Ципринол Цифран
Эритромицин	Грюнамицин Эригексал Эрмицед
Эртапенем	Инванз

Литература

1. Huchon G., Woodhead M. and the ERS Task Force. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11:986-91.
2. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
3. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., Chow A.W., Hyland R.H., the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
4. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. Guidelines for the management 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. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl. 4):1-64.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortal. Morbid. Wkly Rep* 1997; 46(R-8).
7. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortal. Morbid. Wkly Rep. Recomm Rep* 2005; 54(RR-8):1-40.
8. Mandell L., Bartlett J., Dowell S., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
9. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. Available from: www.brit-thoracic.org.uk
10. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова – М.: Атмосфера, 2005.
11. Metlay J. P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patient with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138:109-18.
12. Гучев И.А., Раков А.Л., Синопальников А.И. и др. Влияние химиопрофилактики на заболеваемость пневмонией в организованном коллективе. *Военно-мед журн* 2003; 3:54-61.
13. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134-41.
14. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
15. Low D.E. Trends and significance of antimicrobial resistance in respiratory pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:145-53.
16. Metlay J.P. Update of community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:163-67.
17. Kozlov R.S., Strachounski L.S., Sivaja O.V. 7-years monitoring of resistance of clinical *S.pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). *Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005 Dec 15-19; Washington DC, USA. Abstr. C2-249.*
18. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:165-72.
19. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
20. Metersky M.L. Community-acquired pneumonia: process of care studies. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:169-74.
21. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.

УДК 615.282.03-085

Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста

А.С. Анкирская, В.В. Муравьёва, С.А. Фурсова, Т.Г. Миронова, Т.Е. Королёва

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва, Россия

Исследована динамика видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин с кандидозным вульвовагинитом, в период с 1997 по 2003 гг. Обследовано 2828 пациенток. Установлена тенденция к росту выявления грибов с 14 до 20%. Доминирующим видом был *Candida albicans* (83,7–86%). Не-*albicans* виды выделяли с частотой 14–16,3%. Среди них наиболее часто высевали *C. glabrata* (35,3%), *C. krusei* (19,0%) и *C. parapsilosis* (14,2%). С помощью тест-системы «Fungitest» показано, что доля грибов, чувствительных одновременно к 6 антимикотикам, заметно снизилась: у *C. albicans* с 71,6% в начале наблюдения до 48,2% – в конце его; у не-*albicans* видов – с 60 до 19,2% соответственно. Общее число нечувствительных штаммов (устойчивых и с дозозависимой чувствительностью) увеличилось. В то же время 80,4–92,9% штаммов *C. albicans* и 80–100% штаммов *C. parapsilosis* и *C. kefir* были чувствительны к имидазолам (миконазолу, кетоконазо-

лу) и триазолам (итраконазолу, флуконазолу). Что касается «проблемных» видов (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), то число чувствительных к этим препаратам штаммов не превышало 50%. Сравнение резистентности «проблемных» видов грибов (*C. glabrata*, *C. krusei*) к триазолам показало преимущество итраконазола перед флуконазолом только в отношении *C. krusei*: к итраконазолу были чувствительны 31,3% штаммов и обладали дозозависимой чувствительностью (ДЗЧ) – 60%; для флуконазола эти показатели составили 37,0 и 15,6% соответственно. Напротив, к флуконазолу были чувствительны 76% штаммов *C. glabrata*, а к итраконазолу – только 24%. Таким образом, большинство штаммов «проблемных» видов грибов имели ДЗЧ к антимикотикам, которая может быть преодолена в клинике увеличением курсовой дозы.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, *Candida* spp., мониторинг, видовой состав, резистентность к антимикотикам.

Контактный адрес:

Алла Семеновна Анкирская

117997, г. Москва,

ул. Академика Опарина 4,

Научный центр акушерства, гинекологии

и перинатологии РАМН

Тел.: (495) 438 25 10

Monitoring of Species Structure and Susceptibility to Antimycotics of Yeast-like Fungi, Isolated from the Genital Tract of Childbearing Age Women

A.S. Ankirskaya, V.V. Muravieva, S.A. Fursova, T.G. Mironova, T.E. Koroleva

Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russia

The trends of species structure and susceptibility of yeast-like fungi to antimycotics, isolated from genital tract of women with vulvovaginal candidiasis (n=2828) in 1997–2003 were studied. There was found a tendency to increase in the rate of fungi isolation from 14 to 20%. The predominant species was *C. albicans* (83.7–86%). Non-*albicans* species were isolated in 14–16.3%. Among them, the most frequently isolated species were *C. glabrata* (35.3%), *C. krusei* (19.0%), *C. parapsilosis* (14.2%). Using the «Fungitest» system, it was shown that the number of fungi strains susceptible to 6 antimycotics was decreased in *C. albicans* from 71.6% at the beginning of monitoring period to 48.2% at the end of this one; in non-*albicans* species – from 60% to 19.2%, respectively. A total number of non-susceptible isolates (resistant and susceptible dose-dependent) was increased. At the same time, 80.4–92.9% strains of *C. albicans* and 80.0–100% strains of *C. parapsilosis* and *C. kefyr* were susceptible to imidazoles (miconazole and ketoconazole)

and triazoles (itraconazole, fluconazole). As to emerging species (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), a number of susceptible strains to these drugs was less than 50%. A comparison of emerging species (*C. glabrata*, *C. krusei*) resistance to triazoles showed the advantage of itraconazole to fluconazole solely for *C. krusei*: 31.3% and 37.0% of strains were susceptible and 60% and 15.6% were dose-dependent to itraconazole and fluconazole, respectively. In contrast, 76% of *C. glabrata* strains were susceptible to fluconazole and only 24% of strains to itraconazole. Therefore, the majority of emerging species were susceptible dose-dependent to antimycotics and it can be overcome by the use of increased therapeutic dose.

Key words: vulvovaginal candidiasis, yeast-like fungi, monitoring, species structure, resistance to antimycotics.

Введение

Лечение кандидозного вульвовагинита (КВВ) остается актуальной проблемой, несмотря на внедрение в клиническую практику новых эффективных и хорошо переносимых антимикотиков – имидазолов и триазолов. Широкое использование этих препаратов, высокоэффективных против *Candida albicans*, возможно, определило современную тенденцию к увеличению этиологической роли не-*albicans* видов и к росту числа рецидивирующих и хронических форм кандидозной инфекции. Кроме того, механизм действия новых препаратов, а именно нарушение синтеза ферментных систем гриба, значительно увеличивает риск развития резистентности к антимикотикам у клинических штаммов грибов. Проблема резистентности уже приобрела клиническое значение у ВИЧ-инфицированных пациентов и иммунокомпрометированных больных при системных кандидозах [1–3], однако пока не является актуальной в акушерско-гинекологической практике.

Изучение проблемы осложняется тем, что в настоящее время отсутствуют рутинные стандартные методики для определения *in vitro* резистентности грибов к антимикотикам. Более того, тестирование резистентности у грибов оказалось столь сложной задачей, что после 15-летних исследова-

ний по созданию стандартной, воспроизводимой и клинически значимой методики Национальный Комитет по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) предложил интерпретационные критерии оценки чувствительности штаммов грибов только для трёх антимикотиков – флуконазола, итраконазола и флуцитозина [4].

Цель настоящего исследования – определить динамику видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из вагинального отделяемого у ВИЧ-негативных женщин различных групп риска, наблюдавшихся в акушерско-гинекологической клинике за период с 1997 по 2003 гг.

Материал и методы исследования

За 7-летний период наблюдения обследовано 2828 пациенток. Вагинальное отделяемое высевали на агар Сабуро и хромогенную среду Candida ID (bioMerieux, Франция). Агар Сабуро использовали для выделения и оценки морфологических особенностей колоний гриба (гладкость, шероховатость, пигмент, консистенция). Хромогенный агар позволяет по пигментации колоний дифференцировать вид *C. albicans* от прочих видов. Белый цвет колоний характерен для не-*albicans* видов, а голубой

пигмент свидетельствует о принадлежности гриба в подавляющем большинстве случаев к *C. albicans*. Вместе с тем до 10% *C. tropicalis* также могут окрашиваться в голубой цвет. Поэтому при обнаружении колоний голубого цвета дополнительно оценивали способность гриба формировать ростковые трубки (истинный мицелий) и хламидоспоры, т. е. свойства, характерные для *C. albicans*. В случае выявления грибов с голубым пигментом колоний и отрицательными тестами на ростковые трубки и хламидоспоры, а также грибов с белой пигментацией колоний проводили дальнейшую идентификацию с помощью тест-системы «Mucotube» (BBL, США). Данная тест-система основана на принципе ферментативной активности грибов, а именно на их способности подвергать гидролизу углеводы (декстрозу, ксилозу, сахарозу, раффинозу, лактозу и трегалозу), а также цитрат и мочевины. Кроме того, оценивалась способность образовывать газ при ферментации декстрозы и сахарозы. По результатам тестов составлялся цифровой код, в соответствии с которым определяется вид гриба. Учитывая, что один и тот же биохимический профиль (цифровой код) может соответствовать нескольким видам, окончательная идентификация всегда требует учёта дополнительных тестов (способность формировать псевдомицелий, ростковые трубки и хламидоспоры, морфологические особенности колоний).

Чувствительность грибов к антимикотикам оценивали с помощью тест-системы «Fungi-test» (Bio-Rad, США), воспроизводящей стандарт M27-A2 NCCLS и включающей 6 препаратов: флуцитозин, амфотерицин, миконазол, кетоконазол, итраконазол и флуконазол. Тест-система, разработанная с учётом минимальной подавляющей концентрации (МПК) препаратов и пограничных концентраций, позволяет разграничить чувствительные и устойчивые штаммы, а также выделить промежу-

точный тип устойчивости, так называемую *дозозависимую чувствительность* (ДЗЧ).

Полученные данные анализировали в сравнительной оценке трех периодов исследования: I – 1997–1999 гг., II – 2000–2001 гг., III – 2002–2003 гг.

Результаты исследования

Дрожжеподобные грибы были выделены из отделяемого влагалища у 17,7% обследованных женщин со следующей динамикой этого показателя по годам (1997–2003 гг.): 14,2, 17,8, 16,8, 17,2, 20,9, 19 и 19,2% соответственно.

В течение всего периода наблюдения доминирующим видом был *C. albicans*. Частота его выделения составляла в разные годы от 83,7 до 86%. Не-*albicans* виды выделяли с частотой от 14 до 16,3%.

Была установлена видовая принадлежность 361 штамма: 129 – *C. albicans* и 232 – не-*albicans* виды. Идентифицировано 10 видов грибов, относящихся к 4 родам: *Candida*, *Saccharomyces*, *Geotrichum* и *Trichosporon*. Среди не-*albicans* видов (табл. 1) наиболее часто встречались *C. glabrata* (35,3%), *C. krusei* (19%), *C. parapsilosis* (14,2%) и *C. tropicalis* (12,9%). Другие виды выделяли значительно реже: *S. cerevisiae* (9,1%), *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *Geotrichum candidum* и *Trichosporon* spp. (от 0,4 до 5,6%).

Анализ биохимических профилей у разных видов грибов свидетельствует о их многовариантности, свойственной большинству изученных видов (см. табл. 1). Максимальное количество биовариантов отмечено у *C. albicans* и *C. glabrata* (по 7), 6 – у *C. parapsilosis*, по 4 у *C. tropicalis*, *C. krusei* и *S. cerevisiae*. У *C. albicans* чаще других выявляли два варианта биохимического профиля: 7300 и 7100 (разница в способности ферментировать сахарозу с образованием газа); у *C. glabrata* – 3040 и 3060 (различия в ферментации лактозы); у *C. parapsilo-*

Таблица 1. Состав грибов не-*albicans* видов (n=232), выделенных в 1997–2003 гг.

Виды грибов	Количество выделенных штаммов абс. (%)	Число биовариантов
<i>C. glabrata</i>	82 (35,3)	7
<i>C. krusei</i>	44 (19,0)	4
<i>C. parapsilosis</i>	33 (14,2)	6
<i>C. tropicalis</i>	30 (12,9)	4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	21 (9,1)	4
<i>C. kefyr</i>	13 (5,6)	2
<i>Geotrichum candidum</i>	6 (2,6)	1
<i>Trichosporon</i> spp.	1 (0,4)	1
<i>C. guilliermondii</i>	2 (0,9)	1

Таблица 2. Распределение 232 штаммов грибов не-*albicans* видов, выделенных в разные периоды наблюдения

Виды грибов	Количество штаммов, абс. (%)		
	1997–1999 гг. (n=60)	2000–2001 гг. (n=91)	2002–2003 гг. (n=81)
<i>C. glabrata</i>	25 (41,7)	31 (34,0)	26 (32,1)
<i>C. krusei</i>	18 (30,0)	13 (14,3)	13 (16,1)
<i>C. parapsilosis</i>	7 (11,7)	17 (18,7)	9 (11,1)
<i>C. tropicalis</i>	2 (3,3)	13 (14,3)	15 (18,5)
<i>C. kefyр</i>	2 (3,3)	4 (4,4)	7 (8,6)
<i>S. cerevisiae</i>	3 (5,0)	10 (11,0)	8 (9,9)
<i>C. guilliermondii</i>	–	–	2 (2,5)
<i>G. candidum</i>	3 (5,0)	2 (2,2)	1 (1,2)
<i>Trichosporon</i> spp.	–	1 (1,1)	–

sis – 5100, 3100, 7100 (отличаются способностью ферментировать трегалозу и образовывать газ при деструкции декстрозы); у *S. cerevisiae* – 7310 и 3310 (отличаются способностью разлагать ксилосу); у *C. tropicalis* – 7140, 7340 и 5140 (отличие в способности продуцировать газ при ферментации декстрозы и сахарозы). Частота встречаемости различных биовариантов за 7-летний период наблюдения практически не изменялась.

У некоторых видов грибов наблюдали одинаковые биохимические профили: у *C. albicans* и *C. parapsilosis* (5100, 3100, 7100), у *C. albicans* и *C. tropicalis* (7140 и 5140). Одинаковый биохимический профиль, соответствующий коду 3100, зафиксирован у трех видов: *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*. Видовая идентификация таких штаммов невозможна без дополнительного тестирования.

Сравнение частоты выделения отдельных не-*albicans* видов в разные годы показало, что видо-

вой спектр их практически не изменился (табл. 2). Ведущими видами в течение всего периода наблюдения оставались *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis*. Некоторое снижение удельного веса *C. krusei* и возрастание видов *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* в последние годы, как мы полагаем, связано с совершенствованием идентификации грибов.

У 267 штаммов грибов, относящихся к 9 видам, определена чувствительность к 6 антимикотикам. В их числе 112 штаммов *C. albicans* и 155 штаммов не-*albicans* видов. Среди не-*albicans* видов в исследование включены: *C. glabrata* (n=50), *C. krusei* (n=32), *C. parapsilosis* (n=21), *C. tropicalis* (n=22), *S. cerevisiae* (n=13), *C. kefyр* (n=12), *C. guilliermondii* (n=2) и *Geotrichum candidum* (n=3).

Чувствительность грибов к антимикотикам на протяжении трех периодов представлена в табл. 3. Установлено, что за время наблюдения уменьшилось число штаммов, *in vitro* чувствительных ко

Таблица 3. Частота выделения дрожжеподобных грибов, чувствительных к 6 антимикотикам

Виды грибов	Количество штаммов, чувствительных ко всем антимикотикам, абс. (%)		
	1997–1999 гг. (n=93)	2000–2001 гг. (n=95)	2002–2003 гг. (n=79)
<i>C. albicans</i>	51/53 (96,2%)	23/32(71,9%)	13/27(48,2%)
<i>C. glabrata</i>	2/8	8/22 (36,4%)	0/20 (0%)
<i>C. krusei</i>	2/10 (20%)	3/12 (25%)	0/10 (0%)
<i>C. parapsilosis</i>	7/7	6/10 (60%)	3/4
<i>C. tropicalis</i>	9/9	2/8	0/5
<i>C. kefyр</i>	1/1	1/4	6/7
<i>C. guilliermondii</i>	1/1	–	0/1
<i>S. cerevisiae</i>	2/4	2/5	1/4
<i>G. candidum</i>	–	0/2	0/1
Всего среди не- <i>albicans</i>	24/40 (60%)	22/63 (34,9%)	10/52 (19,2%)

Примечание: в числителе – число чувствительных, в знаменателе – общее число изученных штаммов данного вида грибов.

всем 6 препаратам. У *C. albicans* их доля с 96,2% в I период снизилась до 71,9% во II период и до 48,2% – в III период наблюдения. Аналогичная тенденция отмечена и для не-*albicans* видов и составила 60, 34,9 и 19,2% соответственно. Максимальное снижение числа чувствительных ко всем антимикотикам штаммов среди не-*albicans* видов выявлено у *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. Подавляющее большинство этих видов (63,6–80%) имели 1–4 маркера устойчивости в I и II периоды наблюдения, а в III период не было выявлено штаммов, чувствительных ко всем исследованным препаратам.

Анализ сравнительной чувствительности грибов к 6 антимикотикам (табл. 4) показал, что амфотерицин В был единственным препаратом, к которому все грибы на протяжении 7-летнего наблюдения сохраняли чувствительность.

К флуцитозину *in vitro* были чувствительны 97,3% штаммов *C. albicans*, 98,8% *C. glabrata*, 90,5% *C. parapsilosis*, 95,5% *C. tropicalis*. Несколько ниже этот показатель был для *S. cerevisiae* и *C. kefir* (76,9 и 75% соответственно). Среди *C. krusei* только 31,3% штаммов были чувствительны к флуцитозину.

Что касается миконазола и кетоконазола, то к ним были чувствительны соответственно 92,4 и 80,4% штаммов *C. albicans*, по 90,5% штаммов *C. parapsilosis*, по 91,7% – *C. kefir*, 76,9 и 84,6% – *S. cerevisiae*, 70 и 74% – *C. glabrata*. Значительно ниже этот показатель был у *C. krusei* (28,1 и 53,1%) и *C. tropicalis* (50 и 68,2%). Обращает на себя внимание, что для большинства видов грибов имела место перекрёстная чувствительность/устойчивость к обоим препаратам группы имидазолов. В то же время среди *C. tropicalis* и *C. krusei* значительно чаще встречались штаммы, чувствительные к кетоконазолу, чем к миконазолу.

Для препаратов триазолов (итраконазол, флуконазол) перекрёстная устойчивость/чувствительность была менее характерна. Так, относительно высокая частота чувствительных к итраконазолу штаммов отмечена у *C. albicans* (84,8%), *C. parapsilosis* (81%), *C. kefir* (83,3%). У остальных видов (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *S. cerevisiae*) этот показатель почти всегда был ниже 50% (24, 31,3, 54,6 и 46,2% соответственно). Напротив, к флуконазолу чувствительные штаммы грибов регистрировали заметно чаще (см. табл. 4). Исключение составил вид *C. krusei*, среди штаммов которого чувствительными к флуконазолу были только 15,6% штаммов.

Особое внимание было обращено на частоту выделения грибов, устойчивых и имеющих ДЗЧ к перечисленным антимикотикам. В табл. 5 показано, что устойчивые к антимикотикам штаммы *C. albi-*

cans появились только в последний период наблюдения, за исключением итраконазола, к которому уже во II периоде 9,4% штаммов *C. albicans* были устойчивы. Начиная с 2002 г, доля резистентных к итраконазолу штаммов *C. albicans* достигла 33,3%, а к флуконазолу – 22,2%. В то же время к имидазолам устойчивых штаммов *C. albicans* было почти вдвое меньше.

ДЗЧ к итраконазолу и кетоконазолу у *C. albicans* была выявлена у 3,8% штаммов уже в I период наблюдения. Во II периоде количество их выросло до 3,1–12,5%, при этом выше этот показатель был для итраконазола и кетоконазола (9,4 и 12,5% соответственно) и минимальным – для миконазола (6,3%) и флуконазола (3,1%). В III периоде доля штаммов *C. albicans* с ДЗЧ увеличилось до 7,4–25,9%, при этом более высокие показатели отмечены для имидазолов (к кетоконазолу и миконазолу по 25,9% штаммов с ДЗЧ), по сравнению с триазолами: итраконазолом (18,5%) и флуконазолом (7,4%).

Что касается не-*albicans* видов, то в I периоде сравнения частота выделения устойчивых штаммов не превышала 2,5%. Во II периоде отмечен рост числа резистентных штаммов: незначительный для флуконазола и миконазола (4,8 и 1,6% соответственно) и более высокий для итраконазола и кетоконазола (14,3 и 11,1% соответственно). В последний период эта тенденция сохранилась, и доля устойчивых к триазолам штаммов составила к флуконазолу 11,5%, к итраконазолу – 15,4%. Для имидазолов частота резистентных штаммов не превышала 3,8%.

ДЗЧ для не-*albicans* видов уже в начале исследования составляла 35% для итраконазола, 22,5% – для флуконазола и 17,5% – для миконазола. Только в отношении кетоконазола доля штаммов с ДЗЧ была сравнительно низкой, не превышая 5%. Во II периоде наблюдения число таких штаммов продолжало нарастать, особенно для имидазолов: в 2 раза выросло их число для миконазола и в 3 раза для кетоконазола. В отношении триазолов число штаммов с ДЗЧ оставалось на прежнем уровне. В последние 2 года наблюдения тенденция сохранилась, и их удельный вес вырос до 53,8, 38,5, 59,6 и 36,5% соответственно в отношении миконазола, кетоконазола, итраконазола и флуконазола.

Обсуждение результатов исследования

Заболевания, вызванные грибами, занимают одно из ведущих мест среди оппортунистических инфекций, сопутствующих развитию человеческой цивилизации. Кроме роста числа таких инфекций, в современных условиях чётко определяются две

Таблица 4. Сравнительная частота выделения штаммов, чувствительных к изученным антимикотикам, за период с 1997 по 2003 гг.

Виды грибов	Период наблюдений	количество чувствительных штаммов, абс. (%)					
		Флуцитозин	Амфотерицин В	Миконазол	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>C. albicans</i> (n=112):							
n=53	I	53 (100,0)	53 (100,0)	53 (100,0)	51 (96,2)	51 (96,2)	53(100,0)
n=32	II	30 (93,8)	32 (100,0)	29 (90,6)	28 (87,5)	26 (81,3)	31(96,9)
n=27	III	26 (96,3)	27 (100,0)	17 (63,0)	16 (59,3)	13 (48,2)	19(70,4)
Всего:		109 (97,3)	112 (100)	104 (92,9)	90 (80,4)	95 (84,8)	103(92,0)
<i>C. glabrata</i> (n=50):							
n=8	I	8 (100,0)	8 (100,0)	7	7	3	5
n=22	II	21 (95,5)	22 (100,0)	17 (77,3)	19 (86,4)	9 (40,9)	21(95,5)
n=20	III	20 (100,0)	20 (100,0)	11 (55,0)	11 (55,0)	0	12(60,0)
Всего:		49 (98,0)	50 (100)	35 (70,0)	37 (74,0)	12 (24,0)	38(76,0)
<i>C. krusei</i> (n=32):							
n=10	I	6 (60,0)	10 (100,0)	5 (50,0)	9 (90,0)	2 (20,0)	3(30,0)
n=12	II	4 (33,3)	12 (100,0)	4 (33,3)	8 (66,6)	7 (58,3)	2(16,7)
n=10	III	10 (31,3)	10 (100,0)	0	0	1 (3,1)	0
Всего:		0	32 (100)	9 (28,1)	17 (53,1)	10 (31,3)	5(15,6)
<i>C. parapsilosis</i> (n=21):							
n=7	I	7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	7(100,0)
n=10	II	8 (80,0)	10 (100,0)	9 (90,0)	8 (80,0)	7 (70,0)	10(100,0)
n=4	III	4 (100,0)	4 (100,0)	3	4	3	4(100,0)
Всего:		19 (90,5)	21 (100,0)	19 (90,5)	19 (90,5)	17 (81,0)	21(100,0)
<i>C. tropicalis</i> (n=22):							
n=9	I	9 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	9(100,0)
n=8	II	8 (100)	8 (100,0)	2	2	2	3
n=5	III	4	5 (100,0)	0	4	1	2
Всего:		21 (95,5)	22 (100,0)	11 (50,0)	15 (68,2)	12 (54,6)	14(63,6)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (n=13):							
n=4	I	3	4 (100,0)	3	4 (100,0)	2	4(100,0)
n=5	II	3	5 (100,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	3	5(100,0)
n=4	III	4 (100,0)	4 (100,0)	2	2	1	2
Всего:		10 (76,9)	13 (100,0)	10 (76,9)	11 (84,6)	6 (46,2)	11(84,6)
<i>C. kefyr</i> (n=12):							
n=1	I	1	1	1	1	1	1
n=4	II	2	4	3	3	2	3
n=7	III	6	7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)
Всего:		9 (75,0)	12 (100,0)	11 (91,7)	11 (91,7)	10 (83,3)	11(91,7)

тенденции – изменение видового спектра грибов в этиологической структуре микозов и появление проблемы лекарственной устойчивости. Данные тенденции определяют повышенное внимание исследователей к проблеме диагностики и лечения

грибковых инфекций и, в частности, к кандидозному вульвовагиниту.

Проблема КВВ приобрела в настоящее время эпидемиологическое значение из-за высокого уровня заболеваемости, широкого распространения

Таблица 5. Частота выделения устойчивых (У) штаммов и штаммов с ДЗЧ к имидазолам и триазолам

Антимикотики	Виды грибов	1997–1999 гг. <i>C. albicans</i> (n=53) не- <i>albicans</i> (n=40)		2000–2001 гг. <i>C. albicans</i> (n=32) не- <i>albicans</i> (n=63)		2002–2003 гг. <i>C. albicans</i> (n=27) не- <i>albicans</i> (n=52)	
		У	ДЗЧ	У	ДЗЧ	У	ДЗЧ
Флуконазол	<i>C. albicans</i>	0	0	0	1(3,1)	6(22,2)	2(7,4)
	не- <i>albicans</i>	1 (2,5)	9 (22,5)	3 (4,8)	17 (26,9)	6 (11,5)	11 (36,5)
Итраконазол	<i>C. albicans</i>	0	2 (3,8)	3 (9,4)	3 (9,4)	9 (33,3)	5 (18,5)
	не- <i>albicans</i>	1 (2,5)	14 (35,0)	9 (14,3)	23 (36,5)	8 (15,4)	31 (59,6)
Кетоконазол	<i>C. albicans</i>	0	2 (3,8)	0	4 (12,5)	4 (14,8)	7 (25,9)
	не- <i>albicans</i>	0	2 (5,0)	7 (11,1)	11 (17,5)	2 (3,8)	20 (38,5)
Микоконазол	<i>C. albicans</i>	0	0	0	2 (6,3)	3 (11,1)	7 (25,9)
	не- <i>albicans</i>	0	7 (17,5)	1 (1,6)	22 (34,9)	1 (1,9)	28 (53,8)

Примечание. В скобках – количество штаммов в % от числа штаммов в пределах исследуемой группы (периода наблюдения и вида грибов).

вагинального носительства грибов, роста числа хронических рецидивирующих форм КВВ, а также реальной угрозы развития резистентности грибов на фоне широкого применения новых антимикотиков. Меняющиеся эпидемиологические показатели заболеваемости КВВ определяют необходимость постоянного слежения за их динамикой, а также усовершенствование методов лабораторной диагностики и тестирования *in vitro* чувствительности грибов к антимикотикам.

Данное исследование посвящено исследованию динамики видового состава и устойчивых форм грибов, выделенных из влагалища женщин групп различной степени риска в акушерско-гинекологической клинике (с клиническими проявлениями вагинита и без них). Исследование выполняли в течение 7 лет по унифицированной методике.

Была обнаружена стойкая тенденция к росту выявления грибов в вагинальном отделяемом обследованных женщин, уровень которого с 14% приблизился к 20%. При этом вид *C. albicans* составил 83,7–86%. Частота выделения других видов была в пределах 14–16,3%. Выделено 10 видов грибов, относящихся к 4 родам: *Candida*, *Saccharomyces*, *Geotrichum* и *Trichosporon*. Среди не-*albicans* видов ведущими были *C. glabrata* (35,3%), *C. krusei* (19%), *C. parapsilosis* (14,2%) и *C. tropicalis* (12,9%). Таким образом, наше исследование подтвердило тенденцию к росту не-*albicans* видов в этиологии грибковых инфекций влагалища. Это определяет необходимость особого внимания к этиотропному лечению таких случаев из-за частой природной устойчивости не-*albicans* видов к традиционным антимикотикам.

Появление имидазолов и триазолов с расширенным спектром действия и низкой токсичностью

позволило заметно снизить летальность от системных инфекций, вызванных не-*albicans* видами грибов рода *Candida* [5]. Однако своеобразие механизма действия этих препаратов (подавление синтеза ферментных систем гриба) ведёт к значительному увеличению вероятности мутаций и, следовательно, к риску селекции резистентных к препаратам клонов грибов. Учитывая значительное распространение вагинального носительства грибов как в клинически выраженной форме, так и бессимптомного, можно полагать, что проблема лекарственной устойчивости грибов будет приобретать клиническое значение в акушерско-гинекологической практике. Поэтому особое внимание в нашем исследовании было уделено мониторингу за спектром чувствительности к антимикотикам у выделенных штаммов грибов.

Известно, что тестирование чувствительности/устойчивости грибов к антимикотикам до настоящего времени не разработано в такой степени, чтобы его можно было использовать в рутинной клинической практике. Низкая воспроизводимость результатов такого тестирования в разных лабораториях даже при использовании единого протокола исследования показала, что эта задача для грибов (эукариотов) оказалась намного сложнее, чем для бактерий (прокариотов). До сих пор тестирование резистентности грибов находится в стадии разработки, и критерии его не являются окончательными [4]. На протяжении данного исследования мы использовали унифицированную тест-систему, разработанную на основе критериев NCCLS. Это позволяло сравнивать собственные данные в разные периоды исследования, а также сопоставлять их с данными других авторов, использовавших ту же тест-систему.

Проведенное исследование показало, что развитие устойчивости дрожжеподобных грибов к антимикотикам может стать реальной проблемой в акушерско-гинекологической клинике. За время наблюдения число изолятов, чувствительных ко всем 6 антимикотикам, среди *C. albicans* с 96,2% в начале наблюдения снизилось до 71,6% во втором периоде и до 48,2% в конце исследования. Аналогичная тенденция была и среди не-*albicans* видов: 60, 34,9 и 19,2% соответственно. При этом среди «проблемных» видов (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) в конце наблюдения уже не было штаммов, чувствительных ко всем антимикотикам, большинство имели 2–4 маркера устойчивости.

Общее число нечувствительных штаммов (устойчивые и штаммы с ДЗЧ) на протяжении 7-летнего срока наблюдения увеличилось как среди изолятов *C. albicans*, так и среди не-*albicans* видов. Однако скачкообразный рост нечувствительности произошел в последние два года наблюдения (2002–2003 гг.). Возможно, это связано с контингентом обследованных нами женщин, так как в этот период значительно увеличился процент пациенток с хронической формой КВВ. Тем не менее, 80,4–92,9% штаммов *C. albicans* и 80–100% *C. parapsilosis* и *C. kefyr* были чувствительны к препаратам имидазольного ряда (миконазол, кетоконазол) и триазолам (итраконазол, флуконазол).

Что касается «проблемных» видов (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*), то число чувствительных штаммов к этим препаратам не превышало 50%, а уровень резистентности к различным препаратам отличался заметным разнообразием. Наше исследование не подтвердило мнение А.Ю. Сергеева и соавт. [6] об универсальной чувствительности к итраконазолу не-*albicans* видов. Наше исследование показало преимущество итраконазола только в отношении вида *C. krusei*, среди штаммов которого были чувствительны к итраконазолу 31,3% и обладали ДЗЧ – 60%, в то время как по отношению к флуконазолу эти показатели составили 37 и 15,6% соответственно. Что касается другого «проблемного» вида – *C. glabrata*, то, напротив, чувствительными к флуконазолу были 76% штаммов этого вида и только 24% – к итраконазолу. Подобные данные об отсутствии преимущества итраконазола в сравнении с флуконазолом приводят Н.С. Багирова и Н.В. Дмитриева [7], P.G. Pappas и соавт. [8], T.D. Chugh и соавт. [9], E. Swoboda-Kopres и соавт. [10]. Следует отметить отсутствие перекрестной чувствительности/устойчивости среди препаратов триазольного ряда и в отношении других видов грибов. В то же время для имидазолов часто имели место аналогичные спектры резистентности к

миконазолу и кетоконазолу. Исключение составил вид *C. krusei*, штаммы которого чаще были чувствительны к кетоконазолу (53,1%), чем к миконазолу (28,1%).

Необходимо также обратить внимание на то, что большинство нечувствительных штаммов грибов, в том числе не-*albicans* видов, имеют ДЗЧ и, по-видимому, она может быть преодолена увеличением курсовой дозы препаратов.

Однако клиническая интерпретация полученных нами данных не может быть выполнена из-за отсутствия в данном исследовании анализа результатов лечения пациенток. Первое подобное исследование в отношении кандидозного вагинита было опубликовано J.D. Sobel и соавт. [11], в котором сопоставлены данные по клинической эффективности флуконазола с результатами определения чувствительности грибов-возбудителей *in vitro*. Авторы не обнаружили прямой корреляции между этими показателями и сделали вывод о нецелесообразности в настоящее время определять чувствительность грибов *in vitro*, так как в этом нет клинического смысла. Напротив, M. Costa и соавт. [12] отметили корреляцию между чувствительностью *in vitro* и клинической эффективностью лечения КВВ. Мы полагаем, что анализ клинико-лабораторных сопоставлений должен быть продолжен и, возможно, это приведёт к изменению критериев оценки МПК антимикотиков при конкретной патологии урогенитального тракта. Мы планируем проведение такого исследования.

Тем не менее, проведенное нами исследование показало стабильность тенденции к росту лекарственной резистентности среди грибов, колонизирующих влагалище женщин репродуктивного возраста, и рост до 20% высеваемости не-*albicans* видов, относящихся к 9 видам 4 родов. И хотя интерпретация результатов тестирования *in vitro* устойчивости грибов еще не имеет прямого клинического выхода, можно считать клинически оправданным и необходимым проведение территориального мониторинга видового спектра грибов-возбудителей и их чувствительности к антимикотикам, что позволит рекомендовать региональные стандарты эмпирической терапии КВВ.

В настоящее время очевидна необходимость микробиологической диагностики КВВ с определением вида гриба, что позволяет выделять группу пациентов с «проблемными» возбудителями и назначать целенаправленную терапию, определив препарат выбора и его курсовую дозу. Проведенное исследование показало, что в настоящее время подавляющее большинство штаммов *C. albicans* и *C. parapsilosis* чувствительны к имидазолам и три-

азолам. Среди грибов «проблемных» не-*albicans* видов большинство имеют ДЗЧ, которая может быть преодолена в клинике увеличением курсовой дозы препарата. При этом в случаях выделения *C. glabrata* целесообразен как препарат выбора

флуконазол, а в случаях *C. krusei* – итраконазол. Определение чувствительности грибов в широкой акушерско-гинекологической практике в настоящее время не оправдано.

Литература

1. Martinos M.D., Lozano-Chiu M., Rex J.H. Declining rates of symptomatic oropharyngeal candidiasis, carriage of *Candida albicans* and fluconazole resistans in HIV patients. Proceedings of the 35th IDSA Annual Meeting; 1997, Sept. 13-16: Abstract 143.
2. Rex J.H., Rinald M.G., Pfaller M.A. Resistance of *Candida* species to fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39:1-8.
3. Wingard J.R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treatment prophylactically with fluconazole. N Engl J Med 1991; 325:1274-7.
4. Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani J.N., et al. Development interpretative breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of *in vitro-in vivo* correlation date for fluconazole, itraconazole and *Candida* infections. Clin Infect Dis 1997; 24:235-47.
5. Kontoyiannis D.P., Mantadakis E., Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. J Hosp Infect 2003; 53:243-58.
6. Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жариков Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. Национальная академия микологии 2001; 4:1-4.
7. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре. Инфекции и антимикробная терапия 2001; 3:178-82.
8. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89.
9. Chrg T.D., Khau Z. U., Mokaddas E., Al-Sweih W., Chandy R. Antifungal susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* spp. from Kuwait. J Clin Microbiol Infect 2003; 9:365.
10. Svoboda-Kopec E., Krajewska M., Sulik-Tyszka B., Krawezyk E., Zuczak M. Susceptibility of clinical isolates of *Candida glabrata* to new triazoles. Int J Antimicrob Agents 2001; 17:S145.
11. Sobel J.D., Zervos M., Reed B.D., et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: clinical implications. J Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:34-8.
12. Costa M., Passos X.S., Miranda A.T.B., et al. Correlation *in vitro* itraconazole and fluconazole susceptibility with clinical outcome for patients with vulvovaginal candidiasis. J Mycopathol 2004; 157:43-7.

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

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес iasmac_journal@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

– печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;

– все страницы должны быть последовательно пронумерованы;

– представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);

– рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;

– к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;

– обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

Титульная страница должна содержать:

1) название статьи;

2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;

3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г.

Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений p , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную

информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin-D.M., Clayton-D., Black-R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9 (2):XI-XII.

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. Статья, содержащая опровержение

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Книги и другие монографии

16. Физические лица в качестве авторов

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Редакторы, составители в качестве авторов

Norman I.J., Redfem S.J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. Организация в качестве автора и издателя

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. Глава в книге

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Материалы конференции

Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. Доклад на конференции

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:
Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: ANCP282942008. 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).