

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной  
химиотерапии

Научно-исследовательский  
институт антимикробной  
химиотерапии  
Смоленской государственной  
медицинской академии

**Учредитель:**

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

**Издатель:**

ООО «Издательский дом «М-Вести»  
<http://www.m-vesti.ru>

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

**Подписные индексы:**

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

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

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

**Адрес для корреспонденции:**

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

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

**Адрес электронной почты:**  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

**Электронная версия журнала:**

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

Присланные в редакцию статьи  
рецензируются

Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несут  
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал  
обязательна

© Клиническая микробиология  
и антимикробная химиотерапия

## Содержание

### Болезни и возбудители

Э.П. Деллинджер – Инфекционные осложнения панкреатита .....108

Т. Файл – Диагностика и антимикробная терапия  
инфекций кожи и мягких тканей (Лекция) .....119

### Антимикробные препараты

И.Г. Березняков – Карбапенемы: мифы и действительность .....126

В.А. Руднов, С.Н. Ложкин, Ф.С. Галеев, И.Б. Заболотских,  
Е.М. Кон, М.И. Неймарк, М.И. Челюк, В.В. Голубцов,  
В.А. Мартыненко, А.Ю. Елизарьев, А.И. Меркулов,  
А.В. Николенко, Ю.А. Антонов, Ю.М. Федотова,  
И.В. Кикомбан, Ю.С. Калашникова, В.И. Смычков – Фармако-  
эпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях  
реанимации и интенсивной терапии .....144

### Методические рекомендации для клиницистов

Н.А. Ефименко, А.С. Базаров – Антимикробная терапия  
интраабдоминальных инфекций (По материалам рекомендаций  
Североамериканского общества по хирургическим инфекциям) ....153

Ю.К. Янов, С.В. Рязанцев, Л.С. Стречунский, О.У. Стецюк,  
Е.И. Каманин, А.А. Тарасов, И.В. Отвагин, А.И. Крюков,  
М.Р. Богомильский – Практические рекомендации  
по антибактериальной терапии синусита .....167

### Методические рекомендации для микробиологов

С.В. Сехин, Д.Л. Вознесенский, М.М. Васильев,  
А.А. Кубанов – Определение чувствительности гонококков  
к антибактериальным препаратам .....175

### Опыт работы

Н.В. Власова, И.Г. Мултых, А.И. Гречишкин – Опыт создания  
протоколов антибактериальной терапии  
в многопрофильном стационаре .....183

### Информация

Краткие правила для авторов .....192

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

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

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

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

**Ответственный редактор:** Якушин С.Б.

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

**Международный редакционный совет:**  
Акар Ж. Париж, Франция  
Бартлет Дж. Балтимор, США  
Бенниш М. Бостон, США  
Березняков И. Харьков, Украина  
Вильямс Д. Лондон, Великобритания  
Гриневич В. Варшава, Польша  
Гарау Д. Барселона, Испания  
Дзюблик А. Киев, Украина  
Корнаглия Д. Верона, Италия  
Леви С. Бостон, США  
Лернер С. Детройт, США  
Лоде Х. Берлин, Германия  
Миттермайер Х. Линц, Австрия  
Набер К. Мюнхен, Германия  
Норд К. Худинге, Швеция  
Рубинштейн Э. Тель-Авив, Израиль  
Семенов В. Витебск, Белоруссия

**Редактор номера:**  
Ляшенко Н.И. Москва

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

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

**Senior Editors:**  
Zubkov M.N. Moscow  
Kozlov R.S. Smolensk  
Lobzin Yu.V. S.-Petersburg  
Rudnov V.A. Ekaterinburg  
Sidorenko S.V. Moscow  
Stratchounski L.S. Smolensk  
Firsov A.A. Moscow

**Editorial Manager:** Dekhnich A.V.

**Assistant Editor:** Yakushin S.B.

**Editorial Board:**  
Bogomilski M.R. Moscow  
Evstropov A.N. Novosibirsk  
Ilkovitch M.M. S.-Petersburg  
Kaganov B.S. Moscow  
Katosova L.K. Moscow  
Maleev V.V. Moscow  
Padejskaja E.N. Moscow  
Rokitecki M.R. Kazan  
Samsigina G.A. Moscow  
Skriptchenko N.V. S.-Petersburg  
Tartakovski I.S. Moscow  
Tetz V.V. S.-Petersburg  
Shliapnikov S.A. S.-Petersburg

**International Advisory Board:**  
Acar J. Paris, France  
Bartlett J. Baltimore, USA  
Bennish M. Boston, USA  
Bereznakov I. Charkov, Ukraine  
Williams J. London, UK  
Hryniewicz W. Warsaw, Poland  
Garau J. Barcelona, Spain  
Dzublik A. Kiev, Ukraine  
Cornaglia G. Verona, Italy  
Levy S. Boston, USA  
Lerner S. Detroit, USA  
Lode H. Berlin, Germany  
Mittermayer H. Linz, Austria  
Naber K. Munich, Germany  
Nord K. Hudinge, Sweden  
Rubinstein E. Tel-Aviv, Israel  
Semenov V. Vitebsk, Byelorussia

**Editor of Issue:**  
Ljashenko N.I. Moscow

ISSN 1684-4386

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

**Volume 5, No 2, 2003**

Journal of Interregional Association  
for Clinical Microbiology  
and Antimicrobial Chemotherapy

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

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

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

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

Peer reviewed

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

All rights reserved

Proper citation is required

# Contents

## Diseases and Pathogens

*E.P. Dellinger* – Pancreatitis and Associated Infections .....108

*T. File* – Diagnosis and Antimicrobial Therapy of Skin and Soft  
Tissue Infections (Lecture) .....119

## Antimicrobials

*I.G. Bereznyakov* – Carbapenems: Myths and Reality .....126

*V.A. Rudnov, S.N. Lozhkin, F.S. Galeev, I.B. Zabolotskih, E.M. Kon,  
M.I. Neymark, M.I. Tchelyuk, V.V. Golubtzov, V.A. Martynenko, A.Yu. Elisariev,  
A.I. Merkulov, A.V. Nikolenko, Yu.A. Antonov, Yu.M. Fedotova,  
I.V. Kikomban, Yu.S. Kalashnikova, V.I. Smytchkov* – Treatment of Sepsis  
in Intensive Care Units – Pharmacoepidemiological Study .....144

## Guidelines for clinicians

*N.A. Efimenko, A.S. Bazarov* - Antimicrobial Therapy  
of Intra-Abdominal Infections (According to the guidelines  
of Surgical Infection Society) .....153

*Yu.K. Yanov, S.V. Ryazantsev, L.S. Stratchounski,  
O.U. Stetsiouk, E.I. Kamanin, A.A. Tarasov, I.V. Otvagin,  
A.I. Kryukov, M.R. Bogomilski* – Practice Guidelines on Antimicrobial  
Therapy of Sinusitis .....167

## Guidelines for microbiologists

*S.V. Sekhin, D.L. Voznesenskiy, M.M. Vasilev,  
A.A. Kubanova* – Guidelines on Antimicrobial Susceptibility Testing  
of *Neisseria gonorrhoeae* .....175

## Personal Experience

*N.V. Vlasova, I.G. Mulykh, A.I. Grechishkin* – The Protocols  
of Antibacterial Therapy .....183

## Information

Instructions for Authors .....192

«Ltd Publishing House «M-Vesti»  
Moscow

УДК 616.37-002-06:616-002.3

## Инфекционные осложнения панкреатита

Э.П. Деллинджер

Отделение общей хирургии Вашингтонского университета, Сиэтл, США

*Панкреатитассоциированные инфекции* (ПАИ) представляют собой тяжелое осложнение острого панкреатита и развиваются приблизительно у 5–7% пациентов, а при тяжелом деструктивном панкреатите и распространенном панкреонекрозе – у 40–70%. На долю ПАИ приходится 70–80% от общего числа летальных исходов у больных острым панкреатитом. Основными формами инфекционных осложнений при остром панкреатите являются инфицированные панкреонекроз и ложные кисты поджелудочной железы, абсцесс поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки. ПАИ, как правило, имеют полимикробную этиологию и вызываются ассоциациями аэробов и анаэробов. Наиболее распространенными возбудителями являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, энтерококки и бактероиды. В последнее время повышается роль стафилококков и *Candida* spp.

Результаты клинических исследований демонстрируют высокую эффективность раннего профилактического назначения антимикробных препаратов у пациентов с тяжелым панкреатитом. Выбор антибактериальной терапии должен основываться на данных о наиболее распространенных возбудителях и их чувствительности к антибиотикам и с учетом степени проникновения препаратов в ткань поджелудочной железы. Антибактериальная терапия в большинстве случаев сочетается с хирургическим лечением. В качестве препаратов выбора следует использовать карбапенемы, комбинации цефалоспоринов III–IV поколений или ципрофлоксацина с метронидазолом или клиндамицином, а также ингибиторозащищенные  $\beta$ -лактамы.

**Ключевые слова:** панкреатит, панкреатит-ассоциированные инфекции, панкреонекроз, антибактериальная терапия.

### Pancreatitis and Associated Infections

E.P. Dellinger

Department of Surgery, Division of Surgery, University of Washington, Seattle, USA

*Pancreatitis-associated infections* (PAI) are among of the most serious complications of acute pancreatitis. Only about 5–7% of all patients with

diagnosis of acute pancreatitis develop infection, but in patients with severe necrotizing pancreatitis and extended pancreatic necrosis their rates may be as high as 40–70%. Infectious complications of the pancreatitis are responsible for 70–80% of deaths in patients with acute pancreatitis. The main types of PAI are infected pancreatic necrosis, pancreatic and peripancreatic abscesses and infected pseudocysts. Etiology of PAI is often polymicrobial and involves both aerobic and anaerobic bacteria.

Clinical trials show benefits from the early prophylactic administration of antibiotic to patients with

---

Контактный адрес:  
Evan Patchen Dellinger  
Department of Surgery, University of Washington.  
Box 356410, Room BB 428  
1959 N.E. Pacific Street  
Seattle, Washington 981-95-64-10, USA  
Тел.: 206-543-36-82  
Факс: 206-543-81-36  
Эл. почта: patch@washington.edu

severe pancreatitis. Choice of antimicrobial agents should be based primarily on susceptibility patterns of the organisms most commonly recovered from patients with PAI. Penetration of antibiotics into pancreatic and peripancreatic tissue should be another determinant factor. In most cases antibacterial therapy combines with surgical treatment.

*Острый панкреатит* (ОП) с точки зрения диагностики и лечения представляет собой серьезную клиническую проблему. Его патогенез не связан с действием инфекционного фактора и заключается в активации панкреатических ферментов как внутри, так и за пределами поджелудочной железы. В последующем это приводит к развитию вторичного воспаления и повреждению ее тканей. Точные патофизиологические механизмы избыточной активации панкреатических ферментов остаются неизвестными, однако четко установлены состояния, которые к ней приводят.

Наиболее распространенными причинами ОП являются желчнокаменная болезнь с локализацией камней в общем желчном протоке и алкоголизм. К другим этиологическим факторам относятся тяжелые формы гипертриглицеридемии, метаболические расстройства, воздействие токсинов, некоторых лекарственных препаратов, а также травма [1]. В 10% случаев ОП расценивается как идиопатический [2]. Точность данных о частоте встречаемости этой болезни зависит от методов, используемых для установления диагноза.

В целом приблизительно у 5–7% пациентов с ОП развиваются инфекционные осложнения [3, 4]. Риск развития инфекции значительно возрастает с увеличением тяжести клинического течения болезни. В случаях тяжелого течения панкреатита частота инфекционных осложнений варьирует от 15 до 40%, а у пациентов с распространенным панкреонекрозом, подтвержденным результатами *компьютерной томографии* (КТ) с контрастным усилением, может достигать 70% [5–7].

Частота летальных исходов, связанных с развитием *панкреатитассоциированных инфекций* (ПАИ), составляет, по данным ряда исследователей, 15–30% [5, 6, 8, 9]. Развитие вторичной инфекции поджелудочной железы и окружающей ее брюшинной клетчатки представляет собой наиболее тяжелое осложнение ОП, требующее хирургического вмешательства, часто повторного, и приводящее к увеличению длительности госпитального лечения, составляющего в среднем 60 дней [5]. Более того, инфекционные осложнения являются основной причи-

ной смерти пациентов с ОП; на их долю приходится 70–80% летальных исходов [2, 10, 11].

**Key words:** pancreatitis, pancreatitis-associated infections, infected pancreatic necrosis, antimicrobial therapy.

ной смерти пациентов с ОП; на их долю приходится 70–80% летальных исходов [2, 10, 11].

Ведение пациентов с ОП в первую очередь должно быть направлено на подтверждение диагноза и осуществление поддерживающей терапии. В пользу диагноза панкреатита свидетельствует сочетание клинической картины болей в животе и болезненности при пальпации живота с повышением активности амилазы и липазы в сыворотке крови. В легких случаях на КТ отсутствуют изменения в поджелудочной железе. В то же время у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ОП выявляются различной степени выраженности увеличение и отек поджелудочной железы и окружающих ее тканей, а также скопление жидкости в брюшинном пространстве.

Необходимо проводить дифференциальный диагноз между панкреатитом и перфорацией полого органа, которая сопровождается попаданием в брюшную полость богатого амилазой секрета, что, в свою очередь, повышает активность амилазы в сыворотке крови. Важность этого объясняется тем, что перфорация кишки требует проведения экстренной операции, в то время как при ОП раннее хирургическое вмешательство не улучшает исходов заболевания. Более того, в большинстве случаев пациенты с ОП вообще не нуждаются в оперативном лечении.

Первичные диагностические мероприятия должны быть направлены на установление этиологии панкреатита. В ситуациях, когда этиологическим фактором является желчнокаменная болезнь, после стабилизации состояния пациента необходимо провести холецистэктомию, которая в большинстве случаев может быть выполнена в период госпитального лечения ОП.

Трудности, связанные с установлением диагноза ОП, объясняются тем, что начальные клинические проявления болезни сходны с симптомами острой инфекции. ОП сопровождается развитием воспалительного процесса в брюшинном пространстве, что проявляется лейкоцитозом, лихорадкой и тахикардией даже при отсутствии бактериальной инфекции.

Частота ПАИ возрастает с увеличением тяжести течения болезни. У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ОП инфекционные осложнения развиваются менее чем в 2% случаев [12, 13], в связи с чем они скорее всего не нуждаются в антимикробной терапии.

Легкие формы панкреатита проявляются болями в животе и повышением активности амилазы в сыворотке крови. Признаки нарушения жизненно важных функций выражены незначительно либо отсутствуют. В тяжелых случаях деструктивного панкреатита, сопровождающегося распространенным некрозом поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки, нарушается функция сердечно-сосудистой системы (тахикардия, артериальная гипотензия, олигурия) и развивается дыхательная недостаточность, а при быстром прогрессировании процесса – почечная и сердечно-сосудистая недостаточность, которые могут приводить к летальному исходу.

Несмотря на то, что в таких случаях клиническая картина болезни напоминает сепсис и характеризуется системным выбросом цитокинов, присоединение бактериальной инфекции в течение первой недели наблюдается редко. В среднем время от начала заболевания до развития инфицированного панкреонекроза составляет 2 нед, а при развитии абсцесса поджелудочной железы – 5 нед [14–16]. В то же время, по некоторым сообщениям, инфицированный некроз поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки может быть диагностирован уже на 3–4-е сутки [17]. Установлено, что ПАИ, развивающиеся в поздние сроки ( $\geq 3$  нед), характеризуются более низкой частотой летальных исходов, чем инфекции, присоединяющиеся в первые 3 нед от начала ОП [18].

### **Формы панкреатитассоциированных инфекций**

Некоторые исследователи считают, что, говоря о ПАИ, необходимо выделять формы инфекции, развивающиеся на фоне ОП, и инфекции, специфичные для данной болезни [19]. Однако большинство ученых не уделяет внимания этому вопросу, объединяя в одну группу все инфекционные осложнения, развивающиеся при ОП.

*Инфицированный панкреонекроз* является наиболее ранней по срокам возникновения формой ПАИ. Он характеризуется размножением и проникновением микроорганизмов в некротизированные участки тканей, окружающих поджелудочную железу, которые часто обнаруживаются в забрюшинном пространстве при наиболее тяжелом течении ОП.

Инфицированный панкреонекроз – наиболее тяжелая форма ПАИ, трудно поддается лечению и в 5–50% случаев заканчивается летальным исходом. Он имеет тенденцию к непредсказуемо широкому распространению в забрюшинном пространстве, обусловленному отсутствием естественных анатомических барьеров. Инфицированный панкреонекроз может развиваться в сроки от 3 дней до 8 нед после появления первых клинических симптомов ОП. Однако в большинстве случаев он диагностируется в течение первых 2 нед болезни [2, 14, 15].

*Абсцесс поджелудочной железы* представляет собой локализованную форму инфекции забрюшинного пространства, развивающейся в самой железе либо в окружающих ее тканях. Подобно инфицированному панкреонекрозу абсцесс формируется как следствие деструктивного панкреатита, однако в данном случае процесс ограничен капсулой, образованной грануляционной тканью и близлежащими органами.

Умение провести дифференциальный диагноз между абсцессом поджелудочной железы и инфицированным панкреонекрозом зависит главным образом от квалификации врача. Абсцесс поджелудочной железы развивается в более поздние сроки (через 4–6 нед после развития панкреатита) по сравнению с панкреонекрозом, как правило, уже после стихания острого воспалительного процесса [2, 16].

Частота летальных исходов у пациентов с панкреатогенным абсцессом приблизительно в 2 раза ниже, чем у больных с инфицированным панкреонекрозом [3, 20]. Более того, при этих формах различается спектр возбудителей инфекции.

*Острые ложные кисты поджелудочной железы* образуются в результате разрыва панкреатических протоков. Они представляют собой образования с хорошо выраженной фиброзной стенкой, которые заполнены секретом, богатым пищеварительными ферментами. Инфицирование ложных кист может происходить спустя несколько недель или месяцев после развития ОП, как правило, через 3–6 нед [16].

Способность существовать длительное время до того, как присоединится инфекция, связана с наличием относительно хорошо развитой стенки, ограничивающей ее содержимое от окружающих тканей и препятствующей распространению возбудителя. Обнаружение у пациента ложной кисты поджелудочной железы свидетельствует о развитии у него в острую фазу панкреатита некроза тканей. Последний, однако, не всегда диагностируется своевременно, в связи с чем ложные кисты нередко выявляются в поздние сроки.



В настоящее время целесообразность использования термина «инфицированная ложная киста» подвергается сомнению [19]. Ложная киста, содержащая гной, должна рассматриваться как абсцесс поджелудочной железы. Но если при хирургическом вмешательстве у пациента без очевидных признаков инфекции в относительно светлом содержимом ложной кисты обнаруживаются микроорганизмы, то она считается инфицированной. Однако в этом случае именно хирургическая процедура обычно рассматривается как источник контаминации. Наиболее часто используемым методом лечения пациентов с инфицированными ложными кистами поджелудочной железы является операция наложения внутреннего анастомоза между псевдокистой и тонкой кишкой.

Клиническая картина острого деструктивного панкреатита в начальный период болезни существенно не отличается при так называемом «стерильном» панкреонекрозе и инфицированном панкреонекрозе. Тем не менее в одном исследовании между этими категориями пациентов были выявлены незначительные различия клинико-лабораторных показателей, таких, как температура тела, дефицит оснований, парциальное давление кислорода и степень артериальной гипотензии (табл. 1). Однако различий в частоте развития лейкоцитоза и его уровне между обеими группами не выявлено [21].

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с инфицированным и неинфицированным панкреонекрозом, %,  $n=161$  [21]

Критерий	Панкреонекроз	
	инфицированный (49%)	неинфицированный (51%)
Температура тела > 38,5°C	58	17
Дефицит оснований > -4 ммоль/л	50	20
$P_{aO_2}$ < 60 мм рт. ст.	52	25
Общее число лейкоцитов > $10 \times 10^9$ /л	83	74
Общее число лейкоцитов > $16 \times 10^9$ /л	38	38
Систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст.	20	9

Таким образом, традиционно используемые маркеры инфекции являются относительно неспецифическими у пациентов с острым деструктивным панкреатитом.

Важная диагностическая информация может быть получена при КТ поджелудочной железы с контрастным усилением. Это исследование позволяет выявить как в самой железе, так и в окружающей ее забрюшинной клетчатке зоны нарушенной перфузии, которые определяются как участки со сниженным заполнением контрастным веществом.

С помощью чрескожной тонкоигльной аспирационной биопсии, выполненной под контролем КТ или *ультразвукового исследования* (УЗИ), из этих участков можно получить материал для бактериоскопического и культурального исследований.

Для пациентов с выраженными нарушениями перфузии на КТ характерна более высокая вероятность получения положительных результатов микробиологического исследования биоптата, указывающих на наличие инфицированного некроза поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки [22]. При этом риск развития инфекции прямо пропорционален объему тканей с нарушенной перфузией, то есть степени распространенности некроза [8].

Лечение инфицированного панкреонекроза требует обязательного открытого оперативного вмешательства – удаление некротизированных тканей забрюшинного пространства. Альтернативой лапаротомии и открытой некрэтомии могут служить операции с использованием эндоскопической техники.

Мнения по поводу оптимального послеоперационного ведения этих пациентов расходятся. Среди предлагаемых методов лечения указываются:

– радикальная операция с проведением в зависимости от состояния пациента дополнительных вмешательств;

– операция с последующим промыванием забрюшинного пространства с помощью катетера;

– плановые повторные операции;

– открытый метод лечения, при котором брюшная полость не ушивается, а смена повязок и некрэтомия проводятся в отделении интенсивной терапии [17, 23, 24].

Тем не менее при всех вариантах лечения частота летальных исходов остается высокой и наблюдается большое число осложнений, таких, как вторичная инфекция, образование фистул тонкой кишки,

а также вторичные кровотечения из псевдоаневризмы.

Для лечения абсцесса поджелудочной железы необходимо провести его дренирование – открытым путем или с помощью чрескожной катетеризации. В то же время характер содержимого абсцесса не всегда позволяет успешно провести чрескожное дренирование с помощью катетера. Несмотря на то, что на первых этапах лечения абсцесса может быть использовано чрескожное дренирование под контролем КТ или УЗИ, следует помнить, что при таком подходе остается высокой частота неудовлетворительных результатов лечения. В связи с этим при выборе данного метода необходимо контролировать его клиническую эффективность и быть готовым к проведению открытого оперативного вмешательства с целью адекватного дренирования абсцесса [25].

### Этиологическая структура и антимикробная терапия панкреатитассоциированных инфекций

Спектр возбудителей, выделяемых у пациентов с различными инфекционными осложнениями ОП, сходен и практически не зависит от формы инфекции. Он представлен преимущественно бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (такими, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, а также энтерококками (табл. 2) [7, 15, 26, 27].

ПАИ часто имеют полимикробную этиологию и вызываются ассоциациями указанных аэробов и анаэробов (*Bacteroides* spp. и клостридии).

В последнее время от пациентов с инфекционными осложнениями ОП все чаще выделяются *Candida* spp., *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки [28–30].

Таблица 2. Этиологическая структура панкреатитассоциированных инфекций, % [7, 15, 26–30]

Возбудитель	Частота выделения
<i>Escherichia coli</i>	17–35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5–24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11–16
<i>Enterococcus</i> spp.	10–15
<i>Staphylococcus aureus</i>	10–15
<i>Candida</i> spp.	5–15
Другие бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	15–30
<i>Bacteroides</i> spp. и другие анаэробы	5–14
Коагулазонегативные стафилококки	5–10
<i>Streptococcus</i> spp.	6–9

Более высокая по сравнению с другими формами интраабдоминальной инфекции частота выделения *Candida* spp. при ПАИ в определенной степени обусловлена теми пациентами, которым ранее проводились операции на органах брюшной полости. В то же время эти данные окончательно не подтверждены. Необходимо отметить, что присутствие *Candida* spp. у пациентов с инфицированным панкреонекрозом ассоциируется с более высокой частотой системных осложнений заболевания и летальных исходов [30, 31].

Остается спорным вопрос, каким образом микроорганизмы достигают места локализации инфекции при панкреатите. В качестве наиболее вероятных путей указываются транслокация их из кишечника, гематогенная диссеминация, попадание возбудителя в поджелудочную железу во время рефлюкса содержимого желчевыводящих путей или двенадцатиперстной кишки.

В то же время достоверные данные, полученные в исследованиях у людей, отсутствуют. Результаты экспериментов на животных моделях свидетельствуют в пользу всех перечисленных путей проникновения инфекции, однако наиболее достоверные доказательства получены в отношении некоторых форм транслокации возбудителя из кишечника [10, 32, 33].

Знание сроков развития вторичной инфекции и путей проникновения микроорганизмов в поджелудочную железу имеет большое значение при создании протоколов антибактериальной терапии у пациентов с тяжелым течением панкреатита. Преобладание в клинической картине на ранней стадии болезни таких симптомов, как лихорадка, лейкоцитоз и болезненность при пальпации живота, а также тенденция к развитию вторичной инфекции при осложненном панкреатите, является для многих клиницистов мотивацией для раннего назначения эмпирической антимикробной терапии этим пациентам.

Ранние клинические исследования оказались неадекватными и не выявили каких-либо преимуществ «профилактического» назначения антибиотиков у пациентов с ОП [12, 13]. Это объясняется тем, что в исследованиях включали всех больных ОП без учета степени тяжести течения заболевания. В то же время ПАИ развиваются только у 5–7% от общего числа больных ОП [3, 4]. Как правило, это пациенты с тяжелым панкреатитом, протекающим с некрозом поджелудочной железы или окружающих ее тканей забрюшинного пространства.

Таким образом, в указанных исследованиях частота инфекционных осложнений оказалась на-



столько низкой (2%), что не позволила выявить статистически достоверных различий даже в случаях использования эффективных режимов терапии. Более того, в ранних клинических исследованиях в качестве исследуемого препарата использовался ампициллин – антибиотик, который не обладает активностью в отношении большинства грамотрицательных аэробов и облигатных анаэробов, выделяемых от пациентов с ПАИ, а также, что было установлено позднее, плохо проникает в ткань поджелудочной железы после парентерального введения.

Данные этих исследований, низкая частота инфекционных осложнений при ОП, поздние сроки их манифестации, а также подтвержденная неэффективность превентивной антибактериальной терапии в случаях, когда риск развития инфекции сохраняется длительное время, – все это в последующем привело к появлению рекомендаций о нецелесообразности рутинного назначения антибиотиков с профилактической целью у всех пациентов с ОП [34].

В связи с тем, что подтвержденная инфекция у пациентов с ОП является абсолютным показанием к хирургическому вмешательству (некрэктомия или чрескожное дренирование), то наиболее разумной тактикой считается отказ от назначения антибактериальной терапии до установления диагноза ПАИ и разработки плана оперативного лечения.

Однако уже в середине 90-х годов XX века появились сообщения о результатах экспериментов на животных моделях, в которых были выявлены преимущества превентивного назначения антимикробных препаратов при тяжелом панкреатите [35–37].

Так, T. Foitzik и соавт. провели сравнительное исследование эффективности селективной деконтаминации кишечника (пероральные антибиотики + цефотаксим внутривенно), монотерапии пероральными антибиотиками, монотерапии цефотаксимом и монотерапии имипенемом у крыс с индуцированным тяжелым панкреатитом. Концентрация бактерий в ткани поджелудочной железы, измеренная через 96 ч после индукции заболевания, снижалась у крыс, которым проводились селективная деконтаминация кишечника и монотерапия имипенемом. Назначение пероральных антибиотиков и монотерапия цефотаксимом не изменяли микробное число [35].

В то же время в другом исследовании, проведенном A. Widdison и соавт., внутримышечное введение цефотаксима предотвращало развитие инфекции у кошек с тяжелым панкреатитом, индуцированным путем инокуляции в проток поджелудочной железы культуры *E. coli* [36].

Одним из первых исследований у людей, результаты которого позволили предположить, что раннее назначение антибактериальной терапии при деструктивном панкреатите, подтвержденном результатами КТ с контрастным усилением, у части пациентов может предотвращать развитие вторичной инфекции, стало многоцентровое исследование P. Pederzoli и соавт. [8].

В этом исследовании 74 пациента с деструктивным панкреатитом из 6 различных центров были рандомизированы в 2 группы: одна получала имипенем/циластатин (0,5 г каждые 8 ч), другая – плацебо. Длительность терапии составила 14 дней. Было выявлено, что частота инфекционных осложнений ОП возрастает с увеличением распространенности некроза поджелудочной железы и окружающей ее забрюшинной клетчатки. При этом частота ПАИ в группе пациентов, получавших антибиотики, была значительно ниже, чем в группе плацебо (12,2% против 30,3%,  $p < 0,01$ ). В то же время не было получено статистически значимых различий между обеими группами в уровне летальности (7% против 12%), количестве пациентов, требовавших оперативного лечения, а также в частоте развития таких осложнений, как полиорганная недостаточность [8].

Необходимо отметить, что в данном исследовании не указывается доля включенных пациентов с тяжелым течением панкреатита от общего числа больных, подвергшихся скринингу. В других исследованиях эта категория пациентов в зависимости от используемых критериев диагноза «тяжелый панкреатит» составила 5–28% от общего числа больных, госпитализированных в стационар по поводу ОП [2, 3, 22].

E.J. Luiten и соавт. провели проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности селективной деконтаминации кишечника (колистин сульфат + амфотерицин В + норфлоксацин) в сочетании с традиционной терапией (цефотаксим внутривенно) и монотерапии цефотаксимом у 102 пациентов с доказанным тяжелым течением панкреатита [38]. Статистически значимых различий летальности в исследуемой группе и контрольной, получавшей только стандартную терапию, выявлено не было. Однако в группе пациентов, которым проводились селективная деконтаминация кишечника в сочетании с антибактериальной терапией, отмечалась достоверно более низкая частота поздних летальных исходов (после 2 нед), а также снижение частоты ПАИ и количества хирургических вмешательств [38].

В последние годы проведено несколько рандомизированных клинических исследований, которые, несмотря на некоторые недостатки, подтверж-

дают ряд преимуществ (снижение частоты инфекционных осложнений, летальных исходов, числа проводимых операций) раннего профилактического назначения антимикробных препаратов пациентам с тяжелым деструктивным панкреатитом [4, 11, 39–41]. В то же время, несмотря на убедительные результаты, для создания адекватных практических рекомендаций необходимо проведение дополнительных проспективных рандомизированных исследований.

Выбор антимикробных препаратов для лечения или профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжелым течением панкреатита в первую очередь должен основываться на результатах определения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, наиболее часто выделяемых при ПАИ. Другим определяющим фактором является степень проникновения препарата в секрет или ткань поджелудочной железы.

Согласно результатам экспериментов на животных [42, 43] и клинических исследований у людей, многие антибиотики хорошо проникают в ткань поджелудочной железы. Однако J. Trudel и соавт. в экспериментах на собаках показали, что такие препараты, как ампициллин, цефазолин и гентамицин, создают терапевтические концентрации в крови, но не обеспечивают таковых в поджелудочной железе ни в норме, ни при воспалении. В противоположность им клиндамицин, хлорамфеникол, цiproфлоксацин и метронидазол достигают адекватных концентраций в ткани поджелудочной железы в обоих случаях [42, 43].

В последние годы проведен ряд исследований у людей, позволяющих выяснить степень проникновения различных антибиотиков в ткань поджелудочной железы [44–48]. Так, M. Buchler и соавт. установили, что создающиеся при введении нетилмицина и тобрамицина тканевые концентрации не достигают *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) для большинства микроорганизмов, являющихся возбудителями ПАИ. Такие препараты, как пиперацillin, цефтизоксим и цефотаксим, создают адекватные концентрации в поджелудочной железе в отношении многих, но не всех наиболее вероятных патогенов. Только при использовании имипенема, цiproфлоксацина и офлоксацина создаются тканевые концентрации, которые превышают значения МПК для большинства возбудителей ПАИ [44].

По результатам исследования C. Bassi и соавт., изучивших 12 пациентов с деструктивным панкреатитом, наименьшей степенью проникновения в поджелудочную железу обладают аминогликозиды – гентамицин и амикацин (13% от сывороточной концентрации). Наиболее высокой тканевой кон-

центрации достигают пefлоксацин (89%) и метронидазол (99%) [45].

К другим антибиотикам, для которых в исследованиях у людей доказана высокая степень проникновения в ткань как интактной, так и воспаленной поджелудочной железы, относятся цефепим и цефтриаксон [46–48].

Тем не менее клиническая значимость указанных фармакокинетических параметров остается неизвестной. В настоящее время отсутствуют данные, которые бы продемонстрировали корреляцию между достигаемыми в ткани поджелудочной железы концентрациями различных антибиотиков и их клинической эффективностью у пациентов с ОП и/или некрозом тканей.

Таким образом, учитывая нарушение перфузии тканей в очаге инфекции, неизвестную степень проникновения многих антибиотиков в очаг воспаления, а также то, что все ПАИ являются абсолютным показанием к оперативному вмешательству (некрэктомия и/или дренирование), фактором, определяющим выбор антимикробных препаратов, должны служить данные об антибиотикорезистентности возбудителей.

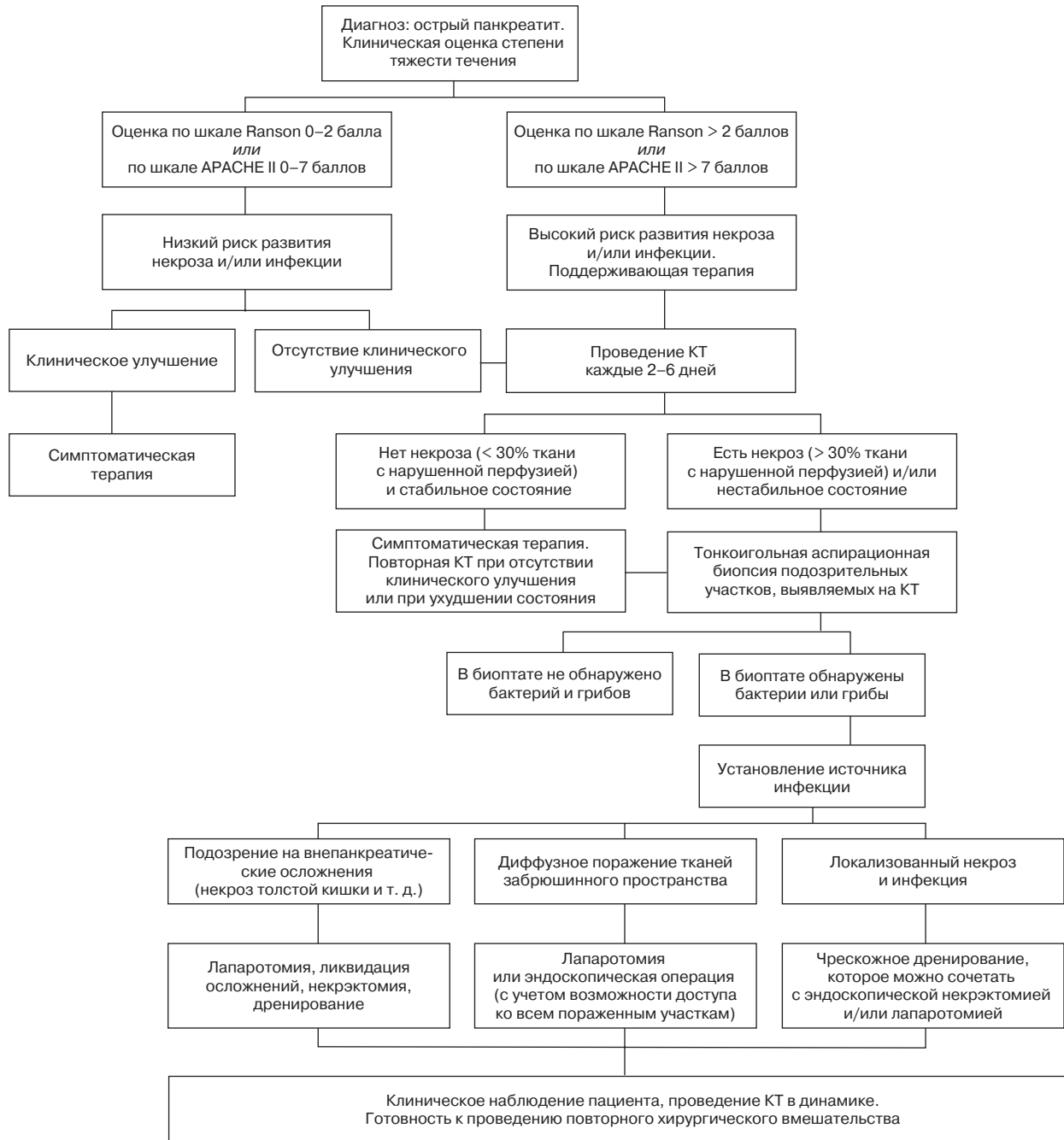
В качестве препаратов выбора у пациентов с инфекционными осложнениями ОП следует использовать карбапенемы, комбинации цефалоспоринов III–IV поколений или цiproфлоксацина с метронидазолом или клиндамицином, а также ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины, такие, как тикарциллин/клавуланат.

### **Тактика ведения пациентов с острым деструктивным панкреатитом**

Нами разработан алгоритм ведения пациентов с тяжелым течением панкреатита, представленный на рисунке.

При поступлении в стационар у всех пациентов определяется степень тяжести течения болезни. Для этого используются критерии Ranson – при поступлении и в первые 48 ч после госпитализации (табл. 3) или шкала APACHE II [50].

За пациентами с легкой степенью тяжести течения болезни (0–2 балла по шкале Ranson или 0–7 баллов по шкале APACHE II) устанавливается динамическое наблюдение. По мере улучшения состояния эти больные выписываются из стационара. Пациенты, у которых в течение 7 дней не наблюдается клинического улучшения или состояние ухудшается, обследуются как при тяжелой форме болезни. Пациентам с тяжелым течением панкреатита проводят КТ с контрастным усилением, консультация гастроэнтеролога и абдоминального хирурга. Пациенты с умеренно выраженными изменениями



#### Алгоритм ведения пациентов с острым деструктивным панкреатитом

на КТ находятся под наблюдением и получают консервативную терапию.

Пациентам с выраженными изменениями на КТ и подозрением на сепсис под контролем КТ проводится тонкоигольная аспирационная биопсия поджелудочной железы и окружающих ее тканей.

Больные с отрицательными результатами микробиологического исследования биоптата остаются

под наблюдением. При положительных результатах бактериоскопического или культурального исследования на следующем этапе проводят хирургическое лечение – удаление некротизированных тканей. При очевидной клинической картине сепсиса после выполнения первичных реанимационных мероприятий и стабилизации клинического состояния проводится оперативное вмешательство.

Таблица 3. Критерии Ranson для оценки степени тяжести панкреатита [49]

Критерий	Панкреатит, не связанный с желчнокаменной болезнью	Панкреатит, связанный с желчнокаменной болезнью
При поступлении:		
возраст	> 55 лет	> 70 лет
общее число лейкоцитов	> $16 \times 10^9$ /л	> $18 \times 10^9$ /л
глюкоза крови	> 11,1 ммоль/л	> 12,2 ммоль/л
лактатдегидрогеназа	> 350 МЕ/л	> 400 МЕ/л
АсАТ	> 250 МЕ/л	> 250 МЕ/л
В течение первых 48 ч после госпитализации:		
снижение гематокритного числа	Более чем на 10%	Более чем на 10%
повышение уровня мочевины крови	Более чем на 1,79 ммоль/л	Более чем на 0,71 ммоль/л
содержание кальция сыворотки крови	< 2 ммоль/л	< 2 ммоль/л
РаО <sub>2</sub>	< 60 мм рт. ст.	–
дефицит оснований	> 4 ммоль	> 5 ммоль/л
дефицит жидкости	> 6 л	> 4 л

**Примечание.** Наличие 3 и более критериев свидетельствует о тяжелой степени панкреатита.

Удаление некротизированных тканей брюшинного пространства выполняется во всех случаях подтвержденной инфекции независимо от вида выделенного возбудителя. Нежизнеспособные ткани широко иссекаются, устанавливаются мягкие дренажи и катетеры для промывания брюшинного пространства в послеоперационный период. Интраоперационный контроль за радикальностью процедуры осуществляется с помощью КТ.

Необходимость повторной операции определяется адекватностью первичного хирургического вмешательства, состоянием пациента и результатами КТ в динамике.

При первичном обследовании, динамическом наблюдении и проведении консервативной терапии антибиотики, как правило, не назначаются. Антибактериальная терапия показана только в случаях лабораторно подтвержденной инфекции или при

необходимости оперативного вмешательства по поводу предполагаемого или подтвержденного инфицированного некроза или абсцесса поджелудочной железы или тканей брюшинного пространства.

Эмпирический выбор antimicrobных препаратов проводится с учетом этиологической структуры ПАИ (табл. 2) и локальных данных об антибиотикорезистентности наиболее вероятных патогенов.

В дальнейшем антибактериальная терапия корректируется на основании результатов культурального исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Обнаружение патогенных грибов у пациентов с инфекционными осложнениями деструктивного панкреатита является показанием к назначению специфической противогрибковой терапии, для которой рекомендуется использовать такие препараты, как флуконазол или амфотерицин В.

## Литература

1. Sakorafas G.H., Tsiotou A.G. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:343-56.
2. Steinberg W., Tenner S. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-210.
3. Fedorak I.J., Ko T.C., Djuricin G., et al. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? *Surgery* 1992;112:824-30.
4. Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P., et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis [see comments]. *Lancet* 1995;346:663-7.
5. Beger H., Bittner R., Block S. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
6. Isenmann R., Beger H.G. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:291-301.
7. Uhl W., Isenmann R., Buchler M.W. Infectious complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing. *New Horiz* 1998;6(Suppl 2):S72-9.
8. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., et al. A randomized

- multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-3.
9. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
  10. Cicalese L., Sahai A., Sileri P., Rastellini C., et al. Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 2001;46:1127-32.
  11. Delcenserie R., Yzet T., Ducroix J.P. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13(2):198-201.
  12. Finch W.T., Sawyers J.L., Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976;183:667-71.
  13. Howes R., Zuidema G.D., Cameron J.L. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975;18:197-200.
  14. Qamruddin A.O., Chadwick P.R. Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis. *J Hosp Infect* 2000;44:245-53.
  15. Laws H.L., Kent R.B. 3rd. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *Am Surg* 2000;66:145-52.
  16. Tsiotos G.G., Sarr M.G. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(2):139-44.
  17. Madry S., Fromm D. Infected retroperitoneal fat necrosis associated with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;178:277-82.
  18. Lumsden A., Bradley E.L. 3rd. Secondary pancreatic infections. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:459-67.
  19. Bradley E.L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11–13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
  20. Isenmann R., Rau B., Beger H.G. [Infected necroses and pancreatic abscess: surgical therapy]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 2001;118:282-4.
  21. Block S., Buchler M., Bittner R., et al. Sepsis indicators in acute pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:499-505.
  22. Fan S.T., Choi T.K., Chan F.L., Lai E.C., Wong J. Management of complicated acute pancreatitis: impact of computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:103-9.
  23. Buchler M., Uhl W., Beger H.G. Surgical strategies in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1993;40:563-8.
  24. Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J., et al. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992;163:105-9.
  25. Rao R., Fedorak I., Prinz R.A. Effect of failed computed tomography-guided and endoscopic drainage on pancreatic pseudocyst management. *Surgery* 1993;114:843-7.
  26. Garg P.K., Khanna S., Bohidar N.P., et al. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1055-9.
  27. Brook I., Frazier E.H. Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. *Clin Infect Dis* 1998;26:938-41.
  28. Aloia T., Solomkin J., Fink A.S., et al. Candida in pancreatic infection: a clinical experience. *Am Surg* 1994;60:793-6.
  29. Isenmann R., Schwarz M., Rau B., et al. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002;26:372-6.
  30. Hoerauf A., Hammer S., Muller-Myhsok B., Rupprecht H. Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998;26:2010-5.
  31. Gotzinger P., Wamser P., Barlan M., et al. Candida infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock* 2000;14(3):discussion 323-4.
  32. Kazantsev G.B., Hecht D.W., Rao R., et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994;167:201-6.
  33. Wu C., Li Z. [The pathogenesis of infection complicated by acute necrotizing pancreatitis: an experimental study]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1998;36:230-3.
  34. Dellinger E.P. Antibiotics in acute pancreatitis – editorial comment. *Am J Surg* 1989;158:477-8.
  35. Foitzik T., Fernandez-del Castillo C., Ferraro M., et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:179-85.
  36. Widdison A., Karanjia N., Reber H. Antimicrobial treatment of pancreatic infection in cats. *Br J Surg* 1994;81:886-9.
  37. Mithofer K., Fernandez-del Castillo C., Ferraro M. et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:232-40.
  38. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
  39. Bassi C., Falconi M., Talamini G., et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:1513-7.
  40. Nordback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001;5(2):discussion 118-20.
  41. Sharma V.K., Howden C.W. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
  42. Trudel J., Wittnich C., Brown R. Antibiotics bioavailability in acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994;178:475-9.
  43. Koch K., Drewelow B., Liebe S., Reding R., Riethling A.K. Pancreatic penetration of antibiotics. *Chirurg* 1991;62:317-22.

- 
44. Buchler M., Malfertheiner P., Friess H., et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992;103:1902-8.
  45. Bassi C., Pederzoli P., Vesentini S., et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:830-6.
  46. Drewelow B., Koch K., Otto C., Franke A., Riethling A.K. Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection* 1993;21:229-34.
  47. Delcenserie R., Dellon-Loziquez M.P., Yzet T., Lepointe B., et al. Pancreatic concentrations of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:711-3.
  48. Adam U., Herms S., Werner U., et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection* 2001;29:326-31.
  49. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
  50. Knaus W., Draper E., Wagner D., Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.



УДК 616.5-022-085.281

## Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей (Лекция)

Т. Файл

Колледж медицины Северо-Восточного Огайского университета, Огайо, США

## Diagnosis and Antimicrobial Therapy of Skin and Soft Tissue Infections (Lecture)

T. File

Northeastern Ohio Universities College of Medicine, Ohio, USA

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) относятся к числу наиболее легко диагностируемых инфекций. Это объясняется тем, что поражение локализуется на коже и может быть выявлено невооруженным глазом при наружном осмотре. Более сложной задачей может стать определение глубины и распространенности поражения мягких тканей в тех случаях, когда инфекция захватывает не только эпидермис и дерму, но и глубжележащие ткани – подкожную жировую клетчатку, фасции и мышцы.

Основной источник ИКМТ – микроорганизмы, контаминирующие и колонизирующие поверхность кожи. К ним в первую очередь относятся золотистый стафилококк и пиогенные стрептококки, способные проникать в толщу эпидермиса при наличии повреждений.

Интактная кожа имеет ряд защитных механизмов, подавляющих размножение колонизирующих ее микроорганизмов и предотвращающих развитие инфекций (см. рисунок). Наиболее важный из них – барьерная функция рогового слоя эпидермиса. Она осуществляется благодаря постоянному физиологическому шелушению, способствующему удалению бактерий с поверхности кожи. Однако при нарушении целостности эпидермиса (царапины или более глубокие повреждения) микроорганизмы преодолевают этот барьер, что может приводить к развитию инфекции.

Относительная сухость кожи и низкая температура ее (около 33°C), близкое к нейтральному зна-

чение pH (5,5), неорганические соли и липиды также ограничивают возможности реализации патогенных свойств потенциальных возбудителей инфекции. Резидентная микрофлора кожи, представленная непатогенными стафилококками и *Corynebacterium* spp., подавляет рост и размножение патогенных микроорганизмов, обуславливающих развитие клинически значимых инфекций.

Все ИКМТ с практической точки зрения можно разделить на *три* основные группы:

1) *первичные пиодермии*, в подавляющем большинстве случаев вызванные *Staphylococcus aureus* и пиогенными  $\beta$ -гемолитическими стрептококками (преимущественно группы А) и являющиеся наиболее распространенными среди всех инфекций кожи;

2) *вторичные инфекции*, развивающиеся на фоне сопутствующих болезней (например, пролежни, диабетическая язва стопы, послеоперационные раневые инфекции);

3) *некротизирующие инфекции*, представляющие наиболее тяжелую форму ИКМТ.

В большинстве случаев диагноз ИКМТ может быть поставлен на основании клинических данных, полученных при тщательном наружном обследовании. Дополнительную помощь в установлении наиболее вероятной этиологии болезни оказывают эпидемиологические данные.

Этиологический диагноз, как правило, может быть легко установлен у пациентов с подкожным



Строение и защитные механизмы кожи

абсцессом, поскольку практически всегда имеется возможность получить его содержимое для дальнейшего исследования в микробиологической лаборатории и выделения причинного микроорганизма. Напротив, в большинстве случаев типичного целлюлита крайне трудно получить клинический материал для соответствующего культурального исследования. С этой целью можно провести аспирационную биопсию в области поражения на границе со здоровой кожей, которая теоретически является местом наиболее высокой активности процесса и соответственно – наибольшей концентрации возбудителя.

Однако наш опыт использования этого метода не был успешным. Даже при использовании растворов, не обладающих бактериостатическим эффектом, и исследовании аспирата, взятого из пораженного участка на границе со здоровой кожей, этиологически значимые микроорганизмы выделялись всего в 10% случаев. С другой стороны, аспирационная биопсия является единственным методом, позволяющим получить материал для бактериологического исследования.

### Первичные пиодермии

К наиболее распространенным *первичным пиодермиям* относятся фолликулит, микроабсцессы кожи, импетиго, рожистое воспаление, лимфангит и целлюлит. В подавляющем большинстве случаев их возбудителями являются *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes* (табл. 1).

Наиболее типичными инфекциями кожи, вызванными *S. aureus*, являются фолликулит и карбункул. Среди инфекций, вызванных *S. pyogenes*, чаще всего встречаются импетиго (преимущественно у детей) и рожистое воспаление, наиболее характерное у лиц пожилого возраста.

В целом лечение всех ИКМТ складывается из двух компонентов – антимикробной терапии и хи-

рургического вмешательства, предусматривающего вскрытие очага(ов) инфекции и их дренирование. Для большинства первичных пиодермий, как наиболее широко распространенных инфекций кожи у амбулаторных пациентов, антимикробная терапия является основным и единственным методом этиотропного лечения. Исключение составляют карбункул и абсцесс подкожной клетчатки, которые требуют обязательного оперативного вмешательства.

Препаратами выбора для лечения первичных пиодермий являются антибиотики, активные преимущественно в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*. Внебольничные штаммы указанных микроорганизмов, как правило, чувствительны к метициллину. В связи с этим можно использовать  $\beta$ -лактамы антибиотики, клиндамицин, а также макролиды, обладающие доказанной клинической эффективностью в терапии данной группы болезней.

С другой стороны, в последнее время наблюдается рост числа инфекций, вызванных *метициллинорезистентным S. aureus* (MRSA), особенно у госпитализированных пациентов. Необходимо отметить, что частота их остается низкой и составляет менее 5% в США и большинстве стран Европы. В то же время стали появляться сообщения о формировании резистентности к метициллину у внебольничных штаммов *S. aureus*.

Несмотря на редкую встречаемость подобных случаев среди амбулаторных пациентов (около 1%), дальнейший рост частоты внебольничных пиодермий, вызванных MRSA, с учетом широкой распространенности этих инфекций кожи может создать серьезные проблемы при их лечении, так как арсенал антимикробных препаратов, активных в отношении MRSA, очень ограничен. К ним, в частности, можно отнести ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), к которому в настоящее время чувствительно большинство штаммов MRSA.

Эффективность ко-тримоксазола при лечении данной группы инфекций доказана результатами клинических исследований. Другими антибиотиками, клиническая эффективность которых в отношении MRSA основывается на доказательных данных, являются тетрациклины и препарат из группы оксазолидинонов – линезолид.

Следует подчеркнуть, что рекомендации по выбору эмпирической антибактериальной терапии при ИКМТ не должны быть ориентированы на MRSA как наиболее вероятный возбудитель. Возможно, это станет необходимым в будущем. Однако резистентность у *S. aureus* к метициллину составляет проблему пока только в стационарах. Более того, при изучении структуры антибиотикорезистентно-

Таблица 1. **Этиология первичных пиодермий**

Форма инфекции	Наиболее распространенные возбудители
Фолликулит	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.
Абсцесс	<i>S. aureus</i>
Импетиго	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>
Рожистое воспаление	<i>S. pyogenes</i>
Лимфангит	<i>S. pyogenes</i>
Целлюлит	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>

сти внебольничных штаммов MRSA оказывается, что большинство из них сохраняет чувствительность к традиционным препаратам, таким, как макролиды и клиндамицин, которые могут успешно использоваться в качестве терапии выбора.

С другой стороны, линезолид следует рассматривать как новую альтернативу для лечения пациентов с тяжелыми внебольничными инфекциями, вызванными MRSA (например, абсцессы у больных сахарным диабетом, бактериемия). Однако не следует рекомендовать данный препарат для широкого использования в качестве препарата выбора при эмпирической терапии внебольничных ИКМТ.

### **Вторичные инфекции кожи и мягких тканей**

К ИКМТ, развивающимся на фоне сопутствующей патологии, относятся диабетическая язва стопы, пролежни, инфекции после укусов животных и человека, послеоперационные раневые и посттравматические инфекции.

Пролежни развиваются преимущественно у ослабленных пациентов, у больных с вынужденным ограничением двигательной активности и длительно находящихся на постельном режиме. Послеоперационные раневые инфекции развиваются, как правило, у госпитализированных пациентов.

В отличие от первичных пиодермий вторичные ИКМТ, как и большинство некротизирующих инфекций, имеют полимикробную этиологию (табл. 2).

Наряду с такими патогенами, как *S. aureus* и *S. pyogenes*, в качестве этиологически значимых возбудителей вторичных инфекций кожи могут быть энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В составе микробной ассоциации, выделяемой у пациентов, страдающих этими инфекциями, также обнаруживаются анаэробы, такие, как *Clostridium* spp. и *Bacteroides fragilis*. В связи с этим для антимикробной терапии вторичных ИКМТ, которая в большинстве случаев является эмпирической, следует

использовать препараты, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов.

Среди вторичных ИКМТ наиболее часто встречается диабетическая язва стопы, представляющая собой серьезную проблему для больных сахарным диабетом. Развитию инфекции у таких пациентов способствует влияние ряда предрасполагающих факторов, непосредственно связанных с основным заболеванием. В первую очередь к ним относится периферическая нейропатия, особенно нижних конечностей, проявляющаяся чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими нарушениями, которые у большинства больных сахарным диабетом формируют так называемый синдром диабетической стопы. На ее фоне неравномерное распределение механической нагрузки, особенно у лиц с избыточной массой тела, приводит к образованию трофических язв на стопе в местах, испытывающих повышенное давление на кожу.

С другой стороны, снижение чувствительности, в том числе и болевой, в сочетании с ношением неудобной обуви способствует возникновению потертостей, омозолелостей, гиперкератоза и других повреждений кожи, что при хроническом действии травмирующего фактора создает условия для образования входных ворот проникновения микроорганизмов и развития инфекции. Более того, у этих пациентов наблюдается недостаточность периферического кровообращения (микроангиопатия нижних конечностей), которая также способствует нарушению трофики тканей и образованию язв и создает благоприятные условия для роста и размножения микроорганизмов.

В конечном итоге нарушение целостности кожи в сочетании с влиянием предрасполагающих факторов приводит к развитию вторичной бактериальной инфекции. Известно, что такие пиодермии развиваются, как правило, в ранние сроки от начала болезни и носят поверхностный характер, вовлекая в процесс только те слои кожи, которые расположены над фасцией. Основными возбудителями инфекций, связанных с синдромом диабетической стопы, являются те же микроорганизмы, которые ответственны за развитие первичных пиодермий – *S. aureus* и  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А.

Поздние инфекции у пациентов с сахарным диабетом характеризуются длительным (в течение нескольких месяцев) развитием. Они поражают глубокие слои кожи, распространяясь в ряде случаев на фасцию и подлежащие мягкие ткани. Глубокие ИКМТ у этой категории больных, как правило, вызываются ассоциациями аэробов и анаэробов (табл. 2).

Таблица 2. Микробиологическая характеристика инфекций кожи полимикробной этиологии

Возбудители	Пролежни	Диабетическая язва стопы	Укушенные раны
<i>S. aureus</i>	+	+	+
$\beta$ -Гемолитические стрептококки	+	+	+
<i>Enterococcus</i> spp.	+	+	-
Энтеробактерии	+	+	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	+	+	-
<i>Clostridium</i> spp.	+	+	+/-
<i>B. fragilis</i>	+	+	-
Анаэробы полости рта	-	-	+

При лечении вторичных ИКМТ, особенно глубоких, крайне важно сочетание антибактериальной терапии с адекватным хирургическим лечением, направленным на удаление нежизнеспособных тканей. Это продиктовано тем, что некротизированные ткани являются благоприятной средой для роста и размножения микроорганизмов, в которую не проникают антимикробные препараты, что обуславливает неэффективность терапии и дальнейшее прогрессирование патологического процесса.

#### Некротизирующие инфекции кожи и мягких тканей

Некротизирующие ИКМТ встречаются гораздо реже, чем другие формы инфекций этой локализации, однако они имеют наиболее тяжелое течение и характеризуются высокой летальностью. Приблизительно 50% случаев некротизирующих инфекций кожи заканчиваются летальным исходом.

В типичных случаях эти инфекции локализуются в таких областях, как промежность и нижние конечности. Как правило, некротизирующие ИКМТ имеют полимикробную этиологию, которая преимущественно представлена микроорганизмами, являющимися частью нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Воспалительный ответ, формирующийся при инфекциях данной группы, имеет атипичный характер и характеризуется отсутствием гнойного экссудата.

К другим особенностям некротизирующих ИКМТ относятся тенденция к быстрому распространению и нередко гнилостный распад тканей с образованием газа в области поражения (определяется в виде крепитации при пальпации), что связано с присутствием в качестве возбудителей анаэробных бактерий. Во многих случаях склонность к развитию этих инфекций имеют пациенты с сопутствующими состояниями, такими, как сахарный диабет, облитерирующие поражения сосудов конечностей,

а также с травмой, укушенными ранами, предшествующими оперативными вмешательствами.

Полимикробная этиология некротизирующих ИКМТ определяет особенности их патогенеза. Аэробы и анаэробы в ассоциации обладают синергизмом, усиливая вирулентные свойства друг друга. Так, присутствие факультативных аэробов создает более благоприятную среду для анаэробов. В то же время компоненты капсулы *B. fragilis* способны нарушать процесс фагоцитоза, защищая тем самым другие микроорганизмы от разрушения лейкоцитами и фагоцитирующими клетками. Более того, ряд патогенов, таких, как *B. fragilis*, *Clostridium* spp. и *S. pyogenes*, продуцируют различные токсины и ферменты, которые способны не только повреждать клетки кожи и мягких тканей, но и подавлять функцию иммунной системы макроорганизма.

Эффект синергизма микроорганизмов может быть продемонстрирован в эксперименте на животных. Так, при подкожном введении мыши бактериальной суспензии, содержащей определенную концентрацию *S. aureus*, через некоторое время формируется абсцесс подкожной клетчатки, очень сходный с карбункулом, развивающимся у людей.

С другой стороны, при подкожном введении бактериальной суспензии, содержащей такую же концентрацию, но двух различных микроорганизмов, например *S. aureus* и *B. fragilis*, развивается более глубокая инфекция с выраженным некрозом мягких тканей. В данном случае наблюдается синергизм возбудителей, когда присутствие второго микроорганизма усиливает вирулентные свойства первого. В итоге инфекция становится более агрессивной, что увеличивает выраженность ее проявлений и распространенность.

Клиническими признаками некротизирующих инфекций согласно определению являются некроз кожи и мягких тканей, тенденция к распространению в глубокие ткани, в том числе субфасциальные, а также образование буллезных элементов. В на-

чальный период развития этих инфекций больные часто отмечают интенсивную боль в пораженной области. Однако с течением времени некроз тканей приводит к гибели нервных окончаний, клинически проявляющейся в виде судорожного подергивания мышц, что является плохим прогностическим признаком.

Нередко некротизирующие ИКМТ сопровождаются выраженным нарушением общего состояния пациента и тяжелым клиническим течением. В связи со всем перечисленным пациентам с такими инфекциями требуется проведение неотложного хирургического вмешательства. В данном случае иссечение нежизнеспособных тканей является гораздо более важным лечебным мероприятием, чем терапия антимикробными препаратами.

К наиболее распространенным некротизирующим ИКМТ относятся некротизирующий фасцит, мионекроз (газовая гангрена) и целлюлит полимикробной этиологии (синергидный целлюлит). На начальной стадии болезни крайне трудно провести дифференциальный диагноз между ними только на основании клинического обследования пациента. Определение глубины и распространенности поражения при некротизирующих ИКМТ является приоритетом врача-хирурга. Только при хирургической обработке можно наиболее точно определить истинную степень распространения инфекции.

Так, при газовой гангрене определение распространенности некроза мышц во время хирургического вмешательства позволяет установить границы иссечения нежизнеспособных тканей, что необходимо для выполнения адекватной ампутации конечности. Учитывая значительное сходство клинической картины различных некротизирующих ИКМТ, начальная тактика ведения этих пациентов одинакова. Она заключается в раннем проведении хирургического вмешательства и назначении адекватной антимикробной терапии.

Один из типичных примеров некротизирующих ИКМТ, имеющих мономикробную этиологию, является *мионекроз* (газовая гангрена). Он представляет собой тяжелую патологию, вызванную анаэробами рода *Clostridium*, чаще всего *Clostridium perfringens*.

В большинстве случаев мионекроз является раневой инфекцией, которая, в частности, может развиваться и после хирургических операций. Клиническими особенностями болезни являются некроз мышечной ткани, образование пузырей, негнойное светлое отделяемое из раны и крепитация при пальпации пораженной области.

Своеобразие патогенеза газовой гангрены заключается в нарушении неспецифического иммун-

ного ответа организма, проявляющегося отсутствием фагоцитоза клеток возбудителя. Суть одной из причин изменений иммунологической реактивности организма состоит в том, что возбудитель и вырабатываемые им экзотоксины помимо непосредственного разрушающего действия на клетки вызывают лизис полиморфно-ядерных лейкоцитов, подавляя тем самым способность иммунной системы ограничивать дальнейшее распространение и прогрессирование инфекции.

*Некротизирующий фасцит*, вызванный токсинпродуцирующими стрептококками группы А, – более распространенная некротизирующая ИКМТ. В последнее десятилетие все чаще встречается в странах Северной Америки. Эта инфекция получила название «синдром плоти, съеденной бактериями». В большинстве случаев ее возбудителем является *S. pyogenes*.

Некротизирующий фасцит, как правило, является частью синдрома токсического шока, вызванного стрептококками, однако может развиваться и самостоятельно. В последнем случае он характеризуется выделением стрептококков группы А из стерильных в норме тканей и биологических жидкостей организма.

Клинические проявления синдрома многообразны. Они включают артериальную гипотензию в сочетании как минимум с двумя из следующих симптомов: нарушение функций почек, печени, коагулопатия, острый респираторный дистресс-синдром, некроз мягких тканей и сыпь. Летальность при некротизирующем фасците остается высокой и составляет 20–40%.

Приблизительно у 50% пациентов с синдромом токсического шока, вызванного стрептококками, развивается некротизирующий фасцит. Он, в свою очередь, характеризуется некрозом мягких тканей с вовлечением в процесс фасции и нередко сопровождается признаками системного поражения, такими, как шок, ДВС-синдром, дыхательная, печеночная или почечная недостаточность.

Системный характер процесса – результат действия экзотоксинов пиогенного стрептококка, которые вызывают выброс провоспалительных цитокинов, обуславливающих развитие лихорадки, шока и повреждение органов и тканей. Наличие некроза мягких тканей и фасции отличает некротизирующий фасцит от других инфекций, в частности, от синдрома токсического шока, вызванного стафилококками.

В ряде случаев может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики между некротизирующим фасцитом и типичным целлюлитом. Клиническими признаками, которые могут



Таблица 3. Антимикробная активность препаратов, используемых для лечения инфекций кожи и мягких тканей

Антибиотик	Стафилококки/ стрептококки	Грамотрицательные бактерии	Анаэробы
Цефокситин, цефотетан*	+	+/-*	+
Ампициллин/сульбактам	+	+/-*	+
Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам	+	+	+
Имипенем, меропенем	+	+	+
Моксифлоксацин	+	+/-*	+
«Старые» фторхинолоны** + клиндамицин	+	+	+

\* Не активны в отношении *P. aeruginosa*.

\*\* Фторхинолоны с преимущественной антиграммотрицательной активностью: ципрофлоксацин, офлоксацин.

свидетельствовать в пользу некротизирующего фасциита, являются:

- выраженный болевой синдром, не соответствующий видимым изменениям кожи;
- быстрое распространение процесса;
- тенденция к образованию буллезных элементов, которые, однако, могут наблюдаться и у отдельных пациентов с тяжелыми формами целлюлита;
- некроз мягких тканей;
- наличие приблизительно в половине случаев системного поражения, проявляющегося клиникой синдрома токсического шока.

В некоторых случаях помощь в дифференциальной диагностике может оказать определение активности *креатинфосфокиназы* (КФК) в сыворотке крови. При некротизирующем фасциите всегда имеется та или иная степень выраженности воспаления мышц в области поражения. Это, в свою очередь, приводит к повышению активности КФК, являющейся специфическим ферментом мышечной ткани. И наоборот, активность КФК в сыворотке крови в пределах нормы свидетельствует о поверхностном характере инфекции без вовлечения фасции и мышц и считается более благоприятным прогностическим признаком.

Как уже указывалось, приоритетным в терапии некротизирующих ИКМТ является раннее хирургическое вмешательство – удаление нежизнеспособных тканей, представляющих благоприятную среду для размножения возбудителя.

Для эмпирической антимикробной терапии данной группы инфекций должны использоваться антибиотики или их комбинации, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов. Более того, спектр назначаемых препаратов должен одновременно включать грамотрицательные и грамположительные бактерии. С этих позиций в качестве препаратов выбора рекомендуются ингибиторозащи-

щенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) и карбапенемы.

Данные, характеризующие антимикробную активность антибиотиков, наиболее часто используемых при некротизирующих инфекциях мягких тканей, представлены в табл. 3.

Желательно включать в режимы антибактериальной терапии данной группы инфекций клиндамицин исходя из теоретически доказанной его способности подавлять синтез токсинов, продуцируемых стрептококками группы А, которые обуславливают развитие большинства клинических проявлений.

При тяжелом течении некротизирующих инфекций у пациентов с сепсисом эффективно использование *иммуноглобулинов для внутривенного введения* (Kaul и соавт., 1999).

Данные, касающиеся эффективности применения *гипербарической оксигенации* (ГБО) при лечении некротизирующих ИКМТ, остаются противоречивыми в связи с различной доступностью этого метода в разных странах. В настоящее время отсутствуют клинические исследования, подтверждающие преимущества ГБО при лечении ИКМТ, вызванных ассоциациями аэробов и анаэробов.

Инфекцией, при которой доказаны преимущества использования ГБО, является истинная газовая гангрена, вызванная *S. perfringens*. Хорошо известно, что повышение содержания кислорода в органах и тканях путем увеличения его давления в окружающей среде (барокамере) приблизительно до 3 атм блокирует действие токсинов, продуцируемых клостридиями, позволяя таким образом предотвратить дальнейшее распространение поражения. В то же время применение данного метода не позволяет сделать процесс обратимым и восстановить жизнеспособность ранее некротизированных тканей. Эти



больные в любом случае нуждаются в проведении хирургического вмешательства.

Таким образом, ГБО при газовой гангрене предотвращает лишь распространение инфекции и должна рассматриваться только как дополнительный метод терапии, используемый в предоперационный период.

ГБО может также использоваться для лечения пациентов с диабетической язвой стопы. Однако в этом случае в барокамеру следует помещать не пораженную конечность, а всего больного, так как необходимое повышение содержания кислорода в системном кровотоке может быть достигнуто только

при увеличении его давления до 3 атм в воздухе, полностью окружающем пациента. В то же время эффективность этого метода при вторичных ИКМТ, как и при некротизирующих инфекциях кожи, в связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований остается спорной.

В заключение необходимо еще раз отметить, что при лечении ИКМТ, особенно вторичных и некротизирующих, адекватная антимикробная терапия должна сочетаться с неотложным или ранним хирургическим вмешательством, направленным на удаление некротизированных, а при необходимости – и пораженных жизнеспособных тканей.

УДК 615.33.07

## Карбапенемы: мифы и действительность

И.Г. Березняков

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

В обзоре литературы проанализированы результаты микробиологических, клинических и фармакоэкономических исследований карбапенемов. Показано, что два десятилетия использования карбапенемов не привели к значимому росту к ним резистентности клинически значимых микроорганизмов, за исключением *Pseudomonas aeruginosa*. По своей эффективности при инфекциях разной локализации карбапенемы не уступают, а нередко превосходят препараты сравнения, используемые как в режиме монотерапии, так и в комбинациях. Несмотря на высокую закупочную стоимость, в ходе фармакоэкономических исследований неоднократно демонстрировалось преимуще-

ство карбапенемов над более дешевыми антибиотиками. Отношение к карбапенемам как к антибиотикам резерва изживает себя, поскольку неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия, особенно при тяжелых инфекциях, сопровождается статистически значимым увеличением летальности. Основными направлениями оптимизации использования карбапенемов являются внедрение в клиническую практику принципов деэскалационной терапии и назначение препаратов в оптимальных дозах.

**Ключевые слова:** карбапенемы, имипенем, меропенем, клинические исследования, фармакоэкономика.

### Carbapenems: Myths and Reality

I.G. Bereznyakov

*Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine*

This paper presents analysis of microbiological, clinical and pharmacoeconomic studies of carbapenems. Use of carbapenems during the last two decades was not associated with emergence of resistance to these agents among clinically significant human pathogens, except for *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical efficacy of carbapenems in patients with different infections is similar to and often higher than those of other comparative antimicrobials and their combinations. In spite of expensiveness of carbapenems, pharmacoeconomic studies have demonstrated

advantages of these drugs over the number of cheaper conventional antibiotics. Taking into consideration that inadequate empirical antimicrobial treatment is associated with significant increase in mortality, particularly in patients with serious infections, carbapenems are no longer considered as second line antimicrobials. The main ways to improve use of carbapenems are de-escalation therapy and optimal dosing of these antimicrobials.

**Key words:** carbapenems, imipenem, meropenem, clinical trials, pharmacoeconomics.

Контактный адрес:

Игорь Геннадьевич Березняков

Эл. почта: i\_bereznyakov@ua.fm

## Введение

Открытие и внедрение в клиническую практику карбапенемов –  $\beta$ -лактамовых антибиотиков со «сверхшироким» спектром антибактериальной активности – по праву можно считать одним из замечательных достижений медицины конца прошлого века. Однако в силу разных объективных и субъективных причин в вопросе клинического использования карбапенемов сложилось множество мифов.

Согласно Словарю русского языка С.И. Ожегова под словом «миф» понимают либо «древнее народное сказание о легендарных героях, богах, о происхождении явлений природы», либо в переносном значении – недостоверный рассказ, выдумку [1]. Здесь и далее термин «миф» будет использоваться во втором значении, или, другими словами, – для характеристики устойчивых представлений, искажающих реальное положение дел.

Направленность мифов о карбапенемах весьма разнообразна. Большинство из них обосновывает «ограничительный» подход к внедрению антибиотиков этого класса в клиническую практику, другие сложились вследствие завышенной оценки реальных возможностей этих препаратов. Наиболее распространенные мифы о карбапенемах перечислены в табл. 1.

Таблица 1. Мифы о карбапенемах

<p>Угроза «всеобщей карбапенемизации всей страны»: «разбазаривание» народных средств; наличие достойных альтернатив; рост резистентности к карбапенемам приведет к утрате «средств последней надежды»</p> <p>Карбапенемы – антибиотики глубокого резерва</p> <p>«Если не помогают карбапенемы, то не поможет ничто»</p> <p>«Нам не нужны два карбапенема – хватит и одного»</p>
---

Для обоснования первого из них (то есть, почему не следует широко внедрять в клиническую практику карбапенемы) обычно приводятся *три* аргумента:

- в о п е р ы х, как утверждают противники карбапенемов, стоимость этих антибиотиков чрезвычайно высока;
- в о в т о р ы х, без карбапенемов можно обойтись, поскольку в арсенале врачей имеются не менее эффективные, но более дешевые препараты;
- в т р е т ь и х, широкое использование карбапенемов повлечет за собой распространение к ним устойчивости среди возбудителей инфекций и, как следствие, снизит клиническую эффективность этого класса антибиотиков.

Поскольку каждое из перечисленных утверждений, отнюдь не лишённое здравого смысла, все же не вполне соответствует действительности, то рассмотрим их по порядку. В качестве отправной точки будет выбран имипенем – первый из карбапенемов, вошедший в клиническую практику.

### Миф I: «разбазаривание» народных средств

Закупочная стоимость карбапенемов, безусловно, велика. Однако расходы на лечение больного не ограничиваются затратами на приобретение лекарственных препаратов. Приходится принимать в расчет и длительность госпитального лечения, и стоимость терапии нежелательных лекарственных явлений, развившихся во время применения того или иного антибиотика, и оплату труда медицинского персонала по введению (внутривенному или внутримышечному) лекарства пациенту, а также многие другие факторы. В связи с этим на сегодняшний день общепризнанным методом оценки целесообразности использования того или иного режима терапии являются фармакоэкономические исследования.

Результаты фармакоэкономических исследований имипенема (за исключением сравнительных исследований с меропенемом, которые будут рассмотрены ниже) представлены в табл. 2.

Перечисленные публикации найдены в электронной базе данных *Medline* (поиск завершен в начале ноября 2002 г.) и в доступных автору работах российских исследователей. Учитывая существующие различия в системах здравоохранения стран мира, оценивать их следует с осторожностью. Тем не менее стоимость лечения имипенемом больных с тяжелыми инфекциями, как правило, ниже, чем при использовании комбинаций аминогликозид + антианаэробный препарат.

При сравнении имипенема с ингибиторозащитными уреидопенициллинами (пиперацillin/тазобактам) получены противоречивые данные, при этом свидетельства о преимуществах как одного, так и другого антибиотика публиковались в разное время авторами одной и той же исследовательской группы [9, 11].

В развитых странах мира основные расходы на оказание медицинской помощи связаны с пребыванием пациентов в стационаре, а не со стоимостью лекарственных препаратов. Ситуация в России и на Украине совершенно другая: стоимость оказания медицинских услуг и заработная плата медицинского персонала здесь существенно ниже, чем в странах Западной Европы или Северной Америки.

Таблица 2. Результаты фармакоэкономических исследований имипенема

Источник данных, год	Тип инфекции	Препараты сравнения	Результат
[2], 1986	Тяжелые бактериальные инфекции	Клиндамицин + гентамицин	Анализ показателя <i>стоимость/эффективность</i> выявил преимущества имипенема перед препаратами сравнения
[3], 1992	Тяжелые ИНДП, НИ, ИМП, инфекции репродуктивной системы у женщин	Клиндамицин + аминогликозид	Более низкая стоимость лечения 1 больного имипенемом (507 US\$ vs 813 US\$)
[4], 1993	Перитонит	Различные антибиотики	Лечение имипенемом позволяет сэкономить в среднем около 4300 франков на 1 пациенте
[5], 1993	ИАИ	Тобрамицин + клиндамицин	Более низкая стоимость лечения имипенемом (7038 US\$ vs 8404 US\$) менее тяжелых больных (< 14 баллов по шкале АРАСНЕ II), но более высокая стоимость лечения более тяжелых больных (> 14 баллов по шкале АРАСНЕ II) выше (19 985 US\$ vs 16 582 US\$)
[6], 1995	ИАИ	Пиперациллин/тазобактам	Более высокая стоимость терапии имипенемом, но более низкие экономические затраты на госпитальное лечение при его применении
[7], 1996	Нозокомиальная пневмония	Различные антибиотики	Более низкая по сравнению с другими антибиотиками стоимость терапии имипенемом (5649 DM vs 9334 DM)
[8], 1997	Тяжелые инфекции у больных с синдромом диабетической стопы	Ампициллин/сульбактам	Более высокая стоимость терапии имипенемом
[9], 1998	Тяжелые инфекции	Пиперациллин/тазобактам	Стоимость терапии имипенемом несколько выше (762 vs 696 канадских долларов), но исследование не было запланировано как фармакоэкономическое
[10], 1998	Вторичный перитонит	Различные антибиотики	Более низкая стоимость терапии имипенемом (10 455 DM vs 11 140 DM)
[11], 1999	Тяжелые инфекции	Пиперациллин/тазобактам	Более низкая стоимость терапии имипенемом (14 232 vs 15 211 канадских долларов)
[12], 1999	ИАИ	Ципрофлоксацин + метронидазол	При невозможности перорального приема антибиотиков приблизительно одинаковая стоимость лечения имипенемом и комбинацией антибиотиков (12 418 US\$ vs 12 219 US\$). Более высокая стоимость лечения имипенемом по сравнению со ступенчатой терапией комбинацией ципрофлоксацин + метронидазол
[13], 1999	ИАИ	Аминогликозид + антианаэробный препарат	Более низкая стоимость лечения имипенемом (844 678 vs 1 009 180 песет)
[14], 2000	Осложненные ИАИ, нейтропеническая лихорадка	Цефепим	Более высокая стоимость 1 случая клинической эффективности терапии имипенемом (пациенты с осложненными ИАИ: 1391,73 US\$ vs 852,4 US\$; пациенты с нейтропенической лихорадкой: 602,11 US\$ vs 496,81 US\$)
[15], 2001	ИАИ	Пиперациллин/тазобактам	Более высокий показатель <i>стоимость/эффективность</i> при лечении имипенемом (11 390 DM vs 7881 DM)

**Примечание:** ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей, ИАИ – интраабдоминальные инфекции, ИМП – инфекции мочевыводящих путей, НИ – нозокомиальные инфекции; US\$ – доллары США; DM – немецкие марки.

Возникает резонный вопрос: насколько применимы результаты зарубежных фармакоэкономических исследований для наших стран?

Ответ: абсолютно не применимы.

Можно ли тогда воспользоваться отечественными методиками расчета фармакоэкономических показателей для анализа результатов зарубежных контролируемых исследований?

Ответ: тоже нельзя. В чужой монастырь со своим уставом, как известно, не ходят. Необходимы собственные сравнительные исследования карбапенемов с другими антибиотиками, где с помощью собственных же методик фармакоэкономических расчетов можно будет проанализировать сокращение/удлинение сроков пребывания больных в стационаре, стоимость лечения осложнений и нежелательных лекарственных явлений, отрицательное влияние роста резистентности бактерий к антибиотикам (в частности, последствия широкого распространения продуцентов  $\beta$ -лактамаз широкого спектра действия) и т. д. Но даже в этом случае данные, полученные в лучших клиниках Москвы и Санкт-Петербурга, вероятно, не в полной мере будут отражать картину в клиниках, например Белгорода или Владивостока.

Подведем итоги. С философской точки зрения утверждение считается неверным, если его удалось опровергнуть, и правильным, если его удалось доказать. Тезис о том, что использование карбапенемов – это «разбазаривание» народных средств, в развитых странах был неоднократно опровергнут. В России и на Украине он сохраняет свою живучесть – как утверждение, не опровергнутое, но и ... не доказанное! Следовательно, его можно охарактеризовать как недостоверный рассказ, то есть как миф.

## **Миф II: наличие достойных альтернатив**

Какие антибиотики (или их комбинации) прежде всего могут рассматриваться в качестве альтернативы карбапенемам? С учетом «сверхширокого» спектра антибактериальной активности имипенема перечень возможных альтернатив сравнительно невелик. К ним можно отнести:

- *цефалоспорины III поколения (ЦС III) + аминогликозид (АГ)  $\pm$  антианаэробный препарат;*
- ЦС IV поколения (цефепим)  $\pm$  АГ;
- ингибиторозащищенные  $\beta$ -лактамы  $\pm$  АГ;
- «старые» (ципрофлоксацин, офлоксацин) и «новые» (левофлоксацин, моксифлоксацин) фторхинолоны.

Чтобы ответить на вопрос, являются ли данные антибиотики адекватной заменой карбапенемам, следует обсудить такие вопросы, как:

- 1) наличие перечисленных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке;
- 2) результаты клинических исследований указанных препаратов;
- 3) распространенность резистентности к ним основных возбудителей инфекций.

Если для россиян первый пункт воспринимается как риторический, то есть как утверждение в форме вопроса, то на Украине ситуация несколько иная. В частности, на украинском фармацевтическом рынке отсутствуют некоторые группы ингибиторозащищенных  $\beta$ -лактамов: карбоксипенициллины (тикарциллин/клавуланат), уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам), цефоперазон/сульбактам. В связи с этим обсуждение достоинств и недостатков этих антибиотиков на Украине представляет пока только академический интерес.

Наиболее достоверную научную информацию об эффективности применения антибиотиков у определенной категории пациентов можно получить при анализе результатов клинических исследований. Поскольку речь идет о сравнении достоинств разных препаратов, то анализировать необходимо данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравниваются различные антибиотики.

Ниже представлены результаты только тех сравнительных клинических исследований имипенема, в которые были включены не менее 50 пациентов. Поиск и отбор рассмотренных исследований проведен с учетом описанных выше принципов.

## **Интраабдоминальные инфекции (ИАИ)**

Всего найдено 14 сравнительных исследований имипенема у пациентов с ИАИ. Исключались исследования сравнительной эффективности имипенема и меропенема, которые будут рассмотрены ниже. Количество включенных пациентов варьировало от 86 [16] до 671 [17].

Эффективность лечения имипенемом и комбинацией клиндамицина с АГ (нетилмицин, тобрамицин и др.) сравнивалась в трех исследованиях [18–20]. В одном из них продемонстрированы преимущества имипенема перед комбинацией клиндамицин + тобрамицин [19], в двух других исследованиях результаты лечения оказались сходными. В другом сравнительном исследовании комбинации тобрамицина с метронидазолом и имипенема при инфекционных осложнениях аппендицита у детей результаты лечения оказались сходными в обеих группах [21].

Комбинация  $\beta$ -лактамный антибиотик + антианаэробный препарат сравнивалась с имипенемом в трех клинических исследованиях. В двух из них

(имипенем *vs* клиндамицин + азтреонам ( $n = 104$ ) и имипенем *vs* цефуроксим + метронидазол ( $n = 515$ )) не выявлено преимуществ какого-либо режима терапии [22, 23]. В третьем исследовании ( $n = 323$ ) комбинированная терапия (цефепим + метронидазол) оказалась более эффективной, чем монотерапия имипенемом [24].

Эффективность имипенема и ингибиторозащитных антисинегнойных пенициллинов сравнивалась в четырех исследованиях [16, 25–27]. В трех из них препаратом сравнения был пиперациллин/тазобактам, в одном – тикарциллин/клавуланат. Только в одном исследовании были продемонстрированы преимущества терапии пиперациллином/тазобактамом [25]. Во всех остальных исследованиях клиническая эффективность имипенема и препаратов сравнения оказалась сходной.

В трех исследованиях сравнивалась эффективность имипенема и фторхинолонов [17, 28, 29], при этом во всех случаях статистически значимых различий не получено. Наконец, сравнение имипенема и биापенема также продемонстрировало сходную клиническую эффективность [30].

В обзоре 79 рандомизированных клинических исследований у больных ИАИ, опубликованном в 2001 г., подчеркивается сложность сравнения полученных результатов [31]. Основные трудности связаны с редкой (только в каждом четвертом исследовании) стратификацией пациентов по степени тяжести болезни и сравнительно небольшим количеством пациентов, включенных в исследования.

Недостатками многих работ являются также отсутствие анализа адекватности хирургического лечения и причин клинической неэффективности терапии. Частота летальных исходов в указанных исследованиях, как правило, значительно ниже летальности, которую обычно регистрируют при перитоните.

Несмотря на все сложности анализа, авторы установили сопоставимую частоту положительных результатов (выздоровление и улучшение) при лечении различными антибиотиками и их комбинациями. Так, клиническая эффективность при назначении комбинаций антибиотиков у пациентов, получавших гентамицин + клиндамицин, составила в среднем 80%, тобрамицин + клиндамицин – 83%, азтреонам + клиндамицин – 89%, цефотаксим + метронидазол – 87%.

У пациентов, получавших монотерапию, зарегистрирована следующая частота положительных результатов: меропенем – 89%, имипенем – 85%, цефокситин – 88%, цефотетан – 92%, моксалактам – 82%, ампициллин/сульбактам – 87%, пиперациллин/тазобактам – около 90% в большинстве исследова-

ний. Авторы обзора пришли к выводу, что при назначении наиболее изученных антибиотиков отмечается сходная частота клинической эффективности, и выбор антибиотика для конкретного больного зависит от предполагаемой этиологии болезни и резистентности микроорганизмов к основным антибиотикам в данном хирургическом отделении [31].

### **Нейтропеническая лихорадка**

Найдено 23 сравнительных клинических исследования имипенема, в которых количество включенных пациентов составило более 50 человек. В 6 исследованиях эффективность лечения имипенемом сравнивалась с терапией цефалоспорином III–IV поколений: цефтазидимом [32–35], цефтриаксоном [36] и цефепимом [37]. Имипенем превосходил препарат сравнения (цефтазидим,  $n = 89$ ) в одном исследовании [32], в остальных эффективность препаратов сравнения оказалась сходной.

Эффективность комбинации двух  $\beta$ -лактамов антибиотиков и имипенема сравнивалась в 4 исследованиях [38–41]. Во всех случаях она оказалась сходной. В качестве комбинированной терапии использовались цефоперазон + мезлоциллин [38], цефоперазон + пиперациллин [39], цефтазидим + пиперациллин [40] и цефотаксим + пиперациллин [41].

Комбинации  $\beta$ -лактамовый антибиотик + АГ сравнивались с имипенемом в 9 исследованиях. Преимущества использования имипенема были выявлены в 3 исследованиях: имипенем *vs* гентамицин + цефуроксим/цефалотин ( $n = 94$ ) [45], имипенем *vs* цефуроксим + тобрамицин ( $n = 143$ ), [48], а также имипенем *vs* цефтриаксон + гентамицин ( $n = 50$ ) [49]. В остальных 6 исследованиях эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сходной. В других исследованиях были изучены следующие комбинации: пиперациллин + амикацин [42, 43], пиперациллин + гентамицин [46], латамоксеф + тобрамицин [44], цефтазидим + амикацин [33, 47, 50].

В двух исследованиях не выявлено различий в эффективности терапии больных с нейтропенической лихорадкой комбинацией цефтазидим + ванкомицин [51, 52], а также комбинацией тикарциллин + амикацин + ванкомицин [52]. В единственном сравнительном исследовании имипенема с цефоперазоном/сульбактамом оба препарата характеризовались сходной клинической эффективностью [53]. Изучение сравнительной эффективности представителя фторхинолонов (клинафлоксацина) и имипенема не выявило статистически значимых различий [54].

Таким образом, из 23 сравнительных исследований преимущества имипенема перед другими анти-



биотиками с точки зрения клинической эффективности выявлены только в 4. В остальных 19 исследованиях статистически значимых различий не выявлено. Количество включенных в исследования пациентов колебалось от 50 [49] до 750 [33].

При метаанализе результатов 19 рандомизированных контролируемых исследований имипенема у пациентов с нейтропенической лихорадкой установлены преимущества этого антибиотика как над комбинацией  $\beta$ -лактамов + аминогликозид, так и над режимами терапии, не включавшими аминогликозиды. В последнем случае имелись в виду монотерапия  $\beta$ -лактамами или комбинации  $\beta$ -лактамов + гликопептид или  $\beta$ -лактамов +  $\beta$ -лактамов. Несмотря на гетерогенность отдельных исследований, в целом превосходство имипенема было достаточно очевидным [55].

Следует добавить, что в двух исследованиях сравнивалась эффективность монотерапии имипенемом и комбинации имипенем + амикацин [33, 56]. В одном исследовании ( $n = 70$ ) были выявлены преимущества комбинированной терапии [56], в другом статистически значимых различий не установлено [33]. Эффективность комбинаций имипенем + ванкомицин и азтреонам + ванкомицин оказалась сходной [57], как и комбинаций имипенем + нетилмицин и цефтазидим + нетилмицин [58].

### **Инфекции дыхательных путей**

Найдено 5 сравнительных исследований эффективности имипенема и других антибиотиков (за исключением меропенема) при *инфекциях нижних дыхательных путей* (ИНДП) – главным образом при пневмонии. В 2 исследованиях препаратами сравнения были  $\beta$ -лактамовые антибиотики – цефтазидим (госпитализированные пациенты с внебольничной пневмонией) [59] и пиперацillin/тазобактам (пациенты с нозокомиальной пневмонией) [26]. В обоих исследованиях эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сходной.

В 3 исследованиях имипенем сравнивали с фторхинолонами – пefлоксацином (нозокомиальные пневмонии, менее чем у одной четверти больных гнойный бронхит) [60] и ципрофлоксацином [61, 62]. В одном из исследований продемонстрированы преимущества терапии ципрофлоксацином (405 пациентов с тяжелой пневмонией, у 78% – внутрибольничного происхождения) [61], в другом исследовании эффективность терапии имипенемом и фторхинолонами оказалась сходной.

В другом исследовании, включавшем 149 находившихся на искусственной вентиляции легких пациентов с тяжелой нозокомиальной пневмонией,

клиническая эффективность имипенема оказалась равной 79%, ципрофлоксацин – 71% [62].

### **Другие инфекции**

Результаты исследований имипенема у больных с другими инфекциями представлены в табл. 3 [63–79].

В подавляющем большинстве случаев различий в эффективности имипенема и препаратов сравнения при инфекциях различной локализации не выявлено. Это утверждение оказалось справедливым и при сравнении монотерапии имипенемом и лечения комбинацией имипенем + нетилмицин при инфекциях разной локализации. В то же время в двух исследованиях выявлены преимущества имипенема перед комбинацией клиндамицин + гентамицин у иммунокомпетентных пациентов с тяжелыми инфекциями [64] и перед комбинацией азтреонам + линкомицин у больных с иммунодефицитными состояниями [73].

Профилактическое назначение имипенема у больных с тяжелым острым панкреатитом более эффективно по сравнению с пefлоксацином предотвращало развитие инфицированного панкреонекроза и внепанкреатических инфекционных осложнений [80].

По итогам анализа результатов сравнительных исследований имипенема с другими антибиотиками, следует признать, что в отдельных клинических ситуациях достойные альтернативы карбапенемам действительно есть. И это радует. Вероятно, в общей популяции больных инфекциями различной локализации у карбапенемов нет бесспорных преимуществ перед другими антибиотиками и их комбинациями. Однако в жизнеугрожающих ситуациях или при проведении деэскалационной терапии адекватной альтернативы карбапенемам нет.

В заключение следует сказать, что в подавляющем большинстве исследований у больных с тяжелым и среднетяжелым течением инфекций имипенем не уступал по эффективности препаратам сравнения, назначавшимся как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Более того, в ряде работ продемонстрированы преимущества карбапенема над препаратами сравнения, которые наиболее отчетливо выявлялись у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, карбапенемы по праву рассматриваются как жизненно важные антибиотики, обойтись без которых во многих клинических ситуациях, несмотря на наличие препаратов других групп, невозможно.

Первые из рассмотренных клинических исследований были проведены в начале 80-х годов

Таблица 3. Результаты клинических исследований имипенема у пациентов с различными инфекциями

Источник данных, год	Критерии включения	Количество пациентов	Препараты сравнения	Клиническая эффективность (имипенем vs препарат сравнения)
[63], 1983	Инфекции кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, костей и суставов, первичная бактериемия и др.	186	Цефазолин	94% vs 99%
[64], 1984	Тяжелые системные инфекции	163	Клиндамицин + гентамицин	97% vs 90%*
[65], 1984	Инфекции различной локализации	441	Моксалактам	Более высокая клиническая эффективность имипенема
[66], 1985	Полимикробный сепсис в хирургии	74	Гентамицин + клиндамицин	Сходная клиническая эффективность
[67], 1987	Тяжелые инфекции	143	Цефотаксим + метронидазол ± клоксациллин	91% vs 94%
[68], 1987	Тяжелые инфекции, преимущественно нижних дыхательных путей	66	Ципрофлоксацин	80% vs 93,3%
[69], 1988	Тяжелые хирургические инфекции	57	Клиндамицин + гентамицин	87,5% vs 80%
[70], 1990	Септицемия или пневмония у пациентов в ОРИТ	211	Цефотаксим + амикацин	Сходная клиническая эффективность
[71], 1992	Тяжелые инфекции органов малого таза (острый сальпингит, абсцесс малого таза, послеоперационный параметрит)	94	Клиндамицин + гентамицин	98% vs 92%
[72], 1992	Нетяжелые инфекции	337	Цефотаксим + гентамицин ± метронидазол	Сходная клиническая эффективность
[73], 1992	Тяжелые инфекции у пациентов со злокачественными новообразованиями	95	Азтреонам + линкомицин	53% vs 31%*
[74], 1993	Тяжелые интра- и послеоперационные инфекции	84	Клиндамицин + аминогликозид + амоксициллин	85,4% vs 83,3%
[75], 1993	Нозокомиальные инфекции (пневмония, септицемия или инфекции мочевыводящих путей)	393	Цефтазидим	Сходная клиническая эффективность
[76], 1994	Тяжелые инфекции у больных с синдромом диабетической стопы	96	Ампициллин/сульбактам	85% vs 81%
[77], 1994	Пневмония, сепсис, перитонит	313	Имипенем + нетилмицин	80% vs 86%
[78], 1999	Бактериемия и сепсис	503	Левифлоксацин	68% vs 77%
[79], 2002	Острый пиелонефрит, осложненные инфекции мочевыводящих путей	237	Пиперациллин/тазобактам	79,9% vs 83%

\* Различия статистически достоверны.

XX века. За последние 20 лет заметно снизилась чувствительность большинства возбудителей к антимикробным препаратам. Вправе ли мы по-прежнему полагаться на карбапенемы или же следует ожидать увеличения частоты клинической неэффективности терапии? Для ответа на этот вопрос следует обратиться к результатам отечественных исследований антибиотикорезистентности основ-

ных возбудителей. Поскольку антибактериальные препараты наиболее широко применяются в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), результаты исследований у пациентов, госпитализированных в эти отделения, будут наиболее информативными.

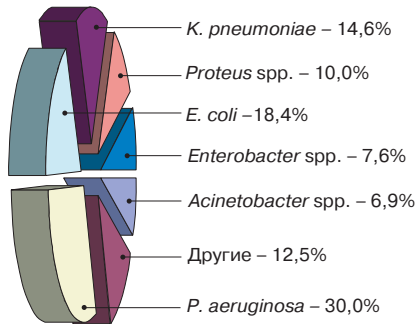
Частота основных граммотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ лечебно-

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России (NPRS, 2002), %

Антибиотик	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
Имипенем	77,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Амикацин	93,7	97,8	91	96,6	97,5	91,3
Ципрофлоксацин	67,2	91,6	69,9	91,3	94,1	68,5
Цефтазидим	87,8	92,2	66,3	93,1	75,4	36,4
Гентамицин	36,1	79,1	44,2	56,7	75,9	28,3

профилактических учреждений России представлена на рисунке [81], а данные об их чувствительности к антимикробным препаратам – в табл. 4.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о высокой чувствительности большинства наиболее распространенных возбудителей ин-



Частота основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России

фекций к имипенему. Единственным исключением является *Pseudomonas aeruginosa*. Однако этот микроорганизм, согласно результатам исследования NPRS, сохраняет высокую чувствительность к другому карбапенему – меропенему (97%) [81].

Обращает на себя внимание и еще одно обстоятельство. Уровень чувствительности основных возбудителей инфекций в ОРИТ к амикацину, цефтазидиму и ципрофлоксацину ниже, чем к карбапенемам.

Итак, несмотря на наличие эффективных антибиотиков других классов, карбапенемы во многих стационарах реальных альтернатив не имеют.

### Миф III: рост резистентности к карбапенемам приведет к утрате «средств последней надежды»

Для обоснования этого утверждения обычно выдвигаются следующие аргументы:

1) во всем мире отмечается рост резистентности

к антибиотикам разных классов, и карбапенемы в данном случае не являются исключением;

2) карбапенемы являются сильными индукторами продукции  $\beta$ -лактамаз.

Вывод, который следует из этих двух, безусловно, верных утверждений – использование карбапенемов должно быть сведено к минимуму. Так ли это на самом деле?

Каковы прежде всего причины роста частоты инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами? К ним относятся:

- неоправданно частое использование антибиотиков широкого спектра действия;
- размещение больных с острыми инфекциями на сравнительно небольшой площади в стационарах;
- несоблюдение медицинским персоналом правил асептики и антисептики;
- увеличение числа больных с хроническими и острыми заболеваниями, нуждающихся в длительном госпитальном лечении [82–84].

В свою очередь, факторами риска развития инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, являются:

- предшествующее применение антибиотиков;
- длительное пребывание в стационаре;
- увеличение частоты инвазивных процедур [85, 86].

Таким образом, отнюдь не использование карбапенемов является основной причиной роста резистентности у основных возбудителей инфекций.

С другой стороны, важно знать, насколько широкое применение карбапенемов способствует селекции резистентности к ним и к антибиотикам других классов. Не останавливаясь на обсуждении механизмов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, следует отметить, что наиболее «проблемными» среди грамотрицательных бактерий с точки зрения перспектив антибактериальной терапии являются продуценты плазмидных  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса AmpC.

В 1997 г. во многих странах мира, включая Россию, начались многоцентровые исследования антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в ОРИТ. При этом обязательным условием включения центра в исследование было активное использование в данном лечебном учреждении меропенема.

Установлено, что грамотрицательные микроорганизмы, вырабатывающие БЛРС, наиболее распространены в России (39,6% всех исследованных штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus mirabilis*), Турции и Италии [87]. Сходные данные получены в исследовании NPRS: частота встречаемости клебсиелл-продуцентов БЛРС – в среднем в России составляет 39%, а в отдельных стационарах – 79% [80]. Этот механизм обеспечивает микроорганизмам устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином. Чувствительность к карбапенемам штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp., являющихся продуцентами БЛРС, по результатам исследования MYSTIC, составила 98% [88]. Что касается чувствительности к антибиотикам грамотрицательных возбудителей, вырабатывающих индуцибельные  $\beta$ -лактамазы класса C (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*), то к имипенему и меропенему она составляет 98%, в то время как к цефепиму – 89%, ципрофлоксацину – 62% [89].

К «проблемным» микроорганизмам относятся и неферментирующие бактерии – *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*. Согласно данным исследования MYSTIC более 80% штаммов *Acinetobacter* spp. сохраняют чувствительность к карбапенемам. Чувствительность этих возбудителей к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам не превышает 40% (гентамицин > цефтазидим > ципрофлоксацин) [87].

Вопрос о чувствительности *P. aeruginosa* требует небольшого экскурса в историю. В одном из крупных исследований SENTRY чувствительность этого возбудителя к антибиотикам оказалась следующей (в порядке убывания): амикацин (87,5%) > меропенем (87,3%) > имипенем (83,5%) > цефепим (81,7%) > цефтазидим (81,5%) > тобрамицин (76,8%). Авторы пришли к выводу, что ни один из исследованных антибиотиков в качестве монотерапии не в состоянии обеспечить излечение инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в связи с чем следует использовать комбинированную терапию [90].

В целом данные исследования MYSTIC подтверждают этот вывод. Самым активным антибиотиком в отношении *P. aeruginosa* оказался пиперациллин/тазобактам, чувствительными к которому были 83,1% исследованных штаммов. За ним в порядке убывания активности следовали меропенем (76,1%), цефтазидим (70,6%), имипенем (68,2%), ципрофлоксацин (63,3%) и гентамицин (61,1%) [87].

Таким образом, широкое использование карбапенемов пока не привело к существенному снижению чувствительности к ним у широкого ряда возбудителей инфекций, за исключением *P. aeruginosa*.

#### Миф IV: карбапенемы – антибиотики глубокого резерва

Пожалуй, именно этот миф наиболее вреден. Чтобы обосновать другую точку зрения, имеет смысл обратиться к понятиям адекватной и неадекватной антимикробной терапии. Рассматривать адекватность терапии можно с разных точек зрения: пациента (сохранение жизни, полное/неполное восстановление здоровья, длительность лечения, его стоимость и т. д.), врача (ущерб для репутации при неэффективности первоначально выбран-

Таблица 5. Частота летальных исходов при тяжелых нозокомиальных инфекциях в зависимости от адекватности эмпирической антибактериальной терапии, %

Источник данных, год	Тип инфекции	Адекватная АБТ	Неадекватная АБТ	p
[92], 1996	ВАП/НП	16,2*	24,7*	0,039
[93], 1997	ВАП	37,5	91,2	< 0,001
[94], 1997	ВАП	41,5 15,6*	63,0 37,0*	0,06 < 0,05
[95], 1998	ВАП	26,7	60,8	< 0,01
[96], 1998	Инфекции кровотока	20,0	34,0	< 0,001
[97], 2000	Инфекции кровотока	28,4	61,9	< 0,001
[91], 1999	Инфекции различной локализации	23,5	52,4	< 0,01

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия, ВАП – вентиляторассоциированная пневмония, НП – нозокомиальная пневмония.

\* Атрибутивная летальность.

ного режима терапии и необходимости его замены, административные санкции при удлинении сроков госпитального лечения и др.), общества в целом (увеличение расходов на медицинское обслуживание, рост затрат на разработку новых антибиотиков, способных преодолевать известные механизмы устойчивости бактерий и др.) [86, 91].

Далее была изучена зависимость между адекватностью эмпирической антимикробной терапии и частотой летальных исходов у пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями (табл. 5).

Наибольшее число исследований посвящено проблемам вентиляторассоциированных пневмоний и инфекций кровотока. Оказалось, что неадекватная стартовая антимикробная терапия сопровождается достоверным увеличением летальности. Более того, последующая коррекция неадекватной терапии (после получения результатов микробиологического исследования) не улучшает исходов заболевания [92].

В настоящее время разработано несколько стратегических подходов к снижению частоты назначения неадекватной антимикробной терапии в условиях стационара. К их числу относятся:

- консультации специалиста по инфекционным болезням;
- внедрение в клиническую практику рекомендаций по разумному использованию антибиотиков;
- использование комбинаций антибиотиков;
- периодическое плановое исключение из клинического использования отдельных антибиотиков или классов антибактериальных средств либо циклическая смена препаратов;
- идентификация возбудителей с помощью методов экспресс-диагностики;
- снижение распространения устойчивости к антибиотикам как во внебольничной среде, так и в стационарах [86].

Еще один перспективный подход – это так называемая деэскалационная терапия. Она проводится пациентам в ОРИТ с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями и пациентам из группы повышенного риска развития летального исхода.

Основными принципами деэскалационной терапии являются:

- безотлагательное назначение мощных антибиотиков широкого спектра действия больным, находящимся в критическом состоянии;
- выбор конкретного препарата на основании локальных эпидемиологических данных и данных об антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекций;
- переход на антибиотики с узким спектром действия, который проводится с учетом результатов

микробиологического исследования и динамики клинической картины болезни.

Деэскалационная терапия – это реальная возможность спасения жизни пациентам. И именно в таких случаях карбапенемы могут быть использованы для решения этой проблемы.

#### **Миф V: если не помогают карбапенемы, то не поможет ничто**

Еще одно распространенное заблуждение. Причиной клинической неэффективности терапии при назначении карбапенемов могут быть факторы, не связанные непосредственно с инфекцией. Например, тяжесть состояния пациента является независимым предиктором исхода болезни. Сердечная или почечная недостаточность, травма и многие другие причины могут привести к гибели пациента независимо от наличия у него инфекции.

С другой стороны, даже «сверхширокий» спектр действия карбапенемов не охватывает всех возможных возбудителей той или иной инфекции. Некоторые из них, например *Stenotrophomonas maltophilia*, обладают природной устойчивостью к карбапенемам, другие, такие, как метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*, приобрели ее в процессе эволюции.

#### **Миф VI: «нам не нужны два карбапенема – хватит и одного»**

Чтобы ответить на этот вопрос, следует:

- сравнить фармакокинетические и фармакодинамические свойства имипенема и меропенема;
- обсудить результаты сравнительных клинических исследований обоих карбапенемов;
- рассмотреть фармакоэкономические аспекты;
- оценить настоящее и попытаться заглянуть в будущее карбапенемов.

Основные различия карбапенемов представлены в табл. 6.

Карбапенемы различаются по своей антимикробной активности. Если имипенем в 2–4 раза активнее меропенема в отношении грамположительных бактерий, то в отношении семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих бактерий активность меропенема в 4–32 раза выше таковой имипенема. В отношении анаэробов оба карбапенема обладают сходной активностью [98].

Различия *минимальных подавляющих концентраций* (МПК) для определенных бактерий между двумя карбапенемами вовсе нельзя приравнивать к различиям чувствительности этих микроорганизмов к обоим препаратам. Например, МПК<sub>90</sub> меропенема в отношении *E. coli* превышает МПК<sub>90</sub> имипенема в 8,3 раза (0,06 и 0,5 мг/л соответственно),



Таблица 6. Сравнительная характеристика карбапенемов

Имипенем	Меропенем
Более активен в отношении грамположительных микроорганизмов	Более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов
Внутривенная инфузия 0,5 г в течение 20–30 мин, > 0,5 г в течение 40–60 мин; существует лекарственная форма для внутримышечного введения	Внутривенная инфузия в течение 15–30 мин, болюсное введение в течение 5 мин; существует лекарственная форма для внутримышечного введения
Разрушается почечной дегидропептидазой I	Не разрушается почечной дегидропептидазой I
Может вызывать судороги у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек	Низкая частота развития судорог
Применение при беременности и грудном вскармливании – категория С	Применение при беременности и грудном вскармливании – категория В
Более низкая стоимость разовой дозы	–

однако 100% штаммов данного микроорганизма чувствительны к обоим антибиотикам.

С другой стороны, МПК<sub>90</sub> имипенема в отношении *Enterococcus faecalis* превышает таковую меропенема только в 2 раза (4 и 8 мг/л соответственно). Однако, несмотря на то что в лабораторных условиях эта разница «материализуется» и в различия в уровне чувствительности данного микроорганизма к карбапенемам (97,1% – к имипенему, 70,8% – к меропенему) [98], клинического значения указанные различия не имеют.

Возможность быстрого внутривенного или болюсного введения меропенема, на первый взгляд, является его преимуществом перед имипенемом. В пользу этого, казалось бы, говорит и известная прямая зависимость между скоростью введения имипенема и увеличением риска развития диспептических явлений. С другой стороны, современные исследования фармакодинамики и фармакокинетики β-лактамовых антибиотиков свидетельствуют о том, что максимальный бактерицидный эффект карбапенемов достигается в случае, если концентрация свободного антибиотика в сыворотке крови превышает МПК<sub>90</sub> возбудителя в течение 40% интервала времени между введениями очередных доз препарата. С учетом этого медленная внутривенная инфузия может оказаться предпочтительнее болюсного введения.

Интересные данные получены в экспериментах по сравнению эффективности внутривенной инфузии 1 г меропенема в течение 1 и 3 ч. Число нежизнеспособных бактериальных клеток *P. aeruginosa* после 3-часовой инфузии составило 96%, в то время как после инфузии в течение 1 ч – только 86,6% [99]. В связи с этим можно предполагать, что при подтверждении этих данных клиническими исследованиями существующая практика введения карбапенемов, вероятно, будет пересмотрена.

Разрушение имипенема почечной дегидропептидазой I и необходимость использования этого карбапенема в комбинации с циластатином лишь, на первый взгляд, является доводом в пользу меропенема. Добавление к имипенему циластатина (ингибитор почечной дегидропептидазы I) не только не приводит к увеличению числа нежелательных лекарственных реакций, но и оказывает нефропротективное действие. Подобные эффекты циластатина продемонстрированы как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях [100, 101].

Что же касается способности имипенема чаще по сравнению с меропенемом вызывать судороги у больных с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек, то отсюда следует только один вывод: при лечении бактериальных менингитов должен использоваться меропенем [102].

Довольно умозрительным является отнесение меропенема к более безопасной категории риска применения при беременности и кормлении грудью, поскольку исследований обоих антибиотиков в этой группе пациентов не проводилось [103].

Результаты сравнительных клинических исследований имипенема и меропенема при инфекциях различной локализации представлены в табл. 7.

Следует отметить, что, кроме единственного исследования у пациентов с инфекциями репродуктивной системы [119], различий в клинической эффективности обоих карбапенемов не выявлено.

Фармакоэкономические аспекты использования карбапенемов изучены преимущественно зарубежными исследователями. В 3 исследованиях, проведенных в Испании, Австралии и Великобритании, сравнивалась только стоимость лечения при различных способах введения препаратов [121–123]. Болюсное введение меропенема, которое дешевле



Таблица 7. Результаты сравнительных клинических исследований имипенема и меропенема при различных инфекциях

Источник данных, год	Критерии включения	Количество пациентов	Клиническая эффективность (имипенем vs меропенем)
[104], 1993	Интраабдоминальные инфекции	62	100% vs 100%
[105], 1995	Интраабдоминальные инфекции	249	96% vs 98%
[106], 1995	Интраабдоминальные инфекции	232	94% vs 96%
[107], 1997	Интраабдоминальные инфекции	86	95% vs 98%
[108], 1997	Интраабдоминальные инфекции	287	98% vs 95%
[109], 1999	Интраабдоминальные инфекции	161	93,8% vs 91,6%
[110], 1996	Нейтропеническая лихорадка	61	60% vs 58%
[111], 1995	Госпитализированные пациенты с обострением хронической обструктивной болезни легких	173	96% vs 98%
[112], 1999	Госпитализированные пациенты с внебольничной пневмонией	144	90,9% vs 89,1%
[113], 2001	Острые бактериальные инфекции	112	85,4% vs 88,1%
[114], 1995	Инфекции кожи и мягких тканей	377	95% vs 98%
[115], 1995	Осложненные инфекции мочевыводящих путей	235	99% vs 99%
[116], 1996	Тяжелые бактериальные инфекции у госпитализированных пациентов	204	77% vs 76%
[117], 1997	Тяжелые бактериальные инфекции у пациентов в ОРИТ	73	85% vs 88%
[118], 1997	Тяжелые нозокомиальные инфекции	151	74% vs 87%
[119], 1998	Инфекции в акушерстве и гинекологии	105	90% vs 100%*
[120], 2000	Тяжелые инфекции у пациентов в ОРИТ (инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся на ИВЛ, интраабдоминальные инфекции, сепсис)	177	68,1% vs 77,0%

\* Различия статистически достоверны.

внутривенной инфузии имипенема, приводило к снижению стоимости одного дня лечения на 30–45%, главным образом за счет использования меньшего количества расходных материалов.

Однако перечисленные фармакоэкономические исследования обладают рядом недостатков:

- не учитывались длительность пребывания больного в стационаре, стоимость лечения нежелательных лекарственных явлений и другие экономические аспекты;

- не проводилось сравнения парентерального введения меропенема (болюс и/или внутривенная инфузия) с «последовательной» терапией имипенемом (внутривенная инфузия с последующим переходом на внутримышечное введение);

- не учитывалось, что болюсное введение может обладать меньшей клинической эффективностью, чем внутривенная инфузия.

В одном фармакоэкономическом исследовании был проведен ретроспективный анализ показателя *стоимость/эффективность* при использовании

карбапенемов у пациентов с ИАИ. Данные для анализа взяты из проспективного рандомизированного исследования, проведенного A. Vasoli и соавт. (табл. 8).

Сроки исчезновения лихорадки коррелировали с длительностью антибактериальной терапии в обеих группах (имипенем:  $r = 0,978$ ,  $p < 0,001$ ; меропенем:  $r = 0,842$ ,  $p < 0,01$ ), что позволяет отклонить возможные упреки в произвольном увеличении длительности терапии одним из карбапенемов. Частота эрадикации возбудителя (имипенем – 96%, меропенем – 98%,  $p = 0,676$ ) и клиническая эффективность (имипенем – 98%, меропенем – 95%,  $p = 0,439$ ) терапии карбапенемами не имели статистически значимых различий [124].

Таким образом, меньшая длительность лечения при назначении имипенема означает экономию стоимости 1,5 г меропенема на одного пациента. Авторы сделали вывод, что исходя из ориентировочного числа больных с ИАИ в Италии (30 тыс. человек в год) назначение имипенема по сравнению с меропе-

Таблица 8. Исследование эффективности имипенема и меропенема при интраабдоминальных инфекциях [108]

Показатель	Имипенем (n=101)	Меропенем (n=100)	p
Мужчины, %	57,4	55	> 0,05
Средний возраст, лет	54,4	54,4	> 0,05
Оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II, %:			
≤10 баллов	80,2	85	
11–20 баллов	19,8	13	> 0,05
>20 баллов	0	2	
Форма инфекции:			
диффузный перитонит, %	47,5	43	
локальный перитонит, %	52,5	57	> 0,05
Длительность антибактериальной терапии, дней (доверительный интервал)	6,7 (6,3–7,1)	7,2 (6,7–7,7)	0,019
Длительность лихорадки, дней (доверительный интервал)	1,83 (1,4–2,3)	2,46 (1,8–3,1)	0,046

немом позволяет избежать 97 летальных исходов и сэкономить 15,056 млн долларов США в год [124]. Справедливости ради надо отметить, что в исследовании, на основании результатов которого проводился экономический анализ, использовались неэквивалентные дозы карбапенемов (1,5 г/сут имипенема и 3,0 г/сут меропенема).

С учетом особенностей систем здравоохранения Украины и России следует предполагать, что в наших странах лечение имипенемом будет обходиться дешевле, чем использование меропенема.

Итак, нужны ли нам оба карбапенема? Различий в клинической эффективности между имипенемом и меропенемом, как указывалось выше, в подавляющем большинстве исследований не выявлено, а лечение имипенемом, по-видимому, требует несколько меньших экономических затрат.

Может быть, следует сохранить для клинического использования только имипенем? Ответ: нет. Меропенем безопаснее имипенема при лечении больных с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек и в отличие от имипенема может использоваться для терапии бактериальных менингитов. Более того, чувствительность *P. aeruginosa*, возбудителя, ответственного почти за  $\frac{1}{3}$  нозокомиальных грамотрицательных инфекций в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России, к меропенему выше, чем к имипенему. Игнорировать эти факты нельзя.

Тогда, может быть, обойдемся без имипенема? Ответ тот же: нет. Вряд ли удастся объяснить широкому кругу медицинских работников (а также пациентам, в разное время успешно вылеченных ими-

пенемом, их родственникам, друзьям и т. д.) исключение широко известного антибиотика из арсенала врачей.

### Заключение

Карбапенемы являются уникальным классом антибиотиков со «сверхшироким» спектром антибактериальной активности. Два десятилетия их клинического использования не привели к сколько-нибудь значимому росту к ним резистентности у клинически значимых микроорганизмов, за исключением *P. aeruginosa*.

По своей эффективности при инфекциях различной локализации карбапенемы не уступают, а нередко превосходят препараты других групп, используемых как в качестве монотерапии, так и в комбинациях. Несмотря на высокую закупочную стоимость, в ходе фармакоэкономических исследований неоднократно продемонстрированы преимущества карбапенемов над более дешевыми антибиотиками.

Отношение к карбапенемам как к антибиотикам глубокого резерва изживает себя, поскольку неадекватная стартовая антибактериальная терапия, особенно при тяжелом клиническом течении болезни, сопровождается статистически значимым увеличением летальности. Наконец, различия в спектре антибактериальной активности и стоимости имипенема и меропенема указывают на целесообразность, если не на необходимость, сохранения обоих антибиотиков в перечне жизненно важных лекарственных средств.

Следует сказать несколько слов о настоящем и будущем карбапенемов. Одна из основных задач се-

годняшнего дня – популяризация и внедрение в клиническую практику принципов деэскалационной терапии, разработка критериев отбора пациентов, требующих лечения карбапенемами, определение оптимальной длительности терапии этими антибиотиками и условий перевода больных на лечебные препаратами более узкого спектра.

Другая важнейшая задача – подбор оптимальных доз карбапенемов. В о - п е р в ы х, это связа-

но с тем, что вероятность развития резистентности значительно выше, если антибиотики дозируются неадекватно. В о - в т о р ы х, резистентность к карбапенемам крайне редко развивается непосредственно в процессе лечения.

Что же ждать завтра от антибиотиков этого класса? Наверное, появления новых препаратов для однократного парентерального применения, таких, как эртапенем, а затем и пероральных карбапенемов.

## Литература

1. Ожегов С.И. Словарь русского языка. 22-е изд. М.: Рус. яз; 1990. с. 357.
2. Norrby S.R., Eriksson M., Ottosson E. Imipenem/cilastatin versus gentamicin/clindamycin: a cost-effectiveness study. *Scand J Infect Dis* 1986;18:371-4.
3. Kreter B. Cost-analysis of imipenem–cilastatin monotherapy compared with clindamycin + aminoglycoside combination therapy for treatment of serious lower respiratory, intra-abdominal, gynecologic, and urinary tract infections. *Clin Ther* 1992;14:110-21.
4. Levy E., Levy P. [Contribution of imipenem/cilastatin in the treatment of peritonitis: a comparative economic analysis in the case of France]. *J Chir (Paris)* 1993;130:200-9.
5. de Lissovoy G., Elixhauser A., Luce B.R., et al. Cost analysis of imipenem–cilastatin versus clindamycin with tobramycin in the treatment of acute intra-abdominal infection. *Pharmacoeconomics* 1993;4:203-14.
6. Jhee S.S., Gill M.A., Yellin A.E., et al. Pharmacoeconomics of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infections. *Clin Ther* 1995;17:126-35.
7. Group Study. Comparative study of the cost/effectiveness relationship of initial therapy with imipenem/cilastatin in nosocomial pneumonia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996;31:172-80.
8. McKinnon P.S., Paladino J.A., Grayson M.L., Gibbons G.W., Karchmer A.W. Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:57-63.
9. Marra F., Reynolds R., Stiver G., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:355-68.
10. Rodolff A., Kujath P., Lunstedt Gaus W. [Comparative study of the cost-effectiveness of initial therapy with imipenem/cilastatin in secondary peritonitis]. *Chirurg* 1998;69:1093-100.
11. Marra F.O., Frighetto L.O., Marra C.A., et al. Cost-minimization analysis of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious infections: a Canadian hospital perspective. *Ann Pharmacother* 1999;33:156-62.
12. Walters D.J., Solomkin J.S., Paladino J.A. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem–cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999;16(5 Pt 2):551-61.
13. Badia X., Brosa M., Tellado J.M. [Evidence-based medicine, health costs and treatment of intra-abdominal infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17 (Suppl 2):86-94.
14. Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения цефепима (максипима) и имипенема/циластатина (тиенама). *Инфекции и антимикроб тер* 2000;2:139-53.
15. Dietrich E.S., Schubert B., Ebner W., Daschner F. Cost efficacy of tazobactam/piperacillin versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection. *Pharmacoeconomics* 2001;19:79-94.
16. Niinikoski J., Havia T., Alhava E., et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:255-61.
17. Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
18. Gonzenbach H.R., Simmen H.P., Amgwerd R. Imipenem (N-F-thienamycin) versus netilmicin plus clindamycin. A controlled and randomized comparison in intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1987;205:271-5.
19. Solomkin J.S., Dellinger E.P., Christou N.V., Busuttil R.W. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990;212:581-91.
20. Eckhauser F.E., Knol J.A., Raper S.E., Mulholland M.W., Helzerman P. Efficacy of two comparative antibiotic regimens in the treatment of serious intra-abdominal infections: results of a multicenter study. *Clin Ther* 1992;14:97-109.
21. Uhari M., Seppanen J., Heikkinen E. Imipenem–cilastatin vs. tobramycin and metronidazole for appendicitis-related infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:445-50.
22. De Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S., Oosterwijk W.M. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treat-

- ment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:491-500.
23. Angeras M.H., Darle N., Hamnstrom K., et al. A comparison of imipenem/cilastatin with the combination of cefuroxime and metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 1996;28:513-8.
  24. Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P., et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem–cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.
  25. Brismar B., Malmborg A.S., Tunevall G., et al. Piperacillin–tazobactam versus imipenem–cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2766-73.
  26. Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., et al. Prospective randomized comparison of imipenem–cilastatin and piperacillin–tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-72.
  27. Allo M.D., Bennion R.S., Kathir K., et al. Ticarcillin/clavulanate versus imipenem/cilastatin for the treatment of infections associated with gangrenous and perforated appendicitis. *Am Surg* 1999;65:99-104.
  28. Donahue P.E., Smith D.L., Yellin A.E., et al. Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilastatin. Trovafloxacin Surgical Group. *Am J Surg* 1998;176(Suppl 6A):53S-61S.
  29. Solomkin J.S., Wilson S.E., Christou N.V., et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2001;233:79-87.
  30. Brismar B., Akerlund J.E., Sjostedt S., et al. Biapenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections: report from a Swedish Study Group. *Scand J Infect Dis* 1996;28:507-12.
  31. Holzheimer R.G., Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections – a review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001;6:277-91.
  32. Liang R., Yung R., Chiu E., et al. Ceftazidime versus imipenem–cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1336-41.
  33. Rolston K.V., Berkey P., Bodey G.P., et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-91.
  34. Freifeld A.G., Walsh T., Marshall D., et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
  35. Aparicio J., Oltra A., Llorca C., et al. Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996;32A:1739-43.
  36. Bucaneve G., Menichetti F., Minotti V., et al. Ceftriaxone versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for infections in cancer patients. *Chemotherapy* 1989;35(Suppl 2):10-5.
  37. Biron P., Fuhrmann C., Cure H., et al. Cefepime versus imipenem–cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998;42:511-8.
  38. Mortimer J., Miller S., Black D., Kwok K., Kirby W.M. Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988;85(1A):17-20.
  39. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Gale R.P., Champlin R.E. Controlled trials of double beta-lactam therapy with cefoperazone plus piperacillin in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1988;85(1A):21-30.
  40. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Champlin R.E. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991;115:849-59.
  41. Bohme A., Just-Nubling G., Bergmann L., et al. A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. *Infection* 1995;23:349-55.
  42. Norrby S.R., Vandercam B., Louie T., et al. Imipenem/cilastatin versus amikacin plus piperacillin in the treatment of infections in neutropenic patients: a prospective, randomized multi-clinic study. *Scand J Infect Dis Suppl* 1987;52:65-78.
  43. Vandercam B., Ezzeddine H., Agaliois D., et al. Imipenem/cilastatin versus piperacillin plus amikacin as empiric therapy in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients with haematological malignancies. *Acta Clin Belg* 1989;44:99-109.
  44. Matsui K., Masuda N., Takada M., Kusunoki Y., Fukuoka M. A randomized trial comparing imipenem/cilastatin alone with latamoxef plus tobramycin in febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:428-34.
  45. Cornelissen J.J., de Graeff A., Verdonck L.F., et al. Imipenem versus gentamicin combined with either cefuroxime or cephalothin as initial therapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:801-7.
  46. Leyland M.J., Bayston K.F., Cohen J., et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:843-54.
  47. Miller J.A., Butler T., Beveridge R.A., et al. Efficacy and tolerability of imipenem–cilastatin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy of presumed bacterial infection in neutropenic cancer patients. *Clin Ther* 1993;15:486-99.
  48. Erjavec Z., de Vries-Hospers H.G., van Kamp H., et al. Comparison of imipenem versus cefuroxime plus tobramycin as empirical therapy for febrile granulocytopenic patients and efficacy of vancomycin and aztreo-

- nam in case of failure. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:585-95.
49. Au F., Tow A., Allen D., Ang P. Randomised study comparing imipenem/cilastatin to ceftriaxone plus gentamicin in cancer chemotherapy-induced neutropenic fever. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:819-22.
  50. Perez C., Sirham M., Labarca J., et al. [Imipenem/cilastatin versus ceftazidime-amikacin in the treatment of febrile neutropenic patients]. *Rev Med Chil* 1995;123:312-20.
  51. Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:918-23.
  52. Bosseray A., Nicolini F., Brion J.P., et al. [Evaluation of three types of empirical antibiotherapy in patients with febrile neutropenia: imipenem-cilastatin versus ceftazidime-vancomycin versus ticarcillin-amikacin-vancomycin]. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40:797-804.
  53. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A., Schiller G.J., Territo M.C. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:576-83.
  54. Winston D.J., Lazarus H.M., Beveridge R.A., et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:381-90.
  55. Deaney N.B., Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:975-86.
  56. Kojima A., Shinkai T., Soejima Y., et al. A randomized prospective study of imipenem-cilastatin with or without amikacin as an empirical antibiotic treatment for febrile neutropenic patients. *Am J Clin Oncol* 1994;17:400-4.
  57. Raad I.I., Whimbey E.E., Rolston K.V., et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996;77:1386-94.
  58. Laszlo D., Bacci S., Bosi A., et al. Randomized trial comparing netilmicin plus imipenem-cilastatin versus netilmicin plus ceftazidime as empiric therapy for febrile neutropenic bone marrow transplant recipients. *J Chemother* 1997;9:95-101.
  59. Ho A., Leung R., Lai C.K., Chan T.H., Chan C.H. Hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Hong Kong: a randomized study comparing imipenem/cilastatin and ceftazidime. *Respiration* 1997;64:224-8.
  60. Giamarellou H., Mandragos K., Bechrakis P., et al. Pefloxacin versus imipenem in the therapy of nosocomial lung infections of intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl B):117-27.
  61. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S., et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
  62. Torres A., Bauer T.T., Leon-Gil C., et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000;55:1033-9.
  63. Marier R.L., McCloskey R.V., Dickenson G., et al. Comparative clinical trial of imipenem-cilastatin (N-formimidoyl-thienamycin-dehydropeptidase inhibitor) and ceftazolin. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 (Suppl D):133-9.
  64. Imipenem/cilastatin versus gentamicin/clindamycin for treatment of serious bacterial infections. Report from a Scandinavian Study Group. *Lancet* 1984;1(8382):868-71.
  65. Calandra G.B., Hesney M., Grad C. A multiclinic randomized study of the comparative efficacy, safety and tolerance of imipenem/cilastatin and moxalactam. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:478-87.
  66. Solomkin J.S., Fant W.K., Rivera J.O., Alexander J.W. Randomized trial of imipenem/cilastatin versus gentamicin and clindamycin in mixed flora infections. *Am J Med* 1985;78(6A):85-91.
  67. Imipenem/cilastatin as monotherapy in severe infections: comparison with cefotaxime in combination with metronidazole and cloxacillin. Report from a Norwegian Study Group. *Scand J Infect Dis* 1987;19:667-75.
  68. Lode H., Wiley R., Hoffken G., Wagner J., Borner K. Prospective randomized controlled study of ciprofloxacin versus imipenem-cilastatin in severe clinical infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1491-6.
  69. Hackford A.W., Tally F.P., Reinhold R.B., Barza M., Gorbach S.L. Prospective study comparing imipenem-cilastatin with clindamycin and gentamicin for the treatment of serious surgical infections. *Arch Surg* 1988;123:322-6.
  70. Mouton R., Deboscker Y., Bazin C., et al. [Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units]. *Presse Med* 1990;19:607-12.
  71. Larsen J.W., Gabel-Hughes K., Kreter B. Efficacy and tolerability of imipenem-cilastatin versus clindamycin + gentamicin for serious pelvic infections. *Clin Ther* 1992;14:90-6.
  72. Randomized multicenter clinical trial with imipenem/cilastatin versus cefotaxime/gentamicin in the treatment of patients with non-life-threatening infections. German and Austrian Imipenem/Cilastatin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:683-92.
  73. Sakata Y., Sawada Y., Kuroe K., et al. [A randomized controlled study on imipenem/cilastatin sodium in comparison to aztreonam + lincomycin in treating severe infections in patients with malignant tumors or hematological diseases]. *Jpn J Antibiot* 1992;45:1009-15.
  74. Cakmakci M., Stern A., Schilling J., et al. Randomized comparative trial of imipenem/cilastatin versus amino-



- glycoside plus amoxicillin plus clindamycin in the treatment of severe intra- and post-operative infections. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:223-7.
75. Norrby S.R., Finch R.G., Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of cef-tazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:927-37.
  76. Grayson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M., et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994;18:683-93.
  77. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
  78. Geddes A., Thaler M., Schonwald S., et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:799-810.
  79. Naber K.G., Savov O., Salmen H.C. Piperacillin 2 g / tazobactam 0,5 g is as effective as imipenem 0,5 g / cilastatin 0,5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:95-103.
  80. Bassi C., Falconi M., Talamini G., et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:1513-7.
  81. Страчунский Л.С. Профиль чувствительности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Consilium Medicum (экстра-выпуск)* 2002;6-9.
  82. Haley R.W., Bregman D.A. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. *J Infect Dis* 1982;145:875-85.
  83. McGowan J.E. Jr., Tenover F.C. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:297-311.
  84. Pittet D., Mourouga P., Perneger T.V. Compliance with hand washing in a teaching hospital: infection control program. *Ann Intern Med* 1999;130:126-30.
  85. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
  86. Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):S131-8.
  87. Garcia-Rodriguez J.-A., Jones R.N., and the MYSTIC programme study group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) programme. *J Chemother* 2002;14:25-32.
  88. Jones R.N., Pfaller M.A., and the MYSTIC Study Group. Antimicrobial activity of selected agents against strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* with resistance phenotypes consistent with an extended spectrum beta-lactamase: report from the MYSTIC programme in Europe (1997–2000). *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 1):P438.
  89. Pfaller M.A., Jones R.N., and the MYSTIC Study Group. Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC beta-lactamase producing Gram-negative bacilli from the European Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme, 1997–2000. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl 1):P439.
  90. Fluit A.C., Verhoef J., Schmitz F.-J., and the European SENTRY Participants. Antimicrobial Resistance in European Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:370-4.
  91. Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Frazer V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
  92. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
  93. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S., et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
  94. Rello J., Gallego M., Mariscal D., Sonora R., Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
  95. Kollef M.H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
  96. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
  97. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Frazer V.J., Kollef M.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
  98. Pfaller M.A., Jones R.N. A review of the *in vitro* activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30 254 aerobic and anaerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;28:157-63.
  99. Drusano G.L. Strategies for maximising power, minimising resistance. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 1):S89.
  100. Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H., MacDonald J.S. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985;78:3-21.
  101. Gruss E., Tomas J.F., Bernis C., et al. Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:761-5.
  102. Norrby S.R. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics:



- consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:5-7.
103. Карпов О.И., Зайцев А.А., Ушкалова Е.А. Применение антиинфекционных препаратов при беременности и кормлении грудью. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Москва: Боргес; 2002. С.340-53.
  104. Kanellakopoulou K., Giamarellou H., Papadothomakos P., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:449-53.
  105. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall G., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:139-48.
  106. Geroulanos S.J., Meropenem Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):191-205.
  107. Tonelli F. [Meropenem (Merrem) vs imipenem/cilastatin in hospital treatment of intra-abdominal infections. A multicenter study]. *Minerva Chir* 1997;52:317-26.
  108. Basoli A., Meli E.Z., Mazzocchi P., Speranza V. Imipenem/cilastatin (1,5 g daily) versus meropenem (3,0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997;29:503-8.
  109. Zanetti G., Harbarth S.J., Trampuz A., et al. Meropenem (1,5 g/day) is as effective as imipenem/cilastatin (2 g/day) for the treatment of moderately severe intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:107-13.
  110. Shah P.M., Heller A., Fuhr H.G., et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996;24:480-4.
  111. Hamacher J., Vogel F., Lichey J., et al. Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalised patients – a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin. COPD Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A): 121-33.
  112. Bartoloni A., Strohmeyer M., Corti G., et al. Multicenter randomized trial comparing meropenem (1,5 g daily) and imipenem/cilastatin (2 g daily) in the hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:243-52.
  113. Hou F., Wu G., Zheng B. [A randomized, controlled clinical trial of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of acute bacterial infections]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001;40:589-93.
  114. Nichols R.L., Smith J.W., Geckler R.W., Wilson S.E. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995;88:397-404.
  115. Cox C.E., Holloway W.J., Geckler R.W. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995;21: 86-92.
  116. Colardyn F., Faulkner K.L., Meropenem Serious Infection Study Group. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:523-37.
  117. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.-J., et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infections at ICU. *Antiinfect Drugs Chemother* 1997;15:65-70.
  118. Garau J., Blanquer J., Cobo L., et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:789-96.
  119. Maggioni P., Di Stefano F., Facchini V., et al. Treatment of obstetric and gynecologic infections with meropenem: comparison with imipenem/cilastatin. *J Chemother* 1998;10:114-21.
  120. Verwaest C., Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:294-302.
  121. Marquina M.C., Giráldez J., Idoate A. [The pharmacoeconomics of meropenem versus imipenem/cilastatin]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15(Suppl 1):45-50.
  122. Plumridge R.J. Cost analysis of infusion versus injection delivery of imipenem/cilastatin and meropenem. *Clin Drug Invest* 1997;14:132-6.
  123. Smyth E.T.M., Barr J.G., Hogg G.M. An assessment of hidden costs on total prescribing cost of courses of meropenem and imipenem/cilastatin. *Br J Med Econ* 1996;10:325-40.
  124. Attanasio E., Russo P., Carunchio G., Basoli A., Carpi- no L. Cost-effectiveness study of imipenem/cilastatin versus meropenem in intra-abdominal infections. *Dig Surg* 2000;17:164-72.

УДК 615.281.035:616-08-035.35

## Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии

В.А. Руднов<sup>1</sup>, С.Н. Ложкин<sup>1</sup>, Ф.С. Галеев<sup>2</sup>, И.Б. Заболотских<sup>3</sup>, Е.М. Кон<sup>6</sup>,  
М.И. Неймарк<sup>4</sup>, М.И. Челюк<sup>5</sup>, В.В. Голубцов<sup>3</sup>, В.А. Мартыненко<sup>4</sup>, А.Ю. Елизарьев<sup>4</sup>,  
А.И. Меркулов<sup>4</sup>, А.В. Николенко<sup>6</sup>, Ю.А. Антонов<sup>5</sup>, Ю.М. Федотова<sup>5</sup>, И.В. Кикомбан<sup>5</sup>,  
Ю.С. Калашникова<sup>1</sup>, В.И. Смычков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

<sup>3</sup> Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар

<sup>4</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

<sup>5</sup> Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

<sup>6</sup> Пермская государственная медицинская академия, Пермь

Ретроспективно изучены подходы к фармакотерапии тяжелого сепсиса и септического шока в 7 стационарах 6 городов России. В исследовании включены 288 пациентов в возрасте от 16 до 75 лет. Преобладали больные с абдоминальным сепсисом (63,9%). Наиболее часто назначаемыми группами *лекарственных средств* (ЛС) были антибиотики для системного применения (100%), нефракционированный гепарин (63,9%), глюкокортикоиды (35,1%), ингибиторы протеаз (26,8%). Искусственные коллоидные растворы (96% составляли декстраны) включались в схему лечения у 57,9% пациентов, свежемороженая плазма – у 45,2%, альбумин – у 24,3%.

Среди *антибактериальных препаратов* (АБП) чаще применялись аминогликозиды (28,2%),

пенициллины (24,7%) и цефалоспорины I поколения (9,7%). Комбинации АБП использовались в 96% случаев. Выбор стартовой схемы antimicrobial терапии и число используемых ЛС в центрах существенно отличались. Смена первоначальной схемы терапии и повторные ее курсы проведены у 63,9% пациентов.

Установлены значительные отличия между реальной практикой фармакотерапии сепсиса в ОРИТ и отечественными и международными рекомендациями – неоптимальный выбор стартовой схемы antimicrobial терапии и режима дозирования АБП, широкое использование ЛС с недоказанной клинической эффективностью.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, сепсис, ОРИТ, антибиотикотерапия.

Контактный адрес:

Владимир Александрович Руднов

Эл. почта: rudnov@newhospital.ru

## Treatment of Sepsis in Intensive Care Units – Pharmacoepidemiological Study

V.A. Rudnov<sup>1</sup>, S.N. Lozhkin<sup>1</sup>, F.S. Galeev<sup>2</sup>, I.B. Zabolotskiy<sup>3</sup>, E.M. Kon<sup>6</sup>, M.I. Neymark<sup>4</sup>, M.I. Tchelyuk<sup>5</sup>, V.V. Golubtsov<sup>3</sup>, V.A. Martynenko<sup>4</sup>, A.Yu. Elisariyev<sup>4</sup>, A.I. Merkulov<sup>4</sup>, A.V. Nikolenko<sup>6</sup>, Yu.A. Antonov<sup>5</sup>, Yu.M. Fedotova<sup>5</sup>, I.V. Kikomban<sup>5</sup>, Yu.S. Kalashnikova<sup>1</sup>, V.I. Smytchkov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia

<sup>3</sup> Kuban Medical State Academy, Krasnodar, Russia

<sup>4</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>5</sup> Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

<sup>6</sup> Perm State Medical Academy, Russia

This paper presents retrospective analysis of currently existing approaches to the medical treatment of severe sepsis and septic shock in patients from 7 hospitals in 6 Russian cities. Two hundreds and eighty eight patients aged 16 to 75 years were included in this study. The most common diagnosis was sepsis associated with intra-abdominal infections (63,9%). Systemic antimicrobials (100%), unfractionated heparin (63,9%), corticosteroids (35,1%), protease inhibitors (26,8%) were the most frequently administered medications. Artificial colloidal solutions, primarily a dextrans (96% of cases), fresh frozen plasma and albumin were added to treatment regimens in 57,9%, 45,2% and 24,3% of patients, respectively.

The most commonly administered antimicrobials were aminoglycosides (28,2%), penicillins (24,7%)

and first-generation cephalosporins (9,7%). Combination regimens were used in 90% of patients. Choice of empiric antimicrobials and a number of used medications varied in different hospitals. Change of empiric regimens and multiple courses of antimicrobial therapy were experienced in 63,9% of cases.

There have shown to be great differences between the currently existing practice of medical treatment of sepsis in Russian ICUs and national and international guidelines. These include inadequate initial antimicrobial therapy and dosing regimens as well as unjustified use of medications with unproven clinical efficacy.

**Key words:** pharmacoepidemiology, sepsis, ICU, antimicrobial treatment.

### Введение

Сепсис с органной дисфункцией и септический шок являются общепринятыми показаниями к госпитализации в *отделение реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ). Данная тактика обусловлена высоким риском летального исхода и необходимостью органно-системной поддержки и мониторинга ряда параметров гомеостаза [1–5].

Длительность пребывания пациента с сепсисом и *полиорганной недостаточностью* (ПОН) в ОРИТ по меньшей мере в 3 раза превышает среднюю для всех категорий больных, госпитализированных в данное отделение [3, 5]. В этих условиях выбор оптимальной фармакотерапии представляется крайне важным не только с точки зрения улучшения конечных результатов лечения, но и с точки зрения экономических расходов. Последнее обстоятельство особо значимо для отечественного здравоохранения в связи с сохраняющимся остаточным принципом финансирования *лечебно-профилактических учреждений* (ЛПУ) и преобладанием расходов на медикаменты в общей структуре материальных затрат в ОРИТ [6].

Уточнение механизмов патогенеза сепсиса и формирование идеологии медицины, основанной на доказательствах, привели к пересмотру ряда традиционных подходов к лечению сепсиса. В частности, появились рекомендации таких авторитетных международных организаций, как Европейское общество интенсивной терапии и Европейское общество медицины критических состояний [7].

Между тем в России до последнего времени не проводились фармакоэпидемиологические исследования, которые давали бы реальные представления о том, какова ситуация с лекарственной терапией сепсиса и насколько повседневная врачебная практика соответствует современным рекомендациям.

*Цель настоящего исследования* – получение объективных данных о применении *лекарственных средств* (ЛС) при лечении сепсиса в ОРИТ в различных регионах России и оценка рационального их использования с точки зрения современных рекомендаций.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичного очага инфекции

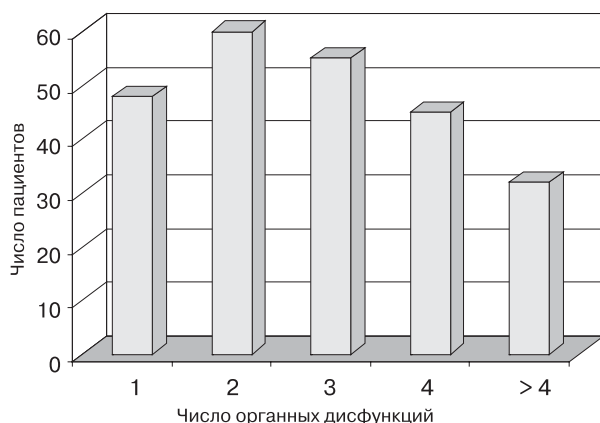
Локализация первичного очага	Число пациентов	
	абс.	%
Брюшная полость	185	64,2
Кожа и мягкие ткани	41	14,2
Легкие	29	10,1
Костная система	14	4,9
Матка	13	4,5
Другая	6	2,1

### Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 7 стационаров Екатеринбурга, Барнаула, Уфы (2 центра), Тюмени, Перми и Краснодара. В анализ включены пациенты, соответствовавшие критериям «тяжелый сепсис» и «септический шок» согласно классификации R. Bone и соавт. (1992) [8] и лечившиеся в ОРИТ многопрофильных ЛПУ в 2000–2001 гг.

В каждом центре отмечали ретроспективно в специально разработанных регистрационных картах локализацию первичного очага, структуру органной дисфункции, режим дозирования, путь и длительность введения ЛС. Анализировали соответствие избранной схемы АБТ локализации очага инфекции, дозы и кратность введения.

Из других ЛС оценивали назначение иммуноглобулинов, гепарина, ингибиторов протеаз, глюкокортикоидов, препаратов и компонентов крови, искусственных коллоидов. Частоту назначения анальгетиков, нейролептиков, антигистаминных препаратов и миорелаксантов не учитывали.



Распределение больных с сепсисом и шоком в зависимости от числа органических дисфункций

Из немедикаментозных манипуляций фиксировали искусственную респираторную поддержку, методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, гемосорбция, гемофильтрация, ксеноспленоперфузия), ультрафиолетовое облучение (УФО) и внутрисосудистое лазерное облучение крови. Выживаемость больных в зависимости от терапии не оценивали.

Полученные данные обработаны с помощью специальной компьютерной программы (С.Н. Ложкин). Статистический анализ проводили путем вычисления стандартного набора показателей, используемых в описательной статистике, с помощью компьютерной программы *Excel* для *Windows 98*.

Результаты использования ЛС сопоставляли с рекомендациями Европейского общества медицины критических состояний [7], отечественных экспертов по антимикробной терапии [9], результатами контролируемых исследований, включенными в электронные базы данных (*Cochrane Database of Systematic Reviews, Medline; Embase*).

### Результаты исследования

В анализ включены 288 пациентов ( $46 \pm 4$  регистрационные карты из каждого центра) в возрасте от 16 до 75 лет, в том числе 48,9% женщин и 51,1% мужчин. Из них с тяжелым сепсисом было 213 пациентов (73,9%), септическим шоком – 75 (26,1%). В 55 (19,1%) случаях сепсис классифицирован как нозокомиальный. Распределение пациентов по локализации первичного очага представлено в табл. 1.

На тяжесть состояния больных и степень риска развития неблагоприятного исхода указывало число органно-системных дисфункций, развившихся в результате прогрессирования *системного воспалительного ответа* (СВО), отражавших спектр функциональных нарушений и формировавших синдром ПОН.

Распределение количества пациентов по числу органических дисфункций отображено на рисунке. Среднее число дисфункций в расчете на одного пациента по всем центрам составило  $2,8 \pm 0,1$  (1–6), что соответствовало прогнозируемой летальности 50–65% [3]. В структуре синдрома ПОН доминировала острая дыхательная недостаточность, наблюдавшаяся у 229 (79,5%) больных, тяжесть которой у 183 (63,5%) потребовала искусственной респираторной поддержки. Частота развития отдельных патологических синдромов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым сепсисом

Патологический синдром	Частота развития, абс. число (%)
Острая дыхательная недостаточность	229 (79,5)
Энцефалопатия	135 (46,9)
Острая дисфункция:	
печеночная	106 (36,8)
почечная	106 (36,8)
Коагулопатия потребления	96 (33,3)

Таблица 3. Частота назначения некоторых групп лекарственных средств и препаратов крови, %

Группа препаратов	Частота
Системные антибиотики	100,0
Нефракционированный гепарин	63,9
Искусственные коллоиды (декстраны, желатиноль, гидроксипропилкрахмал)	57,9
Свежезамороженная плазма	45,2
Глюкокортикоиды	35,1
Ингибиторы протеаз	26,8
Альбумин	24,3
Рибоксин	20,1
Гемодез	18,8
Иммуноглобулин G	18,4
Пентоксифиллин	17,6
Пирацетам	14,1
Эссенциале	10,6
Актовегин	7,0
Эритроцитарная масса	5,0
Препараты вилочковой железы	4,9
Даларгин	4,2
Кокарбоксилаза	4,2

Для лечения сепсиса и септического шока использовали ЛС 34 фармакологических групп. В схему терапии сепсиса и септического шока помимо АБП наиболее часто включали: гепарин – у 63,9% больных, глюкокортикоиды – у 35,1%, ингибиторы протеаз – у 26,8% (табл. 3). Из препаратов крови применяли свежемороженную плазму (45,2%) и альбумин (24,3%).

Результаты анализа структуры ЛС, использованных для терапии тяжелого сепсиса, указывают на определенные локальные особенности и приоритеты их выбора. Так, в Барнауле все пациенты получали гепарин и инфузии свежемороженной

плазмы, а 57,4% – ингибиторы протеаз (апротинин, ингитрил).

В Краснодаре применяли наибольшее количество адьювантных ЛС: рибоксин у 15 (34,9%) больных, даларгин – у 12 (28,6%), галидор – у 8 (18,6%), пирацетам – у 9 (21,0%), азатиоприн – у 5 (11,6%), тимоген – у 5 (11,6%), цитохром с – у 3 (7%), актовегин – у 2 (4,6%), сульфокамфокаин – у 2 (4,6%).

В Уфе наиболее активно в схему терапии включали иммуноглобулин. Его получали 35 пациентов, что составило 74,5% от числа всех его назначений в центрах, включенных в исследование. Высокой была частота назначения и некоторых других ЛС: эссенциале – у 24,4% пациентов, пирацетам – у 15,6%, актовегин – у 15,6%, рибоксин – у 37,8%.

Во время пребывания в ОРИТ пациентам с сепсисом сделано 872 назначений 26 различных антибактериальных препаратов (АБП). Наименьшее число антибиотиков использовалось в Перми – 12 наименований. В среднем каждый больной получал  $3,2 \pm 0,7$  АБП. Самыми часто применяемыми антибиотиками оказались аминогликозиды – 28,2% от числа всех назначений, пенициллины – 24,7% и цефалоспорины – 21,2% (табл. 4).

Кроме того, в схему терапии включали линкосамиды (линкомицин) – 40 (4,6%) случаев, макролиды – 18 (2,1%), диоксидин – 5 (0,6%), ко-тримоксазол – 2 случая (0,2%).

В связи с тем, что выбор схемы антибактериальной терапии (АБТ) во многом определяется локализацией первичного очага инфекции, для вынесения последующих заключений об адекватности назначений приводим данные анализа применения антибиотиков в зависимости от клинической формы сепсиса. Однако в силу неравномерного распределения пациентов анализ касался двух локализаций: брюшной полости, кожи и мягких тканей.



Таблица 4. **Общая частота назначения антибактериальных препаратов при сепсисе и септическом шоке, абс. число (%)**

Группа препаратов, препарат	Частота
<i>Пенициллины</i>	215 (24,7)
Пенициллин	49 (5,6)
Ампициллин	58 (6,7)
Оксациллин	54 (6,2)
Ампициллин/оксациллин	48 (5,5)
Амоксициллин/клавуланат	6 (0,7)
<i>Цефалоспорины</i>	185 (21,2)
Цефазолин	85 (9,7)
Цефуросим	9 (1,0)
Цефотаксим	58 (6,7)
Цефтриаксон	9 (1,0)
Цефоперазон	9 (1,0)
Цефтазидим	12 (1,4)
Цефепим	3 (0,3)
<i>Карбапенемы</i>	15 (1,7)
Имипенем	11 (1,3)
Меропенем	4 (0,4)
<i>Аминогликозиды</i>	246 (28,2)
Гентамицин	205 (23,5)
Амикацин	23 (2,6)
Канамицин	12 (1,4)
Стрептомицин	4 (0,5)
Нетилмицин	2 (0,2)
<i>Фторхинолоны</i>	40 (4,6)
Ципрофлоксацин	23 (2,6)
Пефлоксацин	17 (1,9)
<i>Нитроимидазолы (метронидазол)</i>	106 (12,2)
<i>Линкосамиды (линкомицин)</i>	40 (4,6)
<i>Макролиды (эритромицин)</i>	18 (2,1)
<i>Диоксидин</i>	5 (0,6)
<i>Ко-тримоксазол</i>	2 (0,2)

### **Сепсис, связанный с интраабдоминальными инфекциями**

Комбинированную АБТ использовали у 95,1% пациентов с абдоминальным сепсисом (табл. 5).

Выбор АБП в отдельных центрах существенно различался. В Тюмени и Перми чаще назначали полусинтетические пенициллины (27,5 и 28,2% соответственно) или бензилпенициллин (22,2 и 41% соответственно), а в Уфе – оксациллин (27,9%) или комбинацию его с ампициллином (22,9%) и цефазолин (19,7%). Только в Екатеринбурге применяли для стартовой терапии цефалоспорины II поколения – цефуросим у 8 (33,2%) пациентов.

Зарегистрированы единичные случаи назначения ципрофлоксацина – 1 (0,5%), пефлоксацина – 1 (0,5%), амоксициллина/клавуланата – 1 (0,5%), линкомицина – 8 (4,3%), амикацина – 2 (1,1%),

стрептомицина – 2 (1,1%) и канамицина – 6 (3,2%).

В целом во всех центрах чаще всего (47,1%) назначали комбинацию полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оксациллин, ампиокс) или бензилпенициллина с гентамицином. Комбинацию цефалоспорины III поколения + метронидазол + аминогликозид применяли у 38 (20,7%) больных.

Частота использования аминогликозидов и метронидазола в схемах АБТ абдоминального сепсиса также не была однородной и варьировала в различных городах от 30 до 100% и от 5,6 до 81,8% соответственно. В Перми в качестве препарата с антианаэробным эффектом часто назначали линкомицин (25,6%).

Смену стартового режима и проведение нескольких курсов АБТ (от 2 до 5) осуществлены у 63,9% больных (от 54,1 до 90% в различных центрах). Чаще корректировали терапию в Краснодаре (90%) и Барнауле (72,7%).

В качестве препаратов второй линии чаще применяли: цефазолин – у 32,0% пациентов, цефалоспорины III поколения – у 26,9%, ципрофлоксацин – у 28,2%, карбапенемы – у 7,7%. В единичных случаях препаратами альтернативной терапии были линкомицин, цефепим или амоксициллин/клавуланат. Аминогликозиды, как правило, не отменяли.

### **Сепсис, связанный с инфекциями кожи, мягких тканей, костей и суставов**

Комбинированную АБТ назначали 100% пациентам. В связи с тем, что инфекция, первично локализованная в костях, как правило, сопровождалась вовлечением в процесс мягких тканей, обе эти локализации при анализе выбора АБП были объединены. Из антибиотиков, использованных для стартовой терапии, преобладали аминогликозиды – 83,3%, метронидазол – 46,3%, полусинтетические пенициллины – 37,0%. Среди последних 75% назначений приходилось на оксациллин. Цефалоспорины III поколения применяли у 13% пациентов, цефазолин – у 11,1%, фторхинолоны – у 7,4%.



Таблица 5. Частота применения антибиотиков при стартовой терапии абдоминального сепсиса в различных центрах, %

Препараты	Тюмень, n=18	Барнаул, n=22	Краснодар, n=20	Уфа, n=61	Екатеринбург, n=24	Пермь, n=39
Бензилпенициллин	22,2	–	–	3,3	–	41,0
Ампициллин	5,5	27,3	5,0	9,5	20,8	25,6
Оксациллин	11,0	–	–	27,9	–	2,6
Ампициллин / оксациллин	11,0	–	10,0	22,9	–	–
Цефазолин	–	13,6	10,0	19,7	8,3	28,2
Цефуросим	–	–	–	–	33,2	–
Цефотаксим	16,7	45,5	20,0	4,9	16,6	2,6
Цефтриаксон	5,5	–	–	1,6	16,6	–
Цефоперазон	–	–	20,0	1,6	–	–
Цефтазидим	–	–	10,0	–	–	–
Гентамицин	94,4	100,0	30,0	100,0	100,0	93,8
Метронидазол	5,5	81,8	60,0	49,2	72,0	20,5
Прочие	18,1	15,6	25,0	8,6	4,5	12,8

Таким образом, наиболее часто стартовая схема АБТ предусматривала комбинацию оксациллин + гентамицин + метронидазол, составившую в структуре назначений 27,7%.

Для коррекции терапии и при повторных курсах АБТ использовали преимущественно линкомицин (29,6%), цефотаксим (24,1%) и фторхинолоны (22,2%). Карбапенемами (имипенемом) лечили 5 пациентов, ванкомицином – 2, рифампицином – 1.

#### Пути введения антибиотиков

Из 872 назначений АБП наряду с внутривенным введением в 128 (14,7%) случаях препараты вводили внутримышечно, у 6 (0,7%) пациентов – перорально, у 3 (0,3%) – местно.

Внутримышечно чаще всего использовали аминогликозиды (52,8%) и полусинтетические пенициллины (22,4%). Перорально назначали такие препараты, как нистатин и эритромицин (3 и 1 пациент соответственно). Местно (в брюшную или плевральную полость) применяли канамицин, цефтазидим и метронидазол (по 1 пациенту).

#### Режим дозирования антибиотиков

Полусинтетические пенициллины более чем у 90% пациентов назначали в разовой дозе 1 г, которую вводили 4–6 раз в сутки. Цефазолин, цефотаксим и цефтазидим применяли в дозе по 1 г 3–6 раз в сутки. В Барнауле (в отличие от других центров) разовая доза ампициллина и оксациллина составила 2 г, суточная – 8–12 г; режим дозирования цефотаксима и цефтазидима – 2–3 г 3 раза в сутки.

При назначении гентамицина суточная доза варьировала от 160 до 240 мг, амикацина – от 1 до 1,5 г.

Практически у всех пациентов аминогликозиды вводили 2–3 раза в сутки. Однократно всю суточную дозу вводили в единичных случаях.

#### Обсуждение результатов исследования

Анализ результатов фармакоэпидемиологического исследования показал, что подходы к выбору АБП при сепсисе и септическом шоке заметно отличаются от российских и международных рекомендаций.

Основными критериями эмпирического выбора АБП при сепсисе являются:

- локализация инфекционного очага;
- активность препарата в отношении потенциальных возбудителей;
- тяжесть состояния и прогнозируемый риск летального исхода;
- способность АБП проникать в места локализации возбудителя;
- минимальная токсичность [7, 9, 10].

Интраабдоминальные инфекции, как и инфекции органов малого таза у женщин, в подавляющем большинстве случаев имеют полимикробную этиологию. В спектре возбудителей инфекций ведущую роль играют энтеробактерии (прежде всего *Escherichia coli*) и неспорообразующие анаэробы (чаще *Bacteroides fragilis*).

Частота выделения грамположительных бактерий составляет около 30% [9, 10]. В микробиологической структуре абдоминального сепсиса, развивающегося в послеоперационный период, главное значение приобретают нозокомиальные штаммы энтеробактерий, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*. Тяжесть состояния пациентов и высо-

кий риск развития неблагоприятного исхода диктуют необходимость использования максимально надежной в этих условиях АБТ.

Важность максимально раннего назначения адекватных АБП при тяжелых инфекциях убедительно доказана результатами контролируемых исследований [11–15]. Уровень снижения летальности при оптимальной «стартовой программе» АБТ для разных категорий больных составляет 19–25%.

По современным представлениям и рекомендациям, при внебольничном происхождении сепсиса следует отдавать предпочтение следующим схемам:

- цефалоспорины III–IV поколений + метронидазол;
- ципрофлоксацин + метронидазол;
- тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/газобактам ± аминогликозиды II–III поколений;
- клиндамицин + аминогликозиды II–III поколений.

При нозокомиальной природе сепсиса приоритеты меняются в пользу цефепима и карбапенемов. С учетом локальных данных могут быть использованы отмеченные ранее ингибиторозащищенные пенициллины и фторхинолоны [9]. Соответствие стартовой АБТ национальным и международным рекомендациям в разных центрах не превышало 50%, а при нозокомиальном сепсисе – 28,6% (в Тюмени – 22,2%, Барнауле – 49,1%, Краснодаре – 50%; Уфе – 8,1%, Екатеринбурге – 33,2%, Перми – 2,6%).

Количество включенных больных с нозокомиальным сепсисом заметно отличалась в разных центрах, поэтому сопоставление адекватности АБТ не проводилось. В некоторых центрах в структуре АБП применяли устаревшие препараты, потерявшие свое клиническое значение, такие, как ампиокс.

Еще одной из особенностей АБТ сепсиса явилось полное отсутствие в перечне препаратов ингибиторозащищенных пенициллинов. В этих условиях, а также при крайне редком использовании карбапенемов следует обратить внимание на необоснованно низкую частоту назначения метронидазола (46%), как того требовала этиологическая структура абдоминального сепсиса.

При сепсисе, развившемся на фоне инфекций кожи, ведущее значение имеют такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, неспорообразующие анаэробы. Реже, при особых обстоятельствах (тяжелая ишемия тканей, сахарный диабет, нейтропения), возрастает роль грамотрицательных аэробов. При сопоставлении клинических особенностей кожной формы сепсиса у больных, включенных в анализ с назначенными схемами терапии, обнаружилось соответствие рекомендациям

в 42% случаев и увеличение этого показателя до 61,5% после изменения лечения со 2 по 10-й день.

Важная установленная особенность АБТ сепсиса независимо от первичного очага инфекции – широкое использование аминогликозидов, прежде всего гентамицина – от 93 до 100% клинических ситуаций в 5 центрах. В свете современных данных показания к их назначению должны быть ограничены [7].

Во-первых, это связано с отсутствием аргументированных доказательств повышения выживаемости при добавлении аминогликозидов к цефалоспорином III–IV поколений, ингибиторозащищенным пенициллинам или карбапенемам [7]. Добавление аминогликозидов к полусинтетическим пенициллинам и цефазолину теоретически оправданно, но сами схемы лечения неприемлемы при абдоминальной форме сепсиса или сепсисе, возникшем на фоне метроэндометрита.

Во-вторых, увеличение объема распределения аминогликозидных антибиотиков в связи с высокой сосудистой проницаемостью при сепсисе неизбежно снижает концентрацию препаратов в очаге инфекции и, следовательно, отношение *пиковой концентрации* препарата или *площади под фармакокинетической кривой* к *минимальной подавляющей концентрации* ( $C_{max}/MPK$ , ПФК/МПК), являющихся основными критериями бактерицидности.

В-третьих, низкая широта терапевтического действия и нестабильность фармакокинетики аминогликозидов требуют терапевтического лекарственного мониторинга, необходимого прежде всего пациентам с тяжелым состоянием. Однако его реализация невозможна в подавляющем большинстве ЛПУ.

В-четвертых, чрезмерное применение гентамицина в ОРИТ и других лечебных подразделениях ЛПУ уже привело к формированию высокорезистентных штаммов бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций.

Таким образом, высокая активность аминогликозидов в отношении внебольничных штаммов энтеробактерий не может служить основанием к их обязательному включению в схему терапии всех пациентов. Использование аминогликозидов (конкретно – амикацина) оправданно для терапии нозокомиального сепсиса, вызванного проблемными грамотрицательными бактериями, и исключительно в качестве дополнительного компонента в общей схеме АБТ.

Применение гентамицина возможно в комбинированной терапии инфекций внебольничного происхождения с нетяжелым течением, когда базовым препаратом являются полусинтетические пеницил-

лины или цефалоспорины I–II поколений у пациентов, не госпитализированных в ОРИТ.

Следует обратить внимание и тот факт, что у 46,3% пациентов длительность применения аминогликозиды применяли в течение более 10 сут, а у каждого третьего – 20 сут. В то же время продолжительность курса не должна превышать 10 сут. Единственное исключение сделано для инфекционного эндокардита [16]. Подобной тактики твердо придерживались только в ЛПУ Барнаула и Перми.

Использование внутримышечного пути введения при тяжелом сепсисе и шоке недопустимо в силу разных обстоятельств, главным образом из-за нарушений периферического кровообращения и ограничения всасывания. Особенно трудно рассчитывать на эффект от внутримышечного введения аминогликозидов. На их долю приходилось более 50% назначений.

При отсутствии данных о клиренсе креатинина об адекватности режима дозирования АБП можно судить лишь косвенно. Тем не менее, учитывая низкую частоту гемодиализа (4 пациента) и гемофильтрации (5 пациентов), а также рекомендации по коррекции доз пенициллинов и цефалоспоринов [9, 16], следует признать, что назначение цефотаксима и цефтазидима в дозе 3 г/сут при грамтрицательном сепсисе, оксациллина по 4–6 г/сут и цефазолина по 4 г/сут при стафилококковом сепсисе недостаточно для данных клинических ситуаций и не гарантируют создания необходимой концентрации  $\beta$ -лактамов в крови и тканях, которая должна в 4–5 раз превышать значения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) в отношении потенциальных возбудителей.

В соответствии с рекомендациями оптимальными являются следующие режимы назначения препаратов [9, 16]:

- цефтазидим и цефотаксим – по 2 г 3 раза в сутки;
- оксациллин – по 2 г 6 раз в сутки;
- цефазолин – по 2 г 3 раза в сутки.

Итак, результаты нашего исследования свидетельствуют о серьезных проблемах в использовании АБП при лечении тяжелого сепсиса и септического шока. Прежде всего – это необоснованный выбор антибиотиков и неоптимальные режимы их дозирования.

Безусловно, немаловажное значение в создавшейся ситуации имел многолетний дефицит финансирования здравоохранения. Это обстоятельство негативно сказывалось на работе подразделений, оказывавших неотложную помощь, в первую очередь на деятельность ОРИТ. В то же время нельзя

не обратить внимание на использование в некоторых центрах ЛС, эффективность которых не только при сепсисе, но и при других критических состояниях не доказана (цитохром, актовегин, инстенон, ингибиторы протеаз и др.), или на применение свежзамороженной плазмы при отсутствии коагулопатии потребления.

Однако представляется, что финансовые трудности не являются единственной причиной. И в этом убеждают результаты эксперимента, проводимого на территории Свердловской области. Его суть заключается в финансировании реанимационного этапа пребывания больного через систему территориального фонда обязательного медицинского страхования. С ее внедрением в практику применительно к назначению АБП ситуация заметно улучшилась, но следование рекомендациям на всей территории достигло только 50%, хотя в отдельных ОРИТ эта величина была близка к 100%.

Опыт стран, занимающихся стандартизацией лечебного процесса в широкой клинической практике, свидетельствует о том, что ценность формуляров и рекомендаций значительно снижается, если отсутствует информированность врачей на всех уровнях о предлагаемых принципах выбора [17, 18]. Очевидно, что существующая система подготовки и повышения квалификации врачей не обеспечивает необходимый базовый уровень знаний вопросов АБТ широкому кругу специалистов в различных регионах России. Полагаем, что полученные данные могут служить еще одним аргументом в пользу необходимости ее совершенствования.

## Заключение

Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в ряде регионов России свидетельствует о необходимости решения серьезных проблем, связанных с назначением АБП для лечения тяжелого сепсиса и септического шока.

Их устранение может быть достигнуто посредством распространения современных знаний о природе сепсиса, критериях тяжести его течения и прогноза и перераспределения финансовых ресурсов в пользу этапа оказания неотложной помощи, в том числе реанимационного, и ЛС с доказанной эффективностью. Обучение различным аспектам антибактериальной терапии сепсиса должно проводиться с учетом проблем конкретных ЛПУ или отделений.

Для реализации указанных направлений крайне важны административная поддержка и формирование системы аудита.

## Литература

1. Deitch E.A., Vincent J.-I., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
2. Руднов В.А. Сепсис. Эволюция представлений, необходимость унификации терминологии и критериев диагноза. Хирургия 2000;4:36-40.
3. Руднов В.А. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией [автореф. дис.]. Екатеринбург; 1995.
4. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Вестн интенсив тер 1997;1-2:73-9.
5. Лейдерман И.Н. Ранняя диагностика и методы коррекции синдрома гиперметаболизма у больных с полиорганной недостаточностью [автореф. дис.]. Екатеринбург; 1998.
6. Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения цефепима (максипима) и имипенема/циластатина (тиенама). Инфекции и антимикроб тер 2000;2:139-53.
7. Bochud P.Y., Glauser M.P., Calandra T. Antibiotics in sepsis. Intensive Care Med 2001; 27(Suppl 1):33-48.
8. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. Chest 1992; 101:1644-55.
9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.: Фармединфо; 2000.
10. Solomkin J.S., Hemsell D.L., Sweet R., Tally F., Bartlett J. Общее руководство по оценке новых противомикробных лекарственных средств для лечения интраабдоминальных инфекций. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Пер. с англ. Под ред. Т.В. Beam, D.N. Gilbert, С.М. Kunitz. Смоленск: Ами-пресс; 1996. с. 63-71.
11. Bryant R.E., Hood A.F., Hood C.E., Koening M.G. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. Arch Intern Med 1971;127:120-8.
12. Young L.S., Martin W.J., Meyer R.D., et al. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1977; 86:456-71.
13. Montravers P., Gauzit R., Muller C., et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 1996;23:486-94.
14. Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-74.
15. Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C., et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg 2002;137:1341-6.
16. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Hyde Park: Antimicrobial Therapy; 2002.
17. Chase S.L., Petersen A.M., Wordell C.J. Therapeutic-interchange program for histamine H2-receptor antagonist. Am J Health Syst Pharm 1998;55:1382-6.
18. Lutters M., Hermann F., Dayer P., Vogt N. Utilisation ds antibiotiques dans un hopital universitaire de geriatrie et formules des medicaments. Schweiz Med Wochenschr 1998;128:268-71.

УДК 616.381-008.87-085.281

## Антимикробная терапия интраабдоминальных инфекций

(По материалам рекомендаций Североамериканского общества  
по хирургическим инфекциям)

Н.А. Ефименко, А.С. Базаров

Кафедра хирургии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ,  
Москва, Россия

Лечение *интраабдоминальных инфекций* (ИАИ) по-прежнему остается актуальной проблемой хирургии. В настоящей статье представлен анализ рекомендаций по антимикробной терапии ИАИ, опубликованных в конце 2002 г. Североамериканским обществом по хирургическим инфекциям, с учетом особенностей клинической практики в России. Рассмотрены такие принципиальные во-

просы терапии ИАИ, как категории пациентов, которым необходимы антибактериальная терапия и определение ее оптимальной продолжительности. Представлены основные режимы антибиотикотерапии, обладающие по результатам большого количества проспективных контролируемых исследований высокой клинической эффективностью. Установлены факторы риска неэффективно-

сти терапии и развития летального исхода у пациентов с ИАИ. Показаны особенности выбора антимикробной терапии у этой категории больных, определены основные направления для будущих исследований в области совершенствования антибактериальной терапии ИАИ.

**Ключевые слова:** абдоминальная хирургия, интраабдоминальные инфекции, антимикробная терапия, рекомендации.

## Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Infections (According to the guidelines of Surgical Infection Society)

N.A. Efimenko, A.S. Bazarov

Department of Surgery, State Institute of Postgraduate Medical Education of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

Treatment of *intra-abdominal infections* (IAI) is a significant problem in surgery. Taking into consideration the clinical prac-

tice in Russia, this paper presents an analysis of guidelines on antimicrobial therapy for IAI, developed by Surgical Infection Society and published in 2002. The main issues of antimicrobial therapy of IAI, such as patient selection and optimal duration of antimicrobial therapy are considered. Recommended their antimicrobial agents and combinations for treatment of IAI, which were shown in large number of

prospective controlled trials to have high clinical efficacy, are listed. Risk factors for treatment failure and death in patients with IAI are identified. Choice of antimicrobials in higher-risk patients is provided as well. Relevant areas for future investigations, focusing on improving antimicrobial therapy of IAI, are presented.

**Key words:** abdominal surgery, intra-abdominal infections, antimicrobial therapy, guidelines.

Контактный адрес:  
Николай Алексеевич Ефименко  
105229, Москва, Госпитальная пл., 3,  
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,  
кафедра хирургии ГИУВ МО РФ  
Факс: (095) 263-5528  
Эл. почта: sis-r@krasno.ru,  
bazarov@krasno.ru



## Введение

*Интраабдоминальные инфекции* (ИАИ) являются актуальной проблемой современной медицины. В структуре хирургической заболеваемости и летальности они занимают одно из ведущих мест. Клинически важная особенность ИАИ, во многом определяющая неудовлетворительный прогноз, – быстрое развитие генерализованной реакции макроорганизма в ответ на инфекционный процесс, обусловленной действием бактериальных эндо- и экзотоксинов и медиаторов воспаления. Эффективность терапии больных с установленным диагнозом ИАИ во многом зависит от своевременно начатой эмпирической антибиотикотерапии.

Расширяющиеся в последние десятилетия возможности использования антибактериальных препаратов в терапии хирургических инфекций сопряжены с необходимостью решения ряда проблем, основными из которых являются нерациональное использование антибиотиков и, как следствие, рост резистентности к ним микрофлоры. В связи с этим чрезвычайно важно появление руководств и рекомендаций, посвященных вопросам антибиотикопрофилактики и терапии хирургических инфекций, созданных на основе результатов современных клинических исследований с учетом требований доказательной медицины.

Необходимо отметить, что проведение адекватных клинических исследований на современном уровне требует больших экономических затрат, что значительно ограничивает возможность их повсеместного выполнения. Тем не менее только результаты подобных исследований должны приниматься за основу при разработке практических рекомендаций и руководств.

Полученные в последние 10 лет результаты клинических исследований обеспечили дальнейшее развитие представлений об использовании антимикробных препаратов при хирургических инфекциях. *Североамериканское общество по хирургическим инфекциям* (Surgical Infection Society – SIS) в числе первых серьезно подошло к вопросу создания практических рекомендаций по антимикробной терапии ИАИ.

Опубликованные в конце 2002 г. рекомендации [1] представляют собой обновленную в соответствии с современными принципами доказательной медицины и значительно расширенную версию предыдущего руководства, вышедшего в 1992 г. [2].

По сравнению с версией 1992 г. суть новизны последнего издания состоит в том, что представленные рекомендации разделены по категориям на основании принципов доказательной медицины. С этой целью все клинические исследования, использовавшиеся для разработки рекомендаций, отнесены к одному из *трех* классов в зависимости от качества исследования и достоверности полученных в них данных.

К классу I отнесены результаты проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований или метаанализа нескольких исследований такого дизайна.

К классу II отнесены результаты проспективных клинических исследований без рандомизации и других клинических исследований, в которых данные оценивались проспективно, а также результаты ретроспективных исследований, основанных на достоверных данных (обсервационные, когортные исследования, исследования распростра-

ненности и по типу «случай – контроль»).

В класс III включены данные неконтролируемых исследований с ретроспективным анализом результатов, описания серий случаев или обзоры единичных сообщений, а также мнения экспертов.

Более того, для каждой рекомендации определялась категория доказательности данных, на которых они основаны.

Рекомендации *категории 1* основаны на качественных научных доказательных данных, те есть подтверждены результатами, полученными преимущественно в клинических исследованиях класса I.

Рекомендации *категории 2* основаны на достоверных научных доказательных данных, те есть подтверждены ограниченными данными, полученными в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях или в других хорошо спланированных проспективных или ретроспективных исследованиях, и согласуются с мнением экспертов в этой области.

*Категория 3* – это рекомендации, основанные преимущественно на небольшом количестве данных или результатах неконтролируемых исследований, а также мнениях отдельных экспертов.

Среди множества вопросов, на которые необходимо ответить в соответствии с комплексным подходом к терапии ИАИ, в рекомендациях основное внимание уделено следующим аспектам.

1. Каким пациентам с ИАИ показана антимикробная терапия? На основании каких критериев можно разделить пациентов с микробной контаминацией брюшной полости, которым достаточно профилактического назначения антибиотиков, и больных, у которых имеется ИАИ и



которые нуждаются в антибактериальной терапии?

2. Какова длительность применения антибиотиков у больных с ИАИ?

3. Какие режимы антибактериальной терапии могут быть рекомендованы для терапии ИАИ? Какова сравнительная эффективность различных режимов?

4. Какие факторы риска следует оценивать для выявления пациентов с высокой вероятностью неэффективности у них стартовой антимикробной терапии? Необходимо ли у таких больных усиливать выбранный режим антибактериальной терапии с целью снижения риска ее неэффективности?

Наряду с указанными проблемами в рекомендациях определены приоритетные направления для дальнейших исследований в области совершенствования антибактериальной терапии ИАИ.

В настоящее время в России в большинстве случаев отсутствуют необходимые ресурсы для собственных крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных вопросам антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии хирургических инфекций. Поэтому приводимые в рекомендациях SIS положения являются чрезвычайно актуальными, так как дают практическим врачам доказательные данные, позволяют сопоставить сложившиеся подходы и направления будущего развития проблемы терапии ИАИ в нашей стране и за рубежом.

### **Каким пациентам с ИАИ следует назначать антибактериальную терапию?**

Формы ИАИ, рассматриваемые в предыдущих и обновленных рекомендациях, включают *вторичный* и *третичный перитонит*, а также *интраабдоминальные абсцессы*.

Перитонит – наиболее распространенная форма ИАИ. На практике чаще приходится иметь дело с вторичным перитонитом: внебольничным, развившимся в результате прогрессирования острых воспалительно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости или их повреждений, и госпитальным, или послеоперационным. Третичный перитонит – возможный исход вторичного перитонита, представляет собой классический пример оппортунистической инфекции, вызванной мало вирулентными полирезистентными микроорганизмами [3].

В рекомендациях SIS не рассматриваются первичный перитонит, инфекции, связанные с наличием постоянных дренажей брюшной полости, первичными заболеваниями мочеполовой сферы или гинекологической патологией, а также ограниченные ИАИ, которые не требуют хирургического вмешательства. Также не рассматривается использование антибиотиков с целью периперационной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства, возникающих после абдоминальных операций.

Несмотря на то что различия между лечебным и профилактическим использованием антимикробных препаратов, как правило, очевидны, иногда возникают ситуации, когда применение антибиотиков носит промежуточный характер. К ним относятся случаи, когда у пациентов незадолго до операции или во время ее проведения произошла массивная микробная контаминация брюшной полости, а также когда в брюшной полости имеется ограниченный пределами одного органа очаг инфекции, который может быть радикально удален хирургическим путем.

Многочисленные проспективные исследования проводились с

целью установить, какие пациенты нуждаются только в периперационной антибиотикопрофилактике (не более 24 ч) и какие – в назначении курсов антимикробной терапии в послеоперационный период.

В клинических исследованиях (к л а с с I) с участием больных с травматической перфорацией кишечника, операция у которых проведена без необоснованной задержки, получены достоверные доказательства того, что назначение антибиотиков в течение не более 24 ч является адекватным у большинства пациентов с контаминацией брюшной полости [4–6]. Данный подход также должен использоваться у экстренно оперированных пациентов с ятрогенной перфорацией кишечника, например при эндоскопических повреждениях толстой кишки или случайном вскрытии просвета тонкой кишки во время хирургического вмешательства.

Более того, имеются ограниченные данные об отсутствии необходимости назначения курса антибактериальной терапии у неотложно оперированных пациентов с перфорацией желудка и двенадцатиперстной кишки [7]. В то же время общепризнанно, что при перфорации тонкой или толстой кишки, оперированной через 12 ч и позже, а также при перфорации желудка или двенадцатиперстной кишки, оперированной через 24 ч и более, развивается ИАИ. В связи с этим таким больным показана антимикробная терапия.

Пациенты с очагом воспаления или инфекции в брюшной полости, который может быть радикально удален во время хирургического вмешательства, составляют другую группу, для которой достаточно проведения антибиотикопрофилактики. В клинических исследованиях (к л а с с II)

показано, что при отсутствии перфорации или признаков инфицирования перитонеальной жидкости при остром, в том числе гангренозном, аппендиците, остром, в том числе гангренозном, холецистите, а также при некрозе кишки, развившемся вследствие окклюзии брыжеечных сосудов или странгуляционной кишечной непроходимости, адекватным является назначение антимикробных препаратов на срок не более 24 ч [7, 8].

Однако это не касается пациентов, у которых инфекция распространилась за пределы первичной анатомической области, а также больных с обнаруженной во время операции гнойной или инфицированной перитонеальной жидкостью. В связи с подтверждением у таких пациентов перитонита им показана антибактериальная терапия.

В таблице перечислены хирургические состояния, при которых не рекомендуется про-

положениями. Так, например, при неперфоративных формах острого аппендицита и острого холецистита наша тактика заключается в проведении короткого курса антибактериальной терапии в течение 24 ч с применением того же антибиотика, который использовался для перитонеальной антибиотикопрофилактики [9].

### **Практические рекомендации**

1. Пациенты с микробной контаминацией брюшной полости вследствие травматических или ятрогенных повреждений кишечника, оперированные в первые 12 ч (*категория 1*), а также больные с перфорацией желудка или двенадцатиперстной кишки, оперированные в первые 24 ч (*категория 3*), не рассматриваются как имеющие ИАИ. В этих ситуациях показано введение антибиотиков с профилактической целью длительностью не более 24 ч.

2. Пациентам с очагом воспа-

целью длительностью не более 24 ч (*категория 2*).

3. Более распространенные по сравнению с указанными выше патологические состояния необходимо рассматривать как ИАИ, в связи с чем такие пациенты должны получать антибактериальную терапию в течение более 24 ч (*категория 3*).

### **Длительность антибактериальной терапии**

В данной главе представлены основные подходы к выбору оптимальной длительности антибактериальной терапии ИАИ. В практике военных хирургов и реаниматологов нет четких рекомендаций по продолжительности режимов антибиотикотерапии. Это касается главным образом осложненных форм ИАИ. При анализе публикаций отечественных авторов также не выявлено единого мнения по этому аспекту терапии ИАИ.

Эксперты SIS считают данный вопрос одним из наиболее противоречивых, что, в частности, связано с отсутствием крупных исследований к л а с с а I, в которых бы целенаправленно изучался этот аспект.

Таким образом, представленные рекомендации, касающиеся оптимальной длительности антибактериальной терапии ИАИ, основаны на ограниченных данных и мнениях экспертов в этой области.

Многие исследователи признают, что для большинства пациентов с ИАИ короткие курсы антибактериальной терапии более предпочтительны, чем длительные курсы. Короткие курсы лечения антибиотиками позволяют сократить использование дорогих и потенциально токсичных препаратов, предотвратить распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов в стационаре.

### **Состояния, не являющиеся показанием к назначению антибактериальной терапии**

Травматические и ятрогенные перфорации тонкой кишки, оперированные в первые 12 ч

Перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки, оперированные в первые 24 ч

Острый, в том числе гангренозный, аппендицит без перфорации

Острый, в том числе гангренозный, холецистит без перфорации

Трансмуральный некроз кишки вследствие окклюзии сосудов брыжейки (тромбоз, тромбоэмболия) без перфорации и при отсутствии перитонита или абсцесса

водить антибактериальную терапию, то есть назначать антимикробные препараты в течение более 24 ч [1].

Накопленный в лечебно-профилактических учреждениях Вооруженных Сил РФ практический опыт, а также анализ работ отечественных авторов позволяют согласиться с изложенными

лечения, который можно радикально удалить хирургическим путем, например, с острым, в том числе гангренозным, аппендицитом или холециститом без перфорации, а также с некрозом кишки или кишечной непроходимостью без перфорации и перитонита показано назначение антибиотиков с профилактической

В рекомендациях 1992 г. для большинства пациентов с ИАИ адекватной считалась антимикробная терапия продолжительностью 5–7 дней [2]. Более того, некоторые эксперты предлагали более короткие курсы лечения антибиотиками [10].

В настоящее время наибольшее распространение получили два подхода к определению оптимальной длительности антимикробной терапии.

**Первый** подход основан на использовании протоколов, в которых длительность антибиотикотерапии определяется данными, полученными при первичном хирургическом вмешательстве. Больные с локальными ограниченными ИАИ получают антимикробную терапию в течение 2 дней, в то время как пациентам с распространенным перитонитом антибиотики назначают на срок до 5 дней.

Целесообразность данного подхода подтверждена результатами двух клинических исследований (к л а с с II), в которых при сравнении с результатами ранних исследований более длительных курсов лечения антибиотиками не выявлено увеличения частоты неудовлетворительных исходов при ограничении максимальной продолжительности антибиотикотерапии до 5 дней [7, 8].

**Второй** подход предполагает определение оптимальной продолжительности антибактериальной терапии на основании анализа симптомов и признаков инфекции у пациента. Целесообразность использования этого подхода подтверждена данными наблюдательных исследований, продемонстрировавших низкую частоту неудовлетворительных исходов у больных, у которых в момент прекращения антимикробной терапии были нормальными температура тела и общее

количество лейкоцитов в крови [11, 12].

Более того, одно исследование к л а с с I и два исследования к л а с с II показали, что отмена антибиотиков по мере разрешения клинических симптомов инфекции оказалась таким же эффективным подходом, как и курсы терапии с фиксированной продолжительностью, и даже приводила к сокращению длительности лечения антибиотиками [13, 14].

Распространенным является пролонгированное использование антимикробных препаратов при сохраняющейся лихорадке или лейкоцитозе. Результаты наблюдательных исследований показали, что такие больные составляют группу высокого риска по неэффективности терапии. Однако эти же исследования продемонстрировали, что сохранение клинических признаков инфекции, как правило, указывает на наличие очага инфекции, для ликвидации которого наиболее целесообразно дополнительное хирургическое вмешательство, а не увеличение длительности антимикробной терапии [11, 12].

Более того, отсутствуют проспективные клинические исследования, которые бы подтвердили, что пролонгированные курсы лечения антибиотиками улучшают исход у большинства пациентов с персистирующими после первичного вмешательства по поводу ИАИ симптомами инфекции.

Итак, большинство экспертов считает, что при сохраняющихся клинических признаках инфекции предпочтительно проведение дополнительного обследования с целью выявления очага инфекции в брюшной полости или другой анатомической области и при необходимости выполнение адекватного хирургического вмешательства, а не увеличение про-

должительности антимикробной терапии.

В то же время необходимо отметить, что имеются ограниченные данные, полученные в исследованиях к л а с с III, показывающие, что длительные курсы антимикробной терапии могут считаться обоснованными у определенной категории пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля над очагом инфекции. В одном ретроспективном клиническом исследовании показано, что у пациентов, которым проводились открытые операции по поводу персистирующего бактериального перитонита, короткие курсы лечения антибиотиками сопровождались более высокой частотой рецидивов инфекции [15].

Назначение длительных курсов антимикробной терапии может быть оправданно у пациентов с распространенными ИАИ, сопровождающимися некрозом тканей забрюшинного пространства, у которых невозможен адекватный контроль над первичным очагом инфекции, а также у больных с третичным перитонитом, неоднократно не отвечающих на проводимые курсы лечения.

### **Практические рекомендации**

1. Длительность антимикробной терапии у большинства пациентов с подтвержденной ИАИ должна составлять не более 5 (*категория 2*) или 7 дней (*категория 3*). Оптимальная продолжительность антимикробной терапии ИАИ может основываться на интраоперационных данных, полученных во время первичного хирургического вмешательства (*категория 3*). Антимикробная терапия может быть прекращена при исчезновении клинических признаков инфекции, таких, как лихорадка и лейкоцитоз (*категория 2*).

2. Сохраняющиеся клинические признаки инфекции по истечении рекомендуемого срока антимикробной терапии требуют проведения соответствующего дополнительного обследования по выявлению очага инфекции, а не пролонгирования курса антибиотикотерапии (*категория 3*).

3. При невозможности адекватного контроля над очагом инфекции может считаться обоснованным использование длительных курсов антимикробной терапии (*категория 3*).

### **Рекомендуемые режимы антибактериальной терапии**

Одна из особенностей ИАИ – их полимикробная этиология, связанная с ассоциациями аэробов и анаэробов, что также определяет сложность клинической оценки микробиологических данных. По этим причинам основополагающий принцип антибактериальной терапии ИАИ заключается в необходимости применения препаратов, активных в отношении аэробов семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробов, среди которых наиболее часто встречается *Bacteroides fragilis*.

Рекомендуемые для монотерапии ИАИ препараты включают: ингибиторозащищенные β-лактамы (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем), цефалоспорины II поколения с антианаэробной активностью (цефокситин, цефотетан)<sup>1</sup> [1].

Следует отметить, что в России существует также возможность применения ингибиторозащищенного цефалоспоринона – цефоперазона/сульбактама. Перспективу представляет монотера-

пия моксифлоксацином – новым фторхинолоном, активным не только в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробов, но и анаэробов.

В качестве комбинированных режимов терапии рекомендуются цефуроксим или цефалоспорины III–IV поколений + антианаэробный препарат (метронидазол или клиндамицин), цiproфлоксацин<sup>2</sup> + метронидазол, аминогликозид + антианаэробный препарат<sup>3</sup> [1]. Предполагается, что список антимикробных препаратов для терапии ИАИ будет расширяться по мере получения и публикации данных проспективных клинических исследований эффективности новых антибиотиков.

Эксперты SIS отмечают, что литературные данные, касающиеся выбора адекватного режима терапии ИАИ, не позволяют четко сформулировать рекомендации. Проведенные исследования, как правило, планировались в целях демонстрации эквивалентной клинической эффективности сравниваемых препаратов, а не преимуществ использования одного из них. Более того, у большинства пациентов, включенных в исследования, имелись внебольничные ИАИ, такие, как перфоративный аппендицит, а течение заболевания не было тяжелым.

Так как большинство режимов антибактериальной терапии обладает приблизительно одинаковой эффективностью у пациентов с нетяжелыми внебольничными инфекциями, то в этой категории предпочтение следует отдавать менее токсичным и ме-

нее дорогим препаратам, имеющим узкий спектр активности. К ним относятся, например, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат.

Рекомендации по использованию ступенчатой терапии (переходу с внутривенного пути введения на пероральные формы того же антибиотика) подтверждаются результатами исследований классов I и III. Так, в одном проспективном клиническом исследовании показано, что ступенчатая терапия ИАИ комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол обладает сходной клинической эффективностью с традиционным режимом терапии имипенемом [16]. В нескольких других исследованиях сравнивалась эффективность ступенчатой терапии фторхинолонами, метронидазолом и амоксициллином/клавуланатом [17–19], при этом переходили с внутривенного на пероральный путь введения этих препаратов при появлении возможности приема пищи через рот.

В последние годы в терапии пациентов с ИАИ все реже применяются аминогликозиды, что отчасти связано с токсичностью этих препаратов. Однако неэффективность терапии аминогликозидами в равной степени связана с их неправильным дозированием и достижением субтерапевтических концентраций в сыворотке крови. Эти обстоятельства приводят к неудовлетворительным результатам лечения [20].

В связи с изложенным необходимо проводить мониторинг концентрации аминогликозидов в сыворотке крови при их назначении в разделенной суточной дозе. Избежать проблемы использования недостаточных доз позволяет назначение аминогликозидов один раз в сутки.

По результатам одного боль-

<sup>1</sup> В России не применяются.

<sup>2</sup> Кроме цiproфлоксацина можно использовать и другие фторхинолоны, такие, как левофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин.

<sup>3</sup> Многие авторы считают такой режим терапии устаревшим.

шого метаанализа клинических исследований эффективности терапии пациентов с различными инфекциями, вызванными грамотрицательными бактериями, этот режим продемонстрировал сходную эффективность с режимами, в которых аминогликозиды назначали в разделенной на 2 введения суточной дозе, а его использование было связано с меньшей частотой нежелательных лекарственных реакций [21].

В двух проспективных клинических исследованиях была подтверждена клиническая эффективность однократного введения аминогликозидов при ИАИ [22, 23].

Широко распространенная в прежние годы в нашей стране традиционная терапия ИАИ комбинацией клиндамицин (линкомицин) + аминогликозид в настоящее время потеряла свою актуальность. Это связано не только с возрастанием резистентности *B. fragilis* к линкосамидам, но и с недостаточной активностью такой комбинации в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных аэробов.

По мнению большинства экспертов, необходимость назначения антимикробных препаратов, активных в отношении *Enterococcus spp.*, при лечении ИАИ остается спорной. В проспективных клинических исследованиях, в которых сравнивалась эффективность карбапенемов или ингибиторозащищенных  $\beta$ -лактамов с таковой режимов терапии, в спектр активности которых не входили энтерококки, не выявлено достоверного улучшения исхода заболевания при использовании первых из перечисленных режимов [16, 17, 19, 20, 24–44].

Таким образом, в большинстве случаев внебольничных ИАИ активность в отношении энтерококков не должна являться кри-

терием выбора оптимального режима антибактериальной терапии.

Остается спорным вопрос о необходимости микробиологического исследования интраоперационного материала для решения вопроса о выборе адекватной терапии ИАИ, особенно внебольничного происхождения. Пока отсутствуют проспективные клинические исследования, которые бы подтверждали, что коррекция эмпирической антибактериальной терапии на основании данных бактериологического исследования снижает частоту неудовлетворительных результатов лечения. У больных с сохраняющимися клиническими признаками инфекции часто меняют антибиототики. Однако у таких пациентов более целесообразно дополнительное обследование с целью выявления источника инфекции, чем коррекция стартовой антибактериальной терапии.

Микробиологическое исследование интраоперационного материала при нозокомиальных ИАИ считается желательным. Выделение возбудителей ИАИ и получение гемокультуры должно использоваться в первую очередь для выявления антибиотикорезистентных штаммов, поскольку они могут быть основной причиной неэффективности терапии. Следует подчеркнуть, что бактериологическое исследование дренажей не является достоверным и информативным методом микробиологической диагностики ИАИ.

### **Практические рекомендации**

1. Антибактериальная терапия ИАИ должна включать препараты, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов. Перечисленные режимы терапии обладают сходной клинической эффективностью (*категория 1*).

2. Для лечения пациентов с нетяжелым течением внебольничных ИАИ следует отдавать предпочтение ингибиторозащищенным  $\beta$ -лактамам, таким, как ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат (*категория 3*).

3. Целесообразно использовать ступенчатую терапию комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол (*категория 2*) или амоксициллином/клавуланатом (*категория 3*) у пациентов, сохраняющих возможность перорального приема пищи.

4. У пациентов, получающих аминогликозиды для лечения ИАИ, предпочтительным считается однократное введение всей суточной дозы (*категория 2*). При введении аминогликозидов более 1 раза в сутки необходимо проводить лекарственный мониторинг для контроля достижения терапевтической концентрации антибиотика в сыворотке крови (*категория 3*).

5. В большинстве случаев при внебольничных ИАИ не требуется включения в режимы антибактериальной терапии препаратов, обладающих активностью в отношении энтерококков (*категория 2*).

6. Необходимость рутинного культурального исследования интраоперационного материала у пациентов с внебольничными ИАИ остается спорной. Отсутствуют доказательства того, что коррекция стартовой антибактериальной терапии на основании результатов микробиологического исследования улучшает исход заболевания (*категория 3*).

В военных госпиталях Министерства обороны РФ по поводу ИАИ ежегодно лечатся около 4500 больных. Нами накоплен большой практический опыт в лечении данного вида инфекций. При этом всегда учитываем появляющиеся новые данные веду-



щих учреждений гражданского здравоохранения, а также мнения отечественных экспертов.

Успех лечения ИАИ во многом зависит от адекватного хирургического вмешательства и антибактериальной терапии в ранний послеоперационный период. Кроме того, в комплексном лечении важное значение имеют инфузионно-трансфузионная терапия, инотропная и сосудистая поддержка (при шоке), респираторная и нутритивная поддержка. Выбор антибиотиков должен основываться не только на спектре, но и на их фармакокинетических свойствах, тяжести течения основного и сопутствующих заболеваний пациента, переносимости препаратов и фармакоэкономических данных.

Основными путями оптимизации и снижения затрат на антибактериальную терапию принято считать проведение по возможности монотерапии, использование ступенчатой терапии (переход от внутривенного введения к пероральным формам) и выбор оптимального режима дозирования.

При выборе режима эмпирической терапии мы ориентируемся на несколько положений. Основными из них являются:

- условия возникновения инфекции (внебольничные или нозокомиальные);
- риск присутствия полирезистентных штаммов возбудителей, увеличивающийся на фоне предшествующей терапии антибиотиками широкого спектра;
- пребывание в *отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)* более 3 сут. При выборе режима стартовой антибактериальной терапии всегда учитываем также временной фактор, так как потеря времени в таких ситуациях всегда сопряжена с крайне высоким риском прогрессирования инфекции и с развитием тя-

желых, а нередко и фатальных осложнений [9].

Правильный выбор препарата возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время в большинстве случаев терапия начинается эмпирически. По мнению ряда отечественных авторов, создание общих рекомендаций по эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в отличие от рекомендаций для инфекций внебольничного происхождения представляется малоэффективным [3, 45, 46].

Подобные рекомендации должны разрабатываться в каждом стационаре с учетом локальных данных по антибиотикорезистентности (локальный микробиологический мониторинг). В этом вопросе мнения отечественных специалистов и авторов рекомендаций SIS совпадают.

В терапии внебольничных ИАИ мы придерживаемся следующих схем: амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, ципрофлоксацин + метронидазол, цефалоспорины II–III поколений + метронидазол.

Кроме того, в качестве средства монотерапии этого вида инфекций возлагаются надежды на недавно зарегистрированный в России эртапенем – новый представитель группы карбапенемов.

Для лечения неосложненных форм ИАИ, развившихся в стационаре у пациентов, не получавших терапию препаратами широкого спектра, используются следующие схемы комбинированной терапии: пиперациллин/тазобактам + аминогликозид, тикарциллин/клавуланат + аминогликозид, цефепим + метронидазол, фторхинолон + метронидазол, а в качестве монотерапии – такие препараты, как цефепе-

разон/сульбактам, меропенем и имипенем.

### **Антибактериальная терапия у пациентов группы высокого риска**

Известно, что риск неэффективности терапии и развития летального исхода при ИАИ зависит от влияния множества факторов, в том числе и от характеристик больного. Так, пациенты молодого возраста с ограниченным перфоративным аппендицитом имеют намного более низкий риск неблагоприятного исхода заболевания, чем пожилые с распространенным вторичным перитонитом, развившимся вследствие перфорации толстой кишки [47].

Однако четкие критерии выявления больных группы высокого риска не установлены, а мнения о выборе адекватной антибактериальной терапии этой категории пациентов по-прежнему остаются противоречивыми.

Результаты многофакторного анализа позволили установить некоторые факторы риска неэффективности терапии и развития летального исхода при ИАИ. Большинство из них характеризует объективный статус пациента и ответ его организма на инфекцию. В частности, такие факторы, как пожилой возраст, нарушение питания, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови, сопутствующие заболевания и особенно высокая оценка по шкале АРАСНЕ II значительно связаны с неудовлетворительными результатами терапии и развитием летального исхода при ИАИ [48–54].

В то же время в нескольких клинических исследованиях выявлены факторы риска, которые больше связаны с особенностями лечения, а не с характеристиками статуса больного. Так, например, невозможность установления адекватного контроля над очагом

инфекции при первичном хирургическом вмешательстве достоверно увеличивает риск неблагоприятного исхода заболевания [55].

Наибольшее влияние на выбор антибактериальной терапии оказывают факторы риска, связанные с причинными микроорганизмами, выделенными из брюшной полости пациентов с ИАИ. Многими исследованиями доказано, что риск неэффективности терапии и летального исхода значительно возрастает, если инфекции вызваны резистентными к антибиотикам микроорганизмами, особенно нозокомиальными штаммами [38, 39, 55, 56].

Создание четких рекомендаций по антибактериальной терапии ИАИ у пациентов группы высокого риска представляет значительные трудности. Формированию единого мнения в этом вопросе препятствует то, что большинство клинических исследований класса I по изучению эффективности различных режимов терапии включали пациентов группы низкого риска с внебольничными ИАИ, у которых летальность и частота неудовлетворительных результатов лечения были значительно ниже, чем в эпидемиологических исследованиях у больных с ИАИ.

Таким образом, большинство рекомендаций по антибактериальной терапии пациентов группы высокого риска неизбежно основаны только на мнении экспертов в данной области.

Как и в руководстве 1992 г. [2], у пациентов группы высокого риска рекомендуется использовать режимы антибактериальной терапии, включающие препараты, активные в отношении большинства грамположительных аэробов и факультативных анаэробов. К ним относятся ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (тикарцил-

лин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам), карбапенемы (имипенем, меропенем), цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) + метронидазол, ципрофлоксацин + метронидазол [1].

Комбинация аминогликозида с антианаэробным препаратом является альтернативным режимом, при использовании которого необходимо строго соблюдать принципы дозирования аминогликозидов и проводить терапевтический лекарственный мониторинг. Несмотря на частое обнаружение у пациентов группы высокого риска полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, таких, как *Pseudomonas* spp., в нескольких проспективных исследованиях было показано, что рутинное добавление аминогликозида в терапию, включающую антисинегнойные препараты, не обладает дополнительными преимуществами с точки зрения эффективности лечения [57–59].

Установлено, что у пациентов группы высокого риска неэффективность терапии, связанная с присутствием энтерококков, встречается значительно чаще, чем у пациентов без факторов риска [55, 60]. В отличие от пациентов с внебольничными ИАИ (группа низкого риска) для пациентов группы высокого риска, имеющих более высокую вероятность присутствия энтерококков в качестве возбудителей, эксперты SIS рекомендуют использовать препараты, обладающие активностью в отношении этого микроорганизма.

Тем не менее данную рекомендацию следует рассматривать как предварительную, поскольку отсутствуют проспективные клинические исследования роли *Enterococcus* spp. у пациентов с ИАИ группы высокого риска.

У пациентов группы высокого риска часто развивается грибковый перитонит [61, 62]. В одном проспективном рандомизированном исследовании показано, что профилактическое назначение флуконазола улучшает исход у пациентов с высоким риском развития перитонита, вызванного *Candida* spp. [63]. Однако вопрос об адекватности терапии флуконазолом подтвержденной ИАИ, обусловленной кандидами, остается спорным. Некоторые авторы для лечения этих пациентов рекомендуют использовать амфотерицин В как наиболее предпочтительный препарат [64]. В конечном итоге выбор антимикотической терапии будет определяться вероятностью проявления токсичности препарата в каждом конкретном случае.

Антибактериальная терапия пациентов с третичным перитонитом и персистирующей ИАИ, у которых не удается добиться адекватного контроля заболевания, представляет значительные трудности. Наиболее распространенными возбудителями инфекции у этих пациентов являются коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, полирезистентные грамотрицательные бактерии и грибы [65, 66].

Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть направлена на подавление наиболее вероятных нозокомиальных возбудителей. При ее выборе следует учитывать данные о предшествующей терапии антибиотиками у конкретного пациента и локальные данные (по стационару) о структуре нозокомиальных возбудителей и их резистентности к антимикробным препаратам.

После получения результатов бактериологического исследования необходима коррекция стартовой терапии. Однако в клинических исследованиях показано, что результаты выживаемости

таких больных остаются неудовлетворительными независимо от адекватности антибактериальной терапии [65–67].

### **Практические рекомендации**

1. Факторами риска летального исхода и неэффективности терапии при ИАИ являются: пожилой возраст пациентов, нарушения питания, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови, сопутствующие заболевания. Высокая оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II – достоверный фактор риска как неэффективности терапии, так и летального исхода (*категория 1*).

2. Факторы риска, связанные с особенностями течения заболевания и проводимым лечением, в том числе нозокомиальный характер инфекции, присутствие в качестве возбудителей резистентных микроорганизмов, невозможность адекватного контроля очага инфекции, ассоциируются с неудовлетворительными результатами терапии и неблагоприятными исходами (*категория 2*).

3. У пациентов группы высокого риска, особенно с нозокомиальными ИАИ, рекомендуется использовать режимы антибактериальной терапии, включающие препараты, активные в отношении большинства грамотрицательных аэробов и факультативных анаэробов (*категория 3*).

4. Рутинное добавление аминогликозида в терапию, включающую препараты, которые обладают широким спектром активности против грамотрицательных микроорганизмов (имипенем, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины III–IV поколений), не обладает дополнительными преимуществами с точки зрения эффективности лечения (*категория 2*).

5. У больных группы высокого риска неэффективности терапии, связанной с присутствием энтерококков (пожилые пациенты, высокая оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II, неаппендикулярный очаг инфекции, послеоперационная или нозокомиальная инфекция) может быть целесообразным включение в терапию препаратов, активных в отношении этого микроорганизма (*категория 3*).

6. У пациентов с послеоперационными ИАИ и высоким риском развития кандидоза целесообразно включать в эмпирическую терапию флуконазол (*категория 2*). Для пациентов с подтвержденным перитонитом, вызванным *Candida* spp., более предпочтительным может быть использование амфотерицина В. Однако выбор препарата должен определяться риском развития токсических реакций в каждом конкретном случае (*категория 3*).

У больных третицидным перитонитом возбудителями инфекции являются микроорганизмы, эрадикация которых часто представляет значительные трудности: коагулазонегативные стафилококки, энтерококки (включая ванкомицинорезистентные штаммы), полирезистентные грамотрицательные бактерии и грибы (*категория 2*). Эмпирическая антибактериальная терапия этих пациентов должна быть направлена на подавление наиболее вероятных нозокомиальных возбудителей. При ее выборе следует учитывать данные о предшествующей терапии антибиотиками у конкретного пациента и локальные данные (по стационару) о структуре нозокомиальных возбудителей и их резистентности к антимикробным препаратам и проводить ее коррекцию на основании результатов культурального исследования (*категория 3*).

Пациенты с осложненными формами нозокомиальных ИАИ составляют категорию больных с высоким риском неэффективности терапии и летального исхода. Принципиальный момент, отмеченный в рекомендациях, – наличие факторов риска, учитывать которые при планировании лечения крайне важно. К перечисленным здесь факторам риска и прогноза ИАИ мы также относим ИВЛ, присутствие мочевого катетера, катетеризация магистральных сосудов и полимикробные ассоциации.

В этиологии наиболее тяжелых госпитальных ИАИ ведущую роль играют энтеробактерии, *P. aeruginosa*, анаэробы и энтерококки. Препаратами выбора для лечения подобных инфекций на основании рассматриваемых рекомендаций, а также, с нашей точки зрения и по мнению ведущих отечественных специалистов, остаются карбапенемы.

Роль карбапенемов заключается в контроле наиболее вероятных возбудителей ИАИ – грамотрицательных, грамположительных (за исключением резистентных) бактерий и анаэробов. При этом карбапенемы являются препаратами не 2-й или 3-й линии, а антибиотиками стартовой (эмпирической) терапии [45]. Такая терапия при тяжелых инфекциях должна проводиться по деэскалационной схеме.

Практика показывает, что данный подход является более эффективным, чем последовательная смена различных антибиотиков. При этом общая продолжительность терапии составляет 5–7 дней.

Комбинированная антибактериальная терапия призвана расширить спектр антимикробного действия препаратов. Однако не все препараты нуждаются в расширении спектра активности. К примеру, комбинация карбапе-

немов с другими препаратами, как правило, не является целесообразной. Исключение составляют режимы эмпирической терапии тяжелых полимикробных инфекций, когда один из возбудителей является представителем резистентной грамположительной микрофлоры (MRSA, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp.).

Комбинация карбапенема (имипенем/циластатин или меропенем) с препаратом, активным в отношении резистентной грамположительной микрофлоры (ванкомицин, тейкоплагин, линезолид), является самым мощным и широким по спектру режимом антибактериальной терапии. Необходимо отметить, что ванкомицинорезистентные энтерококки не являются серьезной проблемой для здравоохранения России.

Причиной 20–30% всех случаев госпитальной инфекции в России является *P. aeruginosa* [68]. При риске возникновения ИАИ, вызванной *P. aeruginosa*, режим антибактериальной терапии должен включать один из таких препаратов, как имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефепим.

При сопутствующем риске анаэробной инфекции к цефалоспорином добавляется метронидазол. При этом особенностью чувствительности *P. aeruginosa* в ОРИТ лечебно-профилактических учреждений России является ее более высокая устойчивость к имипенему, чем к меропенему (11–64 и 5–54% соответственно) [69].

Что касается энтерококковых инфекций, то, как уже отмечено в рекомендациях SIS [55, 60], у пациентов с высоким риском неэффективности антибактериальной терапии вследствие наличия в спектре энтерококков встречается часто. При этом рекомендации

по терапии энтерококковых инфекций имеют только *категорию 3* доказательности.

В нашей стране после абдоминальных, урологических и операций на органах малого таза, как правило, считается целесообразным использование препаратов с антиэнтерококковым спектром, таких, как ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам. Это связано с тем, что, по данным отечественной литературы, энтерококковая бактериемия, возникающая в послеоперационный период, сопровождается чрезвычайно высокой летальностью (до 53%).

Таким образом, назначение подобных препаратов представляется разумным и обоснованным.

Относительно эмпирической антимикотической терапии мы поддерживаем сложившееся мнение о том, что она показана в случаях высокого риска развития микоза и летального исхода. Абсолютное показание к терапии системными антимикотиками – развитие в послеоперационный период кандидемии, подтвержденной результатами культурального исследования крови [70].

Необходимо отметить, что в некоторых клиниках нашей страны для профилактики нозокомиального и эндогенного инфицирования условно-патогенной микрофлорой у наиболее тяжелой категории больных в последние два десятилетия применяется *селективная деконтаминация кишечника* (СДК). Показаниями к ее проведению является планируемое обширное и продолжительное хирургическое вмешательство или серия операций, сопряженных с длительной интенсивной терапией, продленной ИВЛ с длительной катетеризацией магистральных сосудов и мочевыводящих путей.

Препаратами, используемыми для СДК, являются аминокгликозиды (тобрамицин, гентамицин), полимиксин Е или М и амфотерицин В. Поскольку нет убедительных данных о влиянии СДК на снижение летальности и стоимости терапии, широкое использование селективной деконтаминации не может быть рекомендовано.

Итак, используемые нами режимы антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных ИАИ у пациентов с предшествующей антибиотикотерапией представлены меропенемом, имипенемом, а также такими комбинациями препаратов, как цефепим + метронидазол +/- аминокгликозид, цефтазидим + метронидазол +/- аминокгликозид, цефоперазон/сульбактам +/- аминокгликозид.

### **Перспективы дальнейших исследований**

Для лечения пациентов с внебольничными ИАИ предложено множество адекватных режимов антимикробной терапии, обладающих приблизительно одинаковой эффективностью. Учитывая их высокую эффективность, представляется маловероятным открытие в ближайшем будущем новых, значительно более эффективных антибиотиков.

Более важным с точки зрения улучшения качества лечения пациентов с внебольничными ИАИ является поиск режимов, которые были бы наиболее удобными, менее дорогими и максимально безопасными. В связи с этим необходимы исследования по определению оптимальной продолжительности антимикробной терапии у пациентов с внебольничными ИАИ группы низкого риска.

Кроме того, перспективно изучение роли пероральных антимикробных препаратов, кото-

рые могли бы успешно использоваться у данной категории больных при лечении в амбулаторных условиях.

Что касается пациентов с ИАИ группы высокого риска, то основным направлением будущих исследований должно быть дальнейшее повышение эффективности антибактериальной терапии этой категории больных. Терапия ИАИ, особенно у пациентов с инфекциями, вызванными нозокомиальными штаммами, по-прежнему характеризуется неудовлетворительными результатами и высокой летальностью. Дальнейшая разработка критериев, позволяющих легко

выявлять пациентов с факторами риска, позволит значительно облегчить дальнейшие исследования в этой области.

Не менее важны и клинические исследования эффективности антимикробной терапии с включением пациентов группы высокого риска. В связи с этим клинические исследования необходимо планировать таким образом, чтобы в них включалось и стратифицировалось адекватное количество пациентов группы высокого риска и предполагалась возможность раздельного анализа полученных результатов.

Другое направление исследований (учитывая возможность

быстрого возникновения колонизации госпитализированных пациентов резистентными штаммами микроорганизмов) – разработка новых антибиотиков для лечения данной категории больных.

Совершенствование режимов антибактериальной терапии пациентов группы высокого риска является для них не только жизненной необходимостью, но и позволяет более эффективно контролировать распространение полирезистентных микроорганизмов в стационаре, появлению которых в значительной мере способствует нерациональное использование антимикробных препаратов.

## Литература

- Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect* 2002;3:175-233.
- Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger E.P., et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intraabdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg* 1992;127:83-9.
- Ерехин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. Руководство. СПб: Питер; 2003. с. 864.
- Fabian T.C., Croce M.A., Payne L.W., et al. Duration of antibiotic therapy for penetrating abdominal trauma: a prospective trial. *Surgery* 1992;112:788-95.
- Bozorgzadeh A., Pizzi W.F., Barie P.S., et al. The duration of antibiotic administration in penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1999;177:125-31.
- Kirton O.C., O'Neill P.A., Kestner M., et al. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000;49:822-32.
- Schein M., Assalia A., Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994;81:989-91.
- Andaker L., Hojer H., Kihlstrom E., et al. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole–fosfomicin vs. metronidazole–gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987;153:185-92.
- Ефименко Н.А. и др. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций. Методические рекомендации ГВМУ МО РФ. Москва; 2002.
- Wittmann D.H., Schein M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. *Am J Surg* 1996;172:26S–32S.
- Lennard E.S., Minshew B.H., Dellinger E.P., et al. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1980;115:918-21.
- Lennard E.S., Dellinger E.P., Wertz M.J., et al. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982;195:19-24.
- Smith J.A., Bell G.A., Murphy J., et al. Evaluation of the use of a protocol in the antimicrobial treatment of intra-abdominal sepsis. *J Hosp Infect* 1985;6:60-4.
- Taylor E., Dev V., Shah D., et al. Complicated appendicitis: is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. *Am Surg* 2000;66:887-90.
- Visser M.R., Bosscha K., Olsman J., et al. Predictors of recurrence of fulminant bacterial peritonitis after discontinuation of antibiotics in open management of the abdomen. *Eur J Surg* 1998;164:825-9.
- Solomkin J.S., Reinhart H.H., Dellinger E.P., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
- Yoshioka K., Youngs D.J., Keighley M.R. A randomized prospective controlled study of ciprofloxacin with metronidazole versus amoxicillin/clavulanic acid with metronidazole in the treatment of intra-abdominal infection. *Infection* 1991;19:25-9.



18. Donahue P.E., Smith D.L., Yellin A.E., et al. Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilastatin. *Am J Surg* 1998; 176(Suppl 6A):53S-61S.
19. Cohn S.M., Lipsett P.A., Buchman T.G., et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000;232:254-6.
20. Solomkin J.S., Dellinger E.P., Christou N.V., et al. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990;212:581-91.
21. Hatala R., Dinh T., Cook D.J. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-25.
22. Hollender L.F., Bahnini J., De Manzini N., et al. A multicentric study of netilmicin once daily versus thrice daily in patients with appendicitis and other intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:773-83.
23. de Vries P.J., Verkooyen R.P., Leguit P., et al. Prospective randomized study of once-daily versus thrice daily netilmicin regimens in patients with intraabdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:161-8.
24. Yellin A.E., Heseltine P.N.R., Berne T.V., et al. The role of *Pseudomonas* species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:303-7.
25. Study Group of Intraabdominal Infections. A randomized controlled trial of ampicillin plus sulbactam vs. gentamicin plus clindamycin in the treatment of intraabdominal infections. A preliminary report. *Rev Infect Dis* 1986;8:S583-8.
26. Poenaru D., De Santis M., Christou N.V. Imipenem versus tobramycin-antianaerobe antibiotic therapy in intra-abdominal infections. *Can J Surg* 1990;33:415-22.
27. Paakkonen M., Alhava E.M., Huttunen R., et al. Piperacillin compared with cefuroxime plus metronidazole in diffuse peritonitis. *Eur J Surg* 1991;157:535-7.
28. Sirinek K.R., Levine B.A. A randomized trial of ticarcillin and clavulanate versus gentamicin and clindamycin in patients with complicated appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172(Suppl):30-5.
29. Eckhauser F.E., Knol J.A., Raper S.E., et al. Efficacy of two comparative antibiotic regimens in the treatment of serious intra-abdominal infections: results of a multicenter study. *Clin Ther* 1992;14:97-109.
30. De Groot H.G., Hustinx P.A., Lampe A.S., et al. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:491-500.
31. Polk H.C. Jr., Fink M.P., Laverdiere M., et al. Prospective randomized study of piperacillin/tazobactam therapy of surgically treated intra-abdominal infection. *Am Surg* 1993;59:598-605.
32. Walker A.P., Nichols R.L., Wilson R.F., et al. Efficacy of a beta-lactamase inhibitor combination for serious intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1993;217:115-21.
33. Condon R.E., Walker A.P., Sirinek K.R., et al. Meropenem versus tobramycin plus clindamycin for treatment of intraabdominal infections: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 1995;21:544-50.
34. Huizinga W.K.J., Warren B.L., Baker L.W., et al. Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):179-89.
35. Shyr Y.M., Lui W.Y., Su C.H., et al. Piperacillin/tazobactam in comparison with clindamycin plus gentamicin in the treatment of intra-abdominal infections. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih-Chinese Med J* 1995;56:102-8.
36. Angeras M.H., Darle N., Hamnstrom K., et al. A comparison of imipenem/cilastatin with the combination of cefuroxime and metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Scand J Infect Dis* 1996;28:513-8.
37. Berne T.V., Yellin A.E., Appleman M.D., et al. Meropenem versus tobramycin with clindamycin in the antibiotic management of patients with advanced appendicitis. *J Am Coll Surg* 1996;182:403-7.
38. Christou N.V., Turgeon P., Wasef R., et al. Management of intra-abdominal infections. The case for intraoperative cultures and comprehensive broad-spectrum antibiotic coverage. *Arch Surg* 1996; 131:1193-201.
39. Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P., et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Arch Surg* 1997; 132:1294-302.
40. Kempf P., Bauernfeind A., Muller A., et al. Meropenem monotherapy versus cefotaxime plus metronidazole combination treatment for serious intra-abdominal infections. *Infection* 1996;24:473-9.
41. Wilson S.E. Results of randomized, multicenter trial of meropenem versus clindamycin/tobramycin for the treatment of intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):S197-S206.
42. Ohlin B., Cederberg A., Forssell H., et al. Piperacillin/tazobactam compared with cefuroxime/metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 1999;165:875-84.
43. Rohrborn A., Wacha H., Schoffel U., et al. Coverage of enterococci in community-acquired secondary peritonitis: results of a randomized trial. *Surg Infect* 2000;1:95-107.
44. Solomkin J.S., Yellin E., Rotstein O.D., et al. Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial of ertapenem vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* (in press).

45. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. М.; 2002. с. 144.
46. Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций. *Consilium Medicum* 2001;4:304-9.
47. Mosdell D.M., Morris D.M., Volturna A., et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-9.
48. Dellinger E.P., Wertz M.J., Meakins J.L., et al. Surgical infection stratification system for intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1985;120:21-9.
49. Christou N.V., Barie P.S., Dellinger E.P., et al. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg* 1993;128:193-9.
50. Bohnen J.M., Mustard R.A., Schouten B.D. Steroids, APACHE II score, and the outcome of abdominal infection. *Arch Surg* 1994;129:33-7.
51. Schoeffel U., Jacobs E., Ruf G., et al. Intraperitoneal microorganisms and the severity of peritonitis. *Eur J Surg* 1995;161:501-8.
52. Pacelli F., Doglietto G.B., Alfieri S., et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996; 131:641-5.
53. Ohmann C., Hau T. Prognostic indices in peritonitis. *Hepato-gastroenterology* 1997;44:937-46.
54. Wacha H., Hau T., Dittmer R., et al. Risk factors associated with intra-abdominal infections: a prospective multicenter study. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384: 24-32.
55. Hopkins J.A., Lee J.C.H., Wilson S.E. Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection. *Am Surg* 1993;59:791-6.
56. Montravers P., Gauzit R., Muller C., et al. Emergence of antibiotic resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
57. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1309-13.
58. Hoogkamp-Korstanje J.A. Ciprofloxacin vs. cefotaxime regimens for the treatment of intra-abdominal infections. *Infection* 1995;23:278-82.
59. Dupont H., Carbon C., Carlet J., The Severe Generalized Peritonitis Study Group. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
60. Burnett R.J., Haverstock D.C., Dellinger E.P., et al. Definition of the role of enterococcus in intra-abdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118:716-23.
61. Solomkin J.S., Flohr A.B., Quie P.G., et al. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524-30.
62. Calandra T., Bille J., Schneider R., et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989; 2(8677):1437-40.
63. Eggiman P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
64. Abele-Horne M., Kopp A., Sternberg U., et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996;24:426-32.
65. Rotstein O.D., Pruett T.L., Simmons R.L. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986;29:247-50.
66. Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998;22:158-63.
67. Solomkin J.S. Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):N97-N99.
68. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Ряжкова Е.Л. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4:379-90.
69. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецок О.У., Андреева А.С., Щербников А.Г., исследовательская группа РОСНЕТ. Сравнительная активность антисингнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003;5:35-46.
70. Гарау Х. Основы рационального выбора антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях (Лекция). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4:278-87.

УДК 616/216-002-085.281

## Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита (Пособие для врачей)\*

Ю.К. Янов<sup>1</sup>, С.В. Рязанцев<sup>1</sup>, Л.С. Стречунский<sup>2</sup>, О.У. Стецюк<sup>2</sup>,  
Е.И. Каманин<sup>3</sup>, А.А. Тарасов<sup>3</sup>, И.В. Отвагин<sup>3</sup>, А.И. Крюков<sup>4</sup>, М.Р. Богомильский<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

<sup>3</sup> Кафедра оториноларингологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

<sup>4</sup> Московский научно-практический центр оториноларингологии, Москва

<sup>5</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

В пособии изложены данные по эпидемиологии возбудителей синуситов в России и их чувствительности к антибиотикам. Представлена тактика выбора антимикробных препара-

тов при различных формах синусита. Рассмотрены вопросы этиологии и лечения нозокомиального синусита. Приведен анализ типичных ошибок при антибиотикотерапии.

Пособие предназначено для оториноларингологов, терапевтов и педиатров.

**Ключевые слова:** синусит, *Streptococcus pneumoniae*, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность.

### Practice Guidelines on Antimicrobial Therapy of Sinusitis (Guidelines for clinicians)

Yu.K. Yanov, S.V. Ryazantsev, L.S. Stratchounski, O.U. Stetsiouk, E.I. Kamanin,  
A.A. Tarasov, I.V. Otvagin, A.I. Kryukov, M.R. Bogomilski

This paper presents data on epidemiology and etiology of sinusitis in Russia as well as antimicrobial susceptibility patterns of most likely pathogens, causing different forms of the disease. Choice of antimicrobials

for treatment of different types of sinusitis is reviewed. Etiology and antimicrobial treatment of nosocomial sinusitis are also described. Special emphasis is made on common errors of antimicrobial therapy.

For otorhinolaryngologists, physicians, pediatricians.

**Key words:** sinusitis, *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobials, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:  
Александр Анатольевич Тарасов  
Эл. почта: tarasov@antibiotic.ru

\* Пособие разработано в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, Научно-методическом центре МЗ РФ по мониторингу антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии. Утверждено председателем секции по болезням уха, горла и носа Ученого совета МЗ РФ профессором Ю.К. Яновым 21 мая 2002 г., протокол № 1.

## Введение

Синусит относится к числу распространенных заболеваний. Острый бактериальный синусит является наиболее частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций (0,5–2%) и с одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах [1].

В США обращаемость за медицинской помощью по поводу острого бактериального синусита достигает 2 млн случаев в год, а если учесть, что к врачу обращается только 10–15% пациентов с острым синуситом, то около 20 млн человек ежегодно переносят это заболевание [2, 3].

Хронический синусит занимает первое место среди всех хронических заболеваний (146 случаев на 1000 населения) [4]. В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой синусита [5].

## Классификация

Выделяют следующие клинические формы синусита.

### I. По длительности заболевания [4]

1. Острый синусит (< 3 мес).
2. Рецидивирующий острый синусит (2–4 случая острого синусита в течение года).
3. Хронический синусит (> 3 мес).

4. Обострение хронического синусита (усиление существующих и/или появление новых симптомов).

### II. По тяжести клинического течения

1. *Легкое*. Заложность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку. Температура тела < 37,5°C. Могут быть умеренная головная боль, слабость, гипос-

мия. На рентгенограмме околоносовых синусов (проекция Water) – утолщение слизистой оболочки < 6 мм.

2. *Среднетяжелое*. Заложность носа, гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку. Температура тела > 37,5°C. Боль и болезненность при пальпации в проекции синуса, головная боль, гипосмия. Возможна иррадиация боли в зубы, уши. Общее недомогание. На рентгенограмме околоносовых синусов – утолщение слизистой оболочки > 6 мм, полное затемнение или уровень жидкости в одном или двух синусах.

3. *Тяжелое*. Заложность носа, часто обильные гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку (иногда могут отсутствовать). Температура тела > 38°C. Значительная болезненность при пальпации в проекции синуса, го-

ти наиболее выраженных симптомов. Например, при подозрении на орбитальные или внутричерепные осложнения течение всегда расценивают как тяжелое независимо от выраженности других симптомов.

## Этиология

### Основные возбудители

1. При остром синусите – *Streptococcus pneumoniae* (47,5%) и *Haemophilus influenzae* (17,3%), гораздо реже встречаются *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и анаэробы (рис. 1) [6].

2. При рецидивирующем остром синусите спектр и соотношение возбудителей принципиально не отличаются от острого синусита. Основная этиологическая роль принадлежит *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

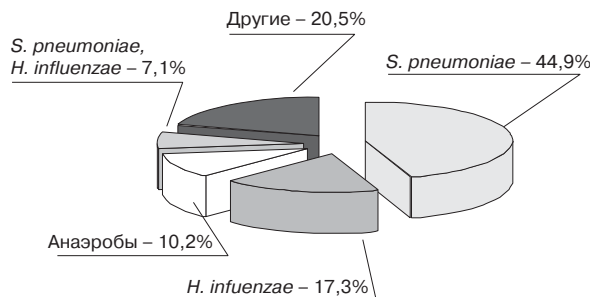


Рис. 1. Этиологическая структура острого синусита [6]

ловная боль, аносмия. Выраженная общая слабость. На рентгенограмме околоносовых синусов – полное затемнение или уровень жидкости более чем в двух синусах. Общий анализ крови – лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ. Наличие орбитальных, внутричерепных осложнений или подозрение на них.

Необходимо отметить, что в каждом конкретном случае степень тяжести клинического течения оценивается по совокупнос-

3. При хроническом синусите наряду с аэробами большое значение имеют анаэробы, которые выделяются в 48% случаев (*Prevotella* spp. – 31%, анаэробные стрептококки – 22%, *Fusobacterium* spp. – 15% и др.). Аэробные возбудители встречаются в 52% случаев (стрептококки – 21%, *H. influenzae* – 16%, *Pseudomonas aeruginosa* – 15%, *S. aureus* и *M. catarrhalis* – по 10% соответственно) [7]. Следует учитывать, что при обострении

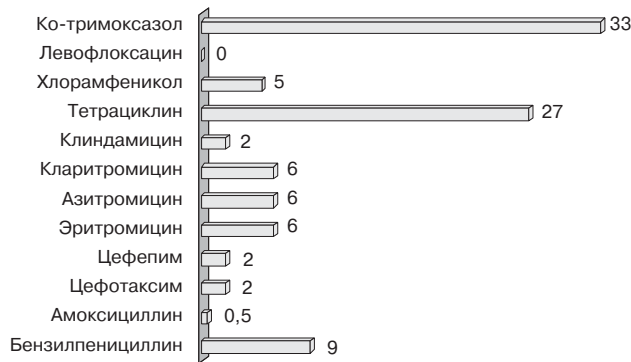


Рис. 2. Резистентность *S. pneumoniae* ( $n = 210$ ), % [8]

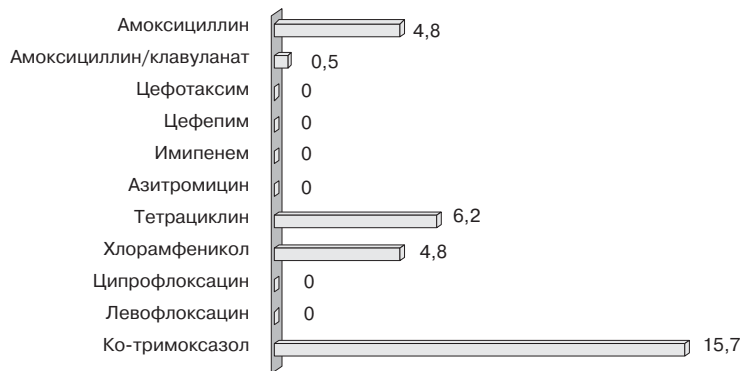


Рис. 3. Резистентность *H. influenzae* ( $n = 187$ ), % [8]

хронического синусита анаэробы также имеют существенное значение [7].

Особая форма хронического синусита – синусит грибковой этиологии, вызываемый *Aspergillus* spp., *Phycomyces* spp. (*Mucor*, *Rhizopus*), *Alternaria* spp., очень редко – *Candida* spp. [5].

#### Чувствительность возбудителей к антибиотикам

Чувствительность основных возбудителей острых синуситов к антибиотикам значительно варьирует в различных странах мира. В целом наблюдается тенденция к нарастанию резистентности пневмококков к пенициллину, макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу, а *H. influenzae* – к аминопеницил-

линам, ко-тримоксазолу и тетрациклинам.

По имеющимся данным, в центральной части России у *S. pneumoniae* и *H. influenzae* сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином: 91% штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к пенициллину, почти 100% штаммов – к амоксициллину, ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуросиму, 99,5% штаммов *H. influenzae* чувствительны к амоксициллину/клавуланату, 95,2% – к аминопенициллинам, 100% – к цефотаксиму и другим цефалоспорином III–IV поколений.

В России основной проблемой является высокая резистентность пневмококков и гемофиль-

ной палочки к ко-тримоксазолу и тетрациклинам. Умеренный и высокий уровни резистентности к ко-тримоксазолу отмечены у 33% штаммов *S. pneumoniae* и 15,7% штаммов *H. influenzae*, к тетрациклину – у 27% штаммов *S. pneumoniae* и 6,2% штаммов *H. influenzae* (рис. 2, 3) [8].

### Антибактериальная терапия

#### Цели терапии

Главная цель при остром и обострении хронического синусита – эрадикация возбудителя и восстановление стерильности синуса. Поэтому основное место в терапии занимают антибиотики. Кроме того, по показаниям применяются пункция синусов и другие специальные методы лечения.

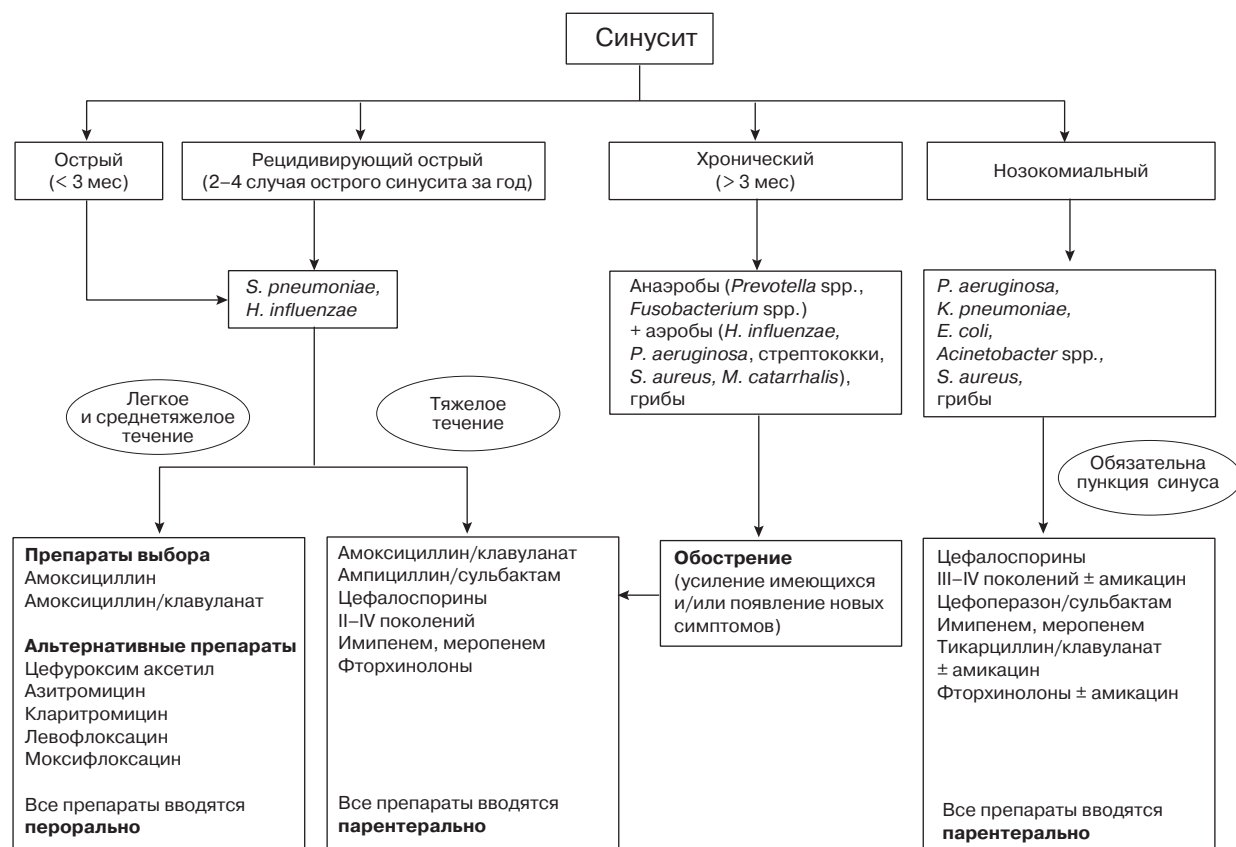
При рецидивирующем и хроническом синусите для успешного лечения необходимы тщательная оценка влияния многих дополнительных факторов (анатомия полости носа, сопутствующая патология и т. д.), проведение комплексной терапии и оперативного вмешательства. Антибиотики здесь являются частью комплексной терапии. Желательно, чтобы выбор препарата в таких случаях основывался на результатах исследования чувствительности микрофлоры, выделенной из синусов.

#### Выбор антибиотиков

Выбор препарата при острых процессах в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основании локальных данных о наиболее распространенных возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам, а также с учетом тяжести клинического течения болезни (рис. 4).

Необходимо учитывать также профиль безопасности антибиотика, удобство его приема и стоимость.





**Рис. 4.** Алгоритм антибактериальной терапии синусита

**При хронических процессах** перед назначением антибиотика особенно важно проводить микробиологическое исследование содержимого синусов. Назначаемые препараты обязательно должны быть активны в отношении неспорообразующих анаэробов. К таким антибиотикам относятся, например, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам.

**Легкая форма.** В первые дни болезни, когда наиболее вероятна вирусная этиология, назначения антибиотиков не требуется. Если, несмотря на симптоматическое лечение, клиника синусита сохраняется без улучшения более 10 дней или прогрессирует, что косвенно говорит о присоединении бактериальной инфекции, то целесообразно назначение антибак-

териальной терапии. В этом случае выбор препарата осуществляется как при среднетяжелой форме (см. ниже).

**Среднетяжелая форма.** Препаратами выбора при среднетяжелом течении синусита являются:

- амоксициллин внутрь;
- амоксициллин/клавуланат

внутри.

**Альтернативные препараты:**

- цефуроксим аксетил внутрь;
- макролиды (азитромицин, кларитромицин) внутрь;
- антипневмококковые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь.

При аллергии на  $\beta$ -лактамы следует назначать макролиды (азитромицин, кларитромицин) или антипневмококковые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Необходимо обязательно учитывать, принимал ли пациент какие-либо антибиотики в предшествующие 4 нед. Если такой факт подтверждается, то предпочтение следует отдавать ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллину/клавуланату).

**Тяжелая форма:**

- ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) парентерально;
- цефалоспорины II–IV поколений (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон, цефепим) или карбапенемы (имипенем, меропенем) парентерально;

- при аллергии на  $\beta$ -лактамы – фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин) внутривенно; предпочтение следует отдавать левофлоксаци-

Таблица 1. Выбор пероральных антимикробных препаратов при легком и средней тяжести течения острого синусита

Препарат	Режим дозирования		Связь с приемом пищи
	Взрослые	Дети	
Препараты выбора			
Амоксициллин	0,5 г 3 раза в сутки	40 мг/кг/сут в 3 приема	Независимо от приема пищи
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки	50 мг/кг/сут в 3 приема*	Во время или после еды
Альтернативные препараты			
Цефуроксим аксетил	0,25 г 2 раза в сутки	30 мг/кг/сут в 2 приема	Во время еды
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки в течение 3 дней	10 мг/кг/сут в течение 3 дней	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	15 мг/кг/сут в 2 приема**	Независимо от приема пищи
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	–	За 1 ч до еды
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	–	Независимо от приема пищи

\* По амоксициллину.

\*\* У детей старше 6 мес.

Таблица 2. Режимы дозирования парентеральных антибиотиков при лечении острого синусита

Препарат	Режим дозирования		Путь введения
	Взрослые	Дети	
Препараты выбора			
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3 раза в сутки	40 мг/кг/сут* в 3 введения	Внутривенно
Ампициллин/сульбактам	1,5–2 г 4 раза в сутки	150 мг/кг/сут в 3–4 введения	Внутримышечно, внутривенно
Альтернативные препараты			
Цефуроксим	0,75–1,5 г 3 раза в сутки	50–100 мг/кг/сут в 3 введения	Внутримышечно, внутривенно
Цефотаксим	2 г 3 раза в сутки	50–100 мг/кг/сут в 3 введения	»
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки	50–100 мг/кг/сут в 1 введение	»
Цефоперазон	2 г 2–3 раза в сутки	50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения	»
Цефоперазон/сульбактам	2 г 2–3 раза в сутки	40–80 мг/кг/сут в 2–3 введения	»
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки	50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения	»
Цефепим	2 г 2 раза в сутки	50–100 мг/кг/сут в 2 введения**	»
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г 6 раз в сутки	75 мг/кг/сут в 6 введений	Внутривенно
Ципрофлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	–	»
Пефлоксацин	0,8 г в первое введение, далее 0,4 г 2 раза в сутки	–	»
Офлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	–	»
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	–	»
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки	60 мг/кг/сут в 4 введения	»
Меропенем	0,5 г 4 раза в сутки	60 мг/кг/сут в 4 введения***	»

\* По амоксициллину.

\*\* Старше 2 мес.

\*\*\* Старше 3 мес.

ну и моксифлоксацину, обладающим более высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*.

#### Пути введения

При легком и среднетяжелом

течении синусита терапию следует проводить пероральными препаратами (табл. 1).

При тяжелом течении лечение необходимо начинать с парентерального (желательно вну-

тривенного) введения антибиотика (табл. 2) и затем, по мере улучшения состояния пациента, переходить на его пероральный прием (ступенчатая терапия).

Таблица 3. Наиболее распространенные торговые названия антибактериальных препаратов

Генерическое название	Торговое название (фирма)
Азитромицин	Сумамед ( <i>Pfizer</i> )
Амоксициллин	Флемоксин солиутаб ( <i>Yamanouchi Europe</i> ) Хиконцил ( <i>KRKA</i> )
Амоксициллин/клавуланат	Аугментин ( <i>Glaxo SmithKline</i> ) Амоксиклав ( <i>Lek</i> )
Имипенем	Тиенам ( <i>Merck Sharp &amp; Dohme</i> )
Кларитромицин	Клацид ( <i>Sanofi-Syntelabo</i> ) Фромилид ( <i>KRKA</i> )
Левофлоксацин	Таваник ( <i>Aventis</i> )
Меропенем	Меронем ( <i>Astra-Zeneca</i> )
Моксифлоксацин	Авелокс ( <i>Bayer</i> )
Офлоксацин	Таривид ( <i>Hoechst</i> )
Пефлоксацин	Абактал ( <i>Lek</i> )
Тикарциллин/клавуланат	Тиментин ( <i>Glaxo SmithKline</i> )
Цефепим	Максипим ( <i>Bristol-Myers Squibb</i> )
Цефоперазон	Цефобид ( <i>Pfizer</i> )
Цефоперазон/сульбактам	Сультперазон ( <i>Pfizer</i> )
Цефотаксим	Клафоран ( <i>Aventis</i> ) Цефотаксим ( <i>Lek</i> )
Цефтазидим	Фортум ( <i>Glaxo SmithKline</i> )
Цефтриаксон	Роцефин ( <i>Hoffman La-Roche</i> ) Лендацин ( <i>Lek</i> )
Цефуроксим	Зинацеф ( <i>Glaxo SmithKline</i> )
Цефуроксим аксетил	Зиннат ( <i>Glaxo SmithKline</i> )
Ципрофлоксацин	Ципробай ( <i>Bayer</i> ) Ципринол ( <i>KRKA</i> )

### Ступенчатая терапия

Под ступенчатой терапией понимается двухэтапное применение антибактериальных препаратов: вначале парентеральное введение, а затем при улучшении состояния, как правило, на 3–4-й день, переход на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности антибиотика.

Примеры ступенчатой терапии при остром синусите: амоксициллин/клавуланат – внутривенно в течение 3 дней, далее внутрь; цефуроксим натрия – внутривенно или внутримышечно в течение 3 дней, далее цефуроксим аксетил – внутрь.

### Длительность терапии

Длительность лечения, как правило, зависит от формы и степени тяжести болезни. При остром синусите антибактериальная терапия в среднем проводится 7–10 дней, при обострении хронического синусита – до 3 нед.

### Показания к госпитализации

- Тяжелое течение острого синусита, подозрение на развитие осложнений.
- Острый синусит на фоне тяжелой сопутствующей патологии или иммунодефицитного состояния.
- Невозможность проведения в амбулаторных условиях специ-

альных инвазивных манипуляций.

- Социальные показания.

### Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии

#### Неправильный выбор препарата (без учета основных возбудителей, спектра активности антибиотика)

При остром синусите не следует назначать линкомицин (не действует на *H. influenzae*), оксациллин (малоактивен против пневмококка, не действует на *H. influenzae*), гентамицин (не действует на *S. pneumoniae* и *H. influenzae*).

Ко-тримоксазол не может быть рекомендован для широкого применения при синусите в России из-за высокой резистентности к нему штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Ципрофлоксацин и другие фторхинолоны II поколения не следует использовать в амбулаторной практике, поскольку они малоактивны в отношении пневмококка. Их следует применять для терапии осложненных форм синусита при доказанной этиологии грамотрицательной микрофлоры (*Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*), а также в случае непереносимости  $\beta$ -лактамов.

#### Неверный путь введения препарата

Не следует в амбулаторных условиях вводить антибиотики внутримышечно.

Основу терапии на поликлиническом этапе должен составлять пероральный прием современных антибактериальных препаратов, обладающих высокой биодоступностью (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и др.).

В условиях стационара при тяжелых формах синусита тера-

пию необходимо начинать с парентерального (лучше внутривенного!) введения и по мере улучшения состояния переходить на пероральный прием препарата (ступенчатая терапия).

**Неправильный выбор режима дозирования** (низкие разовые дозы, несоблюдение кратности введения, отсутствие учета взаимодействия с другими препаратами и пищей)

Прием азитромицина и фторхинолонов необходимо назначать за 1 ч до еды.

Нельзя принимать фторхинолоны, включая левофлоксацин и моксифлоксацин, одновременно с препаратами, содержащими катионы кальция, магния, алюминия, железа (антациды, мультивитаминные комплексы с минеральными добавками, антианемические препараты).

### Нозокомиальный синусит

К нозокомиальному (внутрибольничному, госпитальному) относят синусит, развившийся через 48 ч после госпитализации. Как правило, он встречается у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, у которых длительно (более 3–4 сут) в полости носа находится инородное тело (интубационная трубка, назогастральный зонд, носовые тампоны).

Распространенность нозокомиального синусита среди таких пациентов составляет 5–20% [9].

По данным рентгенографии и компьютерной томографии, у 90% больных после 7 дней назотрахеальной интубации или нахождения назогастрального зонда обнаруживаются изменения в околоносовых пазухах [5]. Инфекция верхнечелюстного синуса – наиболее частая причина лихорадки неясного генеза. В некоторых случаях она может вы-

звать внутричерепную инфекцию и сепсис.

### Этиология

В отличие от внебольничного синусита преобладает грамотрицательная микрофлора. Наиболее часто выделяются *P. aeruginosa*, грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli* и др.), *Acinetobacter* spp.

Среди грамположительных возбудителей наибольшее значение имеют *S. aureus* и стрептококки. Реже, преимущественно у пациентов с иммунодефицитными состояниями, возбудителями могут быть патогенные грибы.

Возбудители нозокомиального синусита отличаются более высоким уровнем резистентности, чем те же микроорганизмы, выделяемые в амбулаторных условиях. Например, синегнойная палочка, как правило, устойчива к гентамицину, карбенициллину, а в последнее время – все чаще к ципрофлоксацину.

Основной проблемой при лечении инфекций, вызванных *Klebsiella* spp., во многих стационарах России является устойчивость ко всем цефалоспорином вследствие продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра, а также к гентамицину, фторхинонам и другим антибиотикам.

Терапию нозокомиального синусита следует начинать:

- с устранения предрасполагающих факторов (удаление носовых катетеров, тампонов и др.);

- с пункции и дренирования пораженного синуса (промывать синусы можно любой доступной стерильной жидкостью, например физиологическим раствором);

- с назначения местных сосудосуживающих препаратов (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин).

### Антибактериальная терапия

Выбор антибиотиков для терапии нозокомиального синусита должен проводиться индивидуально с учетом следующих данных:

- предшествующей антибактериальной терапии;
- локальных эпидемиологических данных о распространенности и резистентности нозокомиальных возбудителей.

Для терапии нозокомиальных синуситов рекомендуются:

- цефалоспорины III–IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепим)  $\pm$  амикацин;
- карбапенемы (имипенем, меропенем);
- тикарциллин/клавуланат  $\pm$  амикацин;
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)  $\pm$  амикацин.

Все антибиотики необходимо назначать парентерально, при этом предпочтительно внутривенное введение. При стабилизации состояния можно переходить на пероральный прием препарата (ступенчатая терапия).

### Заключение

Антибактериальная терапия синусита требует дифференцированного подхода, учитывающего место возникновения инфекции (внебольничные условия или стационар), тяжесть течения процесса, длительность заболевания.

Основой для выбора антимикробной терапии при острых состояниях должны являться локальные данные о распространенности возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. При отсутствии таковых следует ориентироваться на данные распространенности в России в целом.

При затяжных и хронических процессах выбор препарата лучше проводить после бактериологического исследования.

Рекомендации по антибактериальной терапии не могут быть абсолютными и постоянными. Они должны корректироваться

по мере изменения эпидемиологической ситуации и появления новых антибактериальных препаратов.

## Литература

1. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(Suppl):1-32.
2. Gwaltney J.M. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-25.
3. Wald E.R. Management of acute bacterial sinusitis in children. In: Johnson J.T., Yu V.L., editors. *Infections diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat*. 1st ed. 1997. p. 333-40.
4. Lund V., Gwaltney J., Baguero F., et al. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *J Ear Nose and Throat* 1997;76(Suppl):22.
5. Pankey G.A., Gross C.W., Mendelsohn M.G. Contemporary diagnosis and management of sinusitis. Pennsylvania; 1997. p. 150.
6. Отвагин И.В. Фармакоэпидемиологическое и клинико-бактериологическое обоснование применения цефалоспоринов у больных острым синуситом [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Смоленск, 1998. 22 с.
7. Finegold S.M., Flynn M.J., Rose F., et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:428-33.
8. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.И. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4:267-77.
9. Mevio E., Benazzo M., Quagliari S., Mencherini S. Sinus infection in intensive care patients. *Rhinology* 1996;34:232-6.



УДК 616.973-085.281

## Определение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам\*

(Пособие для врачей)\*\*

С.В. Сехин, Д.Л. Вознесенский, М.М. Васильев, А.А. Кубанов

В пособии представлены данные об устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антибиотикам в разных регионах мира, включая Россию, и описание определения чувствительности гонококков к антибактериаль-

ным препаратам, используемым в международной практике, методами серийных разведений в агаре и дискодиффузионным. Также описан метод выявления  $\beta$ -лактамаз.

Пособие предназначено для

бактериологов, дерматовенерологов, акушеров-гинекологов.

**Ключевые слова:** *N. gonorrhoeae*, определение чувствительности, антибиотикорезистентность.

## Guidelines on Antimicrobial Susceptibility Testing of *Neisseria gonorrhoeae*

S.V. Sekhin, D.L. Voznesenskiy, M.M. Vasilev, A.A. Kubanova

Short review of antibacterial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in different parts of the world including Russia is given. In this paper antimicrobial susceptibility

testing of gonococci by agar dilution and disk diffusion methods as well as determination of  $\beta$ -lactamase production are presented.

For clinical microbiologists,

STD specialists, obstetricians and gynecologists.

**Key words:** *Neisseria gonorrhoeae*, susceptibility testing, antimicrobial resistance.

### Введение

Несмотря на наличие эффективных противогонококковых препаратов, гонорея считается трудно контролируемым заболеванием. Ежегодно в мире диагностируется около 60 млн случаев гонококковой инфекции [1].

Препараты для лечения гонореи, как правило, выбираются

эмпирически на основании локальных данных о резистентности гонококков к антибиотикам. В настоящее время растет количество штаммов, устойчивых к традиционным препаратам для лечения гонореи (пенициллины, тетрациклины, спектиномицин, фторхинолоны и др.).

Так, распространенность ус-

тойчивости к пенициллину составляет от 15,6% в США до 98% во Вьетнаме [2, 3]. К тетрациклину в США устойчивы от 6 до 25,6% штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, а в Южной Корее – до 100% [3–5]. В Испании, Финляндии, Франции и Великобритании 100% штаммов сохраняют чувствительность к спектиномицину

\* Пособие разработано в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Научно-методическом центре Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности, Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте. Под редакцией А.А. Кубановой, Л.С. Стречунского.

\*\* Печатается в сокращенном виде.

[5, 6]. На Филиппинах и в Таиланде встречаемость устойчивых к данному препарату штаммов составляет 8–8,9% [5].

Устойчивость к фторхинолонам является значительной проблемой в Африке, Юго-Восточной Азии и Австралии. Частота обнаружения гонококков, резистентных к ципрофлоксацину, на Филиппинах достигает более 70%, в Японии – 42,2%, Израиле – 64% [3, 7, 8]. В США частота выделения устойчивых к ципрофлоксацину гонококков колеблется от 1,3 до 16% [9].

Как показывают результаты микробиологических и клинических исследований в последние годы, из всех противогаонкокковых препаратов только цефтриаксон остается полностью эффективным антибиотиком. В США после внедрения в практику режимов терапии гонореи с использованием цефтриаксона и отказа от применения с этой целью пенициллина уровень резистентности гонококков к последнему значительно снизился [10].

Определение чувствительности гонококков к антибиотикам – очень важный этап разработки рекомендаций по рациональной терапии гонококковой инфекции. Существуют несколько методов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам. К количественным методам определения чувствительности относятся методы разведения в агаре и Е-тестов.

Количественные методы позволяют выявить *минимальную подавляющую концентрацию* (МПК) антибиотика, то есть наименьшую концентрацию антибиотика, при которой подавляется видимый рост тестируемого микроорганизма. К полуколичественным относится дискодиффузионный метод.

К качественным относятся

методы, основанные на выявлении с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) специфических генетических маркеров, кодирующих резистентность к определенным классам антибиотиков. Кроме того, для выявления штаммов, продуцирующих фермент  $\beta$ -лактамазу, разрушающую пенициллины, используется тест с нитроцефином (хромогенным цефалоспорином).

Как правило, чувствительность определяется не с целью лечения определенного пациента, а для эпидемиологического мониторинга резистентных штаммов на определенной территории и для разработки рекомендаций по эмпирическому выбору антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, если уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к антибактериальному препарату составляет более 5%, он не может рутинно применяться для эмпирической терапии гонореи [11, 12]. В США используется еще более строгий критерий – 3% [13].

Рекомендуемая панель антибиотиков для тестирования гонококков включает наиболее характерных представителей различных групп препаратов, применяемых для лечения этих инфекций. К ним относятся пенициллин, цефтриаксон, тетрациклин, ципрофлоксацин, спектиномицин.

#### **Определение чувствительности гонококков методом разведения в агаре**

Референтным методом определения чувствительности гонококков является метод серийных разведений в агаре. Принцип метода заключается в посеве тестируемых штаммов на чашки с питательной средой, содержащей серийные разведения антибиотиков.

Существуют различные варианты выполнения данного метода, различные критерии интерпретации результатов и контроля качества, однако наиболее широко используемыми являются разработанные Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (*National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS*) [14].

#### **Питательная среда**

Для постановки чувствительности используется гонококковый агар, состоящий из гонококковой агаровой основы (GC Agar Base, BBL) и 1% *комплексной питательной добавки* – КПД (PolyVitex, BioMerieux или собственного приготовления) без гемоглобина. При тестировании карбапенемов и клавулановой кислоты необходимо использовать добавку, не содержащую цистеин.

*В КПД входят следующие компоненты (в г):*

глюкоза.....	100,0
L-цистеингидрохлорид... ..	25,9
L-глутамин.....	10,0
L-цистин.....	1,1
аденин.....	1,0
никотинамидаденин-динуклеотид.....	0,25
витамин В <sub>12</sub> .....	0,1
тиамина пирофосфат.....	0,1
гуанина гидрохлорид.....	0,03
Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·xH <sub>2</sub> O.....	0,02
парааминобензойная кислота.....	0,013
тиамина гидрохлорид.....	3,0

*Способ приготовления:*

– растворить ингредиенты в небольшом количестве дистиллированной воды и довести объем до 1 л;

– стерилизовать фильтрацией через бактериальный фильтр 0,02 мкм Millex-LG (Millipore, США).

КПД нельзя хранить и автоклавировать.

Агар готовится следующим образом [15]:

– агаровую основу (72 г) растворяют в 1000 мл дистиллированной воды на водяной бане и автоклавируют 15 мин при температуре 120°C;

– после автоклавирования раствор остужают примерно до температуры 50°C, после чего тщательно смешивают с 10 мл КПД (питательную среду после добавления КПД нельзя автоклавировать) и разливают в чашки Петри с добавлением антибиотиков и в контрольные чашки без антибиотиков;

– после застывания агар оставляют для подсушивания при комнатной температуре на 10–12 ч.

Чашки с серийными разведениями антибиотиков готовят за день до постановки чувствительности и оставляют при комнатной температуре в темном месте для подсушивания. Чашки с готовым агаром без антибиотиков можно хранить в герметичных пластиковых пакетах при температуре 4°C в течение не более 2 нед до использования.

Некоторые штаммы гонококков плохо растут на среде без гемоглобина. В таких случаях их необходимо 2–3 раза культивировать на данной среде перед постановкой чувствительности.

Если гонококки хранились в морозильной камере или в лиофилизированном виде, то перед тестированием их необходимо рассеять на любой неселективной питательной гонококковой среде (гонококковый шоколадный агар, «Питательная среда для выделения гонококка сухая»), а затем сделать 2–3 пассажа на агаре для определения чувствительности без антибиотиков.

Для тестирования всегда используются чистые 24-часовые агаровые культуры.

### Приготовление серийных разведений антибиотиков

При определении чувствительности используют только химически чистые субстанции антибиотиков с известной активностью. Использование лечебных препаратов недопустимо.

Для приготовления серийных разведений антибиотика вначале готовят базовый раствор с наивысшей концентрацией. В качестве растворителя для пенициллина, спектиномицина, цефтриаксона и ципрофлоксацина используют стерильную дистиллированную воду, для тетрациклина – этанол.

Точность всех измерений и манипуляций является критическим моментом, влияющим на качество и достоверность получаемых данных. Поэтому для взвешивания субстанций необходимо использовать электронные лабораторные весы с точностью до 4-го знака, для измерения объема – калиброванные дозаторы и пипетки.

*При приготовлении чашек Петри диаметром 90 мм в 1 мл раствора, вносимого в чашку, куда будет добавлено затем 19 мл агара, должно содержаться количество антибиотика (в мг), необходимое для получения конечной концентрации (в мг/л).*

Необходимое количество субстанции антибиотика (АБ) рассчитывается по формуле [14]:

$$m_{AB \text{ теор.}} (\text{мг}) = \frac{20 \times C (\text{мг/л}) \times V_{\text{теор.}} (\text{л})}{A (\%)} \times 100\%$$

где  $m_{AB \text{ теор.}}$  – расчетная (теоретическая) навеска антибиотика, 20 – коэффициент, равный объему агара в чашке Петри (90 мм) в мл,  $C$  – концентрация антибиотика, равная наибольшему значению ряда МПК,  $V_{\text{теор.}}$  – объем растворителя для рас-

творения теоретической навески,  $A$  – активность антибиотика (количество активного вещества, содержащегося в субстанции).

Взвесить точно расчетное количество порошка практически невозможно. Поэтому готовят близкую к расчетной навеску, а затем пересчитывают количество необходимого растворителя [14]:

$$V_{\text{практ.}} (\text{л}) = \frac{m_{AB \text{ практ.}} (\text{мг}) \times V_{\text{теор.}} (\text{л})}{m_{AB \text{ теор.}} (\text{мг})}$$

где  $V_{\text{практ.}}$  – объем растворителя для растворения практической навески,  $m_{AB \text{ практ.}}$  – полученная навеска антибиотика,  $m_{AB \text{ теор.}}$  – расчетная (теоретическая) навеска антибиотика,  $V_{\text{теор.}}$  – объем растворителя для растворения теоретической навески.

После приготовления базового раствора готовят серию двойных разведений, то есть каждое следующее разведение делают в 2 раза менее концентрированным.

Общепринято использование двойных разведений начиная с концентрации 1 мг/л в большую и меньшую стороны. Вначале готовят базовый раствор с наибольшей концентрацией, а затем 1 мл этого раствора смешивают с 1 мл стерильной воды. Далее 1 мл полученного раствора смешивают с 1 мл стерильной воды и т. д.

Для приготовления серии разведений используют любые стерильные химически инертные лабораторные емкости с закручивающимися крышками объемом не менее 10 мл (для удобства размешивания).

Серия разведений обязательно должна включать в себя пограничные концентрации и допустимые диапазоны МПК для контрольных штаммов (табл. 1).

При приготовлении стандартных пластиковых чашек диамет-

Таблица 1. Рекомендуемые серии разведений антибиотиков для определения чувствительности *N. gonorrhoeae*

Препарат	Концентрация антибиотика, мг/л											
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Пенициллин	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Цефтриаксон	0,0005	0,001	0,002	0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1
Тетрациклин	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Ципрофлоксацин	0,002	0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4
Спектиномицин	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512

ром 90 мм необходимо к 1 мл раствора антибиотика добавить 19 мл разогретого до температуры 50°C жидкого агара. Чашки предварительно маркируют с указанием препарата и его концентрации.

Очень важно тщательно перемешивать агар до того, как он начнет застывать для равномерного распределения антибиотика по всей толще питательной среды. Перемешивают на горизонтальной поверхности последовательно плавными разнонаправленными круговыми движениями чашки. После приготовления чашек агар должен затвердеть в горизонтальном положении.

Нельзя резко передвигать или переносить чашки до полного застывания агара. Кроме чашек с антибиотиками, параллельно готовят также чашки без них для контроля роста гонококков.

### Инокуляция чашек с агаром

Для инокуляции чашек с антибиотиками из суточных культур готовят суспензии микроорганизмов, которые должны содержать примерно  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл. Для контроля и стандартизации суспензии используют стандарт мутности 0,5 МакФарланд.

Существуют коммерчески доступные стандарты производства BioMerieux (Франция), Remel (Великобритания).

Для приготовления стандарта мутности 0,5 по МакФарланду необходимо:

– 0,048 М  $\text{BaCl}_2$  (1,175% раствор  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ );

– 0,18 М (0,36 N)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1% раствор).

*Способ приготовления:*

– добавить 0,5 мл 0,048 М  $\text{BaCl}_2$  (1,175% раствор  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) к 99,5 мл 0,18 М (0,36 N)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1% раствор);

– проверить оптическую плотность приготовленного стандарта мутности с помощью спектрофотометра с длиной светового пути 1 см и подходящей кюветой для определения поглощения; поглощение при длине волны 625 нм должно быть 0,08–0,10 для стандарта мутности 0,5 по МакФарланду;

– разлить по 4–6 мл полученной взвеси в пробирки с хорошо закручивающимися крышками такого же размера и качества, как и те, что используются для приготовления инокулюма;

– плотно закрыть пробирки и хранить их в темном месте при комнатной температуре;

– интенсивно взболтать приготовленный стандарт мутности непосредственно перед использованием;

– стандарт мутности необходимо обновлять или проверять его оптическую плотность ежемесячно.

Для приготовления суспензии гонококков после инкубации в течение 18–24 ч с поверхности агара забирают несколько колоний стерильным тампоном или петлей и переносят в прозрачную пробирку, содержащую стериль-

ный 0,9% раствор NaCl. Пробирку взбалтывают на лабораторном шейкере, и ее мутность сравнивают со стандартом 0,5 МакФарланд (его необходимо предварительно встряхнуть) на фоне темного поля с белыми продольными полосками.

Если пробирка прозрачнее стандарта, то необходимо добавить бактерии, если более мутная – физиологический раствор. После достижения одинаковой со стандартом мутности концентрация микроорганизмов составляет примерно  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл.

Не позднее 15 мин после приготовления суспензии ее необходимо посеять на агар с серийными разведениями. Для инокуляции переносят на поверхность агара 1–2 мкл полученной суспензии. Это можно сделать с помощью калиброванных петель или различных репликаторов.

Репликаторы представляют собой плашку с определенным количеством лунок (каждая объемом около 1 мл), куда стерильными пипетками (отдельными для каждого штамма) вносят бактериальную суспензию, и головку со стержнями (соответствующими лункам) из металла или полимерных материалов.

Диаметр стержней обычно равен 3 мм, и они переносят на агар 1–2 мкл взвеси микроорганизмов, что соответствует  $10^4$  КОЕ/точку. Стержни опускают в лунки с суспензией, набирают стандартный объем жидкости и делают отпечаток на чашке.

Одна из удобных в работе моделей репликаторов – автоматизированный многоточечный инокулятор (Multipoint inoculator), производимый Mast Diagnostics (Великобритания).

Таким образом инокулируют всю серию чашек с различными концентрациями. Перед инокуляцией следует приготовить схему лунок для дальнейшего считывания и регистрации результатов.

### Учет результатов определения чувствительности

Результаты определения чувствительности считают через 20–24 ч инкубации в указанных условиях. Если по истечении данного времени рост микроорганизмов в точках инокуляции сомнительный, то инкубацию можно продлить еще на 18–24 ч.

МПК считают наименьшую концентрацию антибиотика, при которой отсутствует рост гонококка. При этом необходимо дифференцировать рост со следами высохшей суспензии. Также не учитывают как наличие роста единичную колонию.

Результаты интерпретируют в соответствии с критериями, специально разработанными экспертными комитетами в результате сопоставления данных о чувствительности микроорганизмов, получаемых *in vitro*, с фармакокинетическими свойствами ан-

тибиотиков, клиническим и микробиологическим эффектами, получаемыми в исследованиях *in vivo* (табл. 2) [14].

Штаммы, устойчивые к используемым для тестирования представителям групп антибиотиков, как правило, резистентны и к остальным препаратам этих групп. Так, если гонококки устойчивы к пенициллину, то неэффективными против них будут и другие природные и полусинтетические пенициллины, а также цефалоспорины I поколения. Штаммы, резистентные к тетрациклину, устойчивы и к доксициклину. Резистентность к ципрофлоксацину распространяется на все фторхинолоны II поколения (офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин).

Данные о перекрестной устойчивости гонококков к цефалоспорином III–IV поколений отсутствуют, так как пока не выявлены резистентные к ним штаммы.

Эффективность терапии гонококковой инфекции антибиотиками, к которым штаммы умеренно резистентны, составляет менее 95%, что не позволяет рекомендовать такие препараты для эмпирического применения. Поэтому при анализе полученных результатов к группе клинически резистентных относятся как микробиологически резис-

тентные, так и умеренно резистентные штаммы.

### Контроль качества

При постановке теста необходимо каждый раз контролировать качество с помощью референтного штамма *N. gonorrhoeae* ATCC® 49226, для которого известен профиль чувствительности к антибиотикам. Для этого в первую и последнюю лунки плашки инокулятора помещают суспензию данного штамма.

При нахождении результатов определения чувствительности контрольного штамма в допустимых пределах (табл. 3) в обеих точках можно учитывать и регистрировать результаты тестируемых штаммов. Для контроля также в 1–2 лунки плашки репликатора наливают стерильный 0,9% раствор NaCl (тот, который использовали для приготовления бактериальной суспензии). Отсутствие роста каких-либо бактерий в точках его инокуляции свидетельствует об отсутствии контаминации, и результаты тестирования могут быть учтены.

### Определение чувствительности гонококков дискодиффузионным методом

Принцип этого метода основан на способности антибиотиков диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду и угнетать

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам методом разведений в агаре

Препарат	МПК, мг/л			Комментарии
	Ч*	УР*	Р*	
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2	–
Цефтриаксон	≤ 0,25	–	–	Критерии резистентности не разработаны
Тетрациклин	≤ 0,25	0,5–1	≥ 2	
Ципрофлоксацин	≤ 0,06	0,12–0,5	≥ 1	–
Спектиномицин	≤ 32	64	≥ 128	–

\* Ч – чувствительные; УР – умеренно резистентные; Р – резистентные.



Таблица 3. Допустимые пределы МПК для *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 [14]

Препарат	МПК, мг/л
Пенициллин	0,25–1
Цефтриаксон	0,004–0,016
Тетрациклин	0,25–1
Ципрофлоксацин	0,001–0,008
Спектиномицин	8–32

рост микроорганизмов, посеянных на поверхности агара. В качестве дисков с антибиотиками следует использовать только стандартизированные диски качественного производства, например BioMerieux (Франция) или BBL (США).

#### Питательная среда

Для дискодиффузионного метода используют такую же питательную среду, как и для разведений в агаре. Однако при тестировании карбапенемов и клавулановой кислоты нет необходимости использовать не содержащую цистеин добавку.

Очень важный момент – толщина слоя агара в чашке. Она должна составлять  $4,5 \pm 0,5$  мм. Для этого в чашку Петри диаметром 90 мм добавляют строго 20 мл агара, диаметром 100 мм – 25 мл, а диаметром 150 мм – 60 мл.

#### Инокуляция чашек с агаром

Штаммы и бактериальную взвесь подготавливают по тем же правилам, что и для серийных разведений в агаре. Суспензию также наносят на поверхность агара не позднее 15 мин после приготовления с помощью стерильного ватного тампона, который после погружения в суспензию отжимают о стенки пробирки для удаления избытка жидкости.

Посев производят штриховыми движениями в 3 разных направлениях (поворачивая чашку Петри на  $60^\circ$ ) для получения равномерного роста.

#### Нанесение дисков с антибиотиками

Незамедлительно после инокуляции агара на его поверхность помещают диски с антибиотиками (не более 4 дисков на чашку диаметром 90–100 мм и не более 9 – диаметром 150 мм) с помо-

щью пинцета или автоматического аппликатора (диспенсера).

Условия инкубации те же, что и при использовании предыдущего метода.

#### Учет результатов определения чувствительности

Результаты учитывают через 20–24 ч в отраженном свете путем измерения диаметра зоны подавления роста линейкой или каллипером и интерпретируют в соответствии с критериями, представленными в табл. 4 [14].

Как и при использовании метода серийных разведений, к клинически резистентным относятся и резистентные, и умеренно резистентные штаммы по результатам тестирования *in vitro*.

#### Контроль качества

Контроль качества также осуществляется при каждом определении чувствительности с использованием контрольного штамма *N. gonorrhoeae* ATCC® 49226 (табл. 5) [14].

Результаты определения чувствительности считают достоверными, если зоны задержки роста для контрольного штамма укладываются в допустимые пределы.

#### Определение продукции $\beta$ -лактамаз

Наиболее достоверный и удобный метод выявления фермен-

Таблица 4. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам дискодиффузионным методом

Препарат	Тип диска	Диаметр зоны подавления роста, мм			Примечание
		Ч*	УР*	Р*	
Пенициллин	10 ЕД	$\geq 47$	46–27	$\leq 26$	При диаметре $\leq 19$ мм высока вероятность выработки штаммом $\beta$ -лактамазы
Цефтриаксон	30 мкг	$\geq 35$	–	–	Критерии резистентности не разработаны
Тетрациклин	30 мкг	$\geq 38$	37–31	$\leq 30$	При диаметре $\leq 19$ мм высока вероятность плазмидной резистентности
Ципрофлоксацин	5 мкг	$\geq 41$	40–28	$\leq 27$	–
Спектиномицин	100 мкг	$\geq 18$	17–15	$\leq 14$	–

\* Ч – чувствительные; УР – умеренно резистентные; Р – резистентные.

Таблица 5. Допустимые пределы зон подавления роста *N. gonorrhoeae* ATCC 49226

Препарат	Диаметр зоны подавления роста, мм
Пенициллин	26–34
Цефтриаксон	39–51
Тетрациклин	30–42
Ципрофлоксацин	48–58
Спектиномицин	23–29

Таблица 6. Резистентность *N. gonorrhoeae* к antimicrobial препаратам в России

Препарат	% резистентных штаммов		
	Смоленск, 2000 г.	Москва, 2000 г.	Смоленск, 2001 г.
Пенициллин	38,4	43,9	69,2
Цефтриаксон	0	0	0
Тетрациклин	62,8	73,7	90,4
Ципрофлоксацин	1,2	7	0
Спектиномицин	3,5	22,8	3,8

тов, разрушающих  $\beta$ -лактамы антибиотики, – использование нитроцефина. Это синтетический цефалоспорин для лабораторного использования, изменяющий цвет со светло-желтого на розовый или красный в присутствии  $\beta$ -лактамаз.

Для постановки теста используют диски, пропитанные нитроцефином, – Cefinase (BVL, США) [16]. Диск помещают на чистую чашку Петри и смачивают дистиллированной водой. Несколько колоний одного штамма гонококков помещают на диск.

При изменении цвета с желтого на розовый или красный в течение 5 с – 15 мин тест расценивают как положительный. При отсутствии изменения окраски

диска через 15 мин – как отрицательный.

В качестве положительного контроля используют *Staphylococcus aureus* ATCC® 29213, а в качестве отрицательного – *Haemophilus influenzae* ATCC® 10211.

### Заключение

С помощью описанных методов исследована чувствительность к различным антибиотикам более 350 клинических штаммов *N. gonorrhoeae*, собранных в Смоленске и Москве (табл. 6) [17–19].

Полученные данные свидетельствуют об утрате пенициллином своей практической значимости в лечении гонококковой инфекции. В связи с перекрест-

ной резистентностью для лечения гонореи также не могут применяться ампициллин, амоксициллин и бициллины.

Из-за очень высокого уровня резистентности к тетрациклину не допускается его применение, как и доксицилина (перекрестная устойчивость), при инфекциях, вызываемых *N. gonorrhoeae*.

Учитывая отсутствие устойчивых к цефтриаксону клинических штаммов, его хорошую переносимость, минимальное количество противопоказаний, возможность применения во всех возрастных группах и у беременных, он может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения гонококковой инфекции.

Ципрофлоксацин и спектиномицин можно использовать для лечения гонореи только после выяснения локального профиля резистентности гонококков.

Таким образом, применение методов, описанных в данном пособии, позволит унифицировать определение чувствительности гонококков к антибиотикам в бактериологических лабораториях различных регионов России, организовать систему сбора штаммов гонококков и мониторинг их антибиотикорезистентности. Кроме того, это даст возможность сравнивать отечественные и зарубежные данные.

Накопление и систематизация отечественных данных о чувствительности гонококков к антибиотикам явятся основой для выработки рекомендаций по антибактериальной терапии гонококковой инфекции в Российской Федерации.

### Литература

- Ison C.A., Dillon J.A., Tapsall J.W. The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus duc-*

*reyi*. Lancet 1998;351(Suppl 3): 8-11.

- Fox K.K., Knapp J.S., Holmes K.K., et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United

States, 1988–1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. J Infect Dis 1997;175:1396-407.

- WHO. The Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme

- (GASP). Weekly Epidemiological Rec 1997;72:25-7.
4. Division of STD/HIV Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1995. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1996. p. 134.
  5. Tapsall J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. WHO Collaborating Center for STD and HIV. Sydney, Australia. 2001. p. 58.
  6. Berron S., Vazquez J.A., Gimenez M.J., et al. *In vitro* susceptibilities of 400 Spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2543-4.
  7. Knapp J.S. *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin and ofloxacin. Sex Transm Dis 1998; 25:425-6.
  8. Dan M., Poch F., Shneinberg B. High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Tel Aviv, Israel: correlation with response to therapy. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1671-3.
  9. Gordon S.M., Carlyn C.J., Doyle L.J., et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Cleveland, Ohio: epidemiology and risk factors. Ann Intern Med 1996;125:465-70.
  10. Knapp J.S. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States. Clin Microbiol Newsletter 1999;21:1-7.
  11. World Health Organization. STD Treatment Strategies. WHO 1989. p. 30.
  12. World Health Organization. Management of sexually transmitted diseases. WHO 1997. p. 47.
  13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*: policy guidelines for detection, management and control. MMWR 1987;36(Suppl 5):1-18.
  14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. NCCLS Document M100-S12. 2002. p.136.
  15. Atlas R.M. Handbook of microbiological media 2nd ed. Philadelphia: CRC Press, Inc.; 1997. p.1706.
  16. Isenberg H.D. Clinical microbiology procedures handbook. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992. p. 2358.
  17. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Борисенко К.К. и др. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции. Инфекции, передаваемые половым путем 1999; 2:26-9.
  18. Чувствительность *N. gonorrhoeae* в России. Available on URL: <http://www.antibiotic.ru>
  19. Сехин С.В. Оптимизация диагностики и антибактериальной терапии гонореи у женщин [дис. ... канд. мед. наук]. Смоленск, 2002.

УДК [616.98-06:616-089]-084:615.281

## Опыт создания протоколов антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре

Н.В. Власова, И.Г. Мултых, А.И. Гречишкин

Краснодарское муниципальное лечебно-диагностическое объединение, Россия

В статье представлен опыт создания протоколов антибактериальной терапии в отдельно взятом лечебном учреждении – стационаре Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения. Главная цель создания подобных протоколов – оптимизация применения антибиотиков с учетом не только

международных и национальных рекомендаций, но и на основе локальных данных о структуре возбудителей инфекций и их антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** протоколы антибактериальной терапии, антибиотикорезистентность, нозокомиальная инфекция, антибиотикотерапия.

### The Protocols of Antibacterial Therapy

N.V. Vlasova, I.G. Multykh, A.I. Greshishkin

Krasnodar municipal medical center, Russia

Present article describes the experience of development of the protocols of antimicrobial therapy in one single medical institution – the hospital of Krasnodar municipal medical center. The main purpose for the development of such protocols is the optimization of the use of antimicrobials not only

on the basis of international and national guidelines but also taking into account the local conditions including the epidemiology of main pathogens and their antimicrobial resistance patterns.

**Key words:** antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, nosocomial infections.

### Локальные особенности устойчивости к антибиотикам

Основной микробиологической проблемой стационара *Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения* (КМЛДО) с 2000 г. стало появление полирезистентных штаммов синегнойной палочки, устойчивых к амикацину, цiproфлоксацину, цефтазидиму и пиперациллину. Данные штаммы стали быстро распространяться по стационару и через полгода практически вытеснили чувствительные штаммы.

Проанализированы 500 нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов проблемных отделений в 2000 г. и в первой половине 2001 г. (табл. 1).

На основании полученных данных администрация стационара решила разработать оптимальные схемы антибактериальной терапии (протоколы). Основой выбора препаратов явилась локальная картина антибиотикорезистентности, что в первую очередь требовало максимального ограничения использования амикацина, цiproфлоксацина, цефтазидима и полного запрета использования антисинегнойных пенициллинов. В случаях развития доказанной синегнойной инфекции использованы

Контактный адрес:  
Ирина Георгиевна Мултых  
Факс: (8612) 22-20-95

Таблица 1. Чувствительность штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2000 г. – первом квартале 2001 г. в стационаре Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения

Отделение	Количество штаммов, 2000 г./2001 г.	Из них чувствительных, %			
		Амикацин	Цефтазидим	Ципрофлоксацин	Пиперациллин
АРО № 2	88/48	42/8	42/23	30/19	13/17
АРО № 3	27/5	48/40	48/100	22/60	26/40
Торакальное	189/54	41/37	59/65	26/52	19/43
Урологическое	132/30	65/37	67/63	22/23	20/20

карбапенемы, так как циркулирующие в стационаре штаммы *P. aeruginosa* сохранили к ним высокую чувствительность.

Инициативной группой был создан формулярный список антибиотиков, который подразделял все используемые в стационаре антибиотики на *препараты первого ряда* и *препараты резерва*. Препараты первого ряда предназначались для стартовой терапии внебольничных инфекций, антибиотики резерва – для лечения нозокомиальных инфекций.

В целях максимального ограничения использования амикацина и, как следствие, снижения селективности устойчивости к этому препарату его также отнесли к препаратам резерва.

При внедрении в практику протоколов авторы столкнулись с многочисленными проблемами, которые можно разделить на *три* группы:

- 1) организационные;
- 2) финансовые (увеличение расходов в связи с увеличением расходов на карбапенемы);
- 3) психологические.

### Идеология

Все инфекции по месту возникновения классифицируются на *внебольничные (домашние)* и *нозокомиальные (госпитальные)*.

Стартовая терапия внебольничных инфекций основывается на данных об этиологии и чувствительности возбудителей к антибиотикам, полученных в российских многоцентровых исследованиях, а также стандартах (протоколах) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких и Федерального руководства по использованию лекарственных средств.

Стартовая терапия нозокомиальных инфекций должна в первую очередь базироваться на локальных данных об этиологии и чувствительности возбудителей к антибиотикам. В связи с высокой частотой резистентности (анализ 500 штаммов) *P. aeruginosa* к амикацину, ципрофлоксацину, цефтазидиму, пиперациллину в стационаре необходимо изменить подход к использованию данных антибиотиков как при нозокомиальных инфекциях

(ввиду высокой частоты резистентности), так и при внебольничных инфекциях (в связи с возможностью дальнейшей селекции устойчивых штаммов).

При микробиологически подтвержденной синегнойной инфекции, резистентной к амикацину, цефтазидиму и ципрофлоксацину, препаратами выбора следует считать карбапенемы. При вероятной синегнойной инфекции (поздняя ИВЛ-ассоциированная пневмония и др.), до получения микробиологического подтверждения, также следует назначать карбапенемы.

Амикацин, ципрофлоксацин, цефтазидим или их комбинации можно назначать только при микробиологически доказанной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, чувствительной к данным препаратам.

Использование антисинегнойных пенициллинов в стационаре было запрещено.

После получения данных микробиологического исследования было рекомендовано осуществлять коррекцию антибактериальной терапии только в случае клинической неэффективности лечения.

В хирургии с целью профилактики послеоперационных инфекций антибактериальный препарат (в большинстве случаев цефалоспорины I или II поколения) должен назначаться до момента операционного разреза. При этом суть основного принципа периоперационной антибиотикопрофилактики состоит в том, что препарат должен находиться в необходимой концентрации в тканях только от момента разреза до срока закрытия операционной раны.

Достоверно доказано, что назначение антибиотиков с профилактической целью спустя 24 ч после операции не только не снижает частоту развития послеоперационной инфекции, но и ведет к селекции антибиотикорезистентности.

Не следует назначать антибиотики без четких показаний. Так, не являются обоснованными следующие показания:

- профилактика пневмонии при недостаточности кровообращения;
- температура тела до 38°C без четких признаков бактериальной инфекции;



- профилактическое назначение антибиотиков в ближайшие 2–3 сут после операции;
- наличие дренажей;
- пребывание пациента в палате интенсивной терапии.

Следует максимально ограничить использование аминогликозидов II поколения (гентамицина) в связи с крайне высокой резистентностью к ним не только нозокомиальных патогенов, но и возбудителей внебольничных инфекций. Ни в коем случае нельзя применять аминогликозиды в виде монотерапии.

При предполагаемой или доказанной синегнойной инфекции (даже при чувствительности возбудителя) все без исключения аминогликозиды следует использовать только в сочетании с антисинегнойными  $\beta$ -лактамами антибиотиками или фторхинолонами.

Следует исключить нерациональные пути введения препаратов, такие, как использование антибиотиков в аэрозолях и при трахеобронхиальном лаваже, введение антибиотиков в полости (брюшную, плевральную, суставную).

## Формулярный список

### Антибиотики первого ряда

Назначаются лечащим врачом в соответствии с протоколами антибактериальной терапии. Дополнительных обоснований в истории болезни не требуется. Лечащий врач несет персональную ответственность за соответствие назначений протоколам антибактериальной терапии.

Администрация стационара берет на себя ответственность за постоянное наличие антибиотиков первого ряда.

*Бензилпенициллина натриевая соль:* пневмококковая пневмония, эндокардит, вызванный зеленым стрептококком, рожистое воспаление, кластериальные инфекции мягких тканей, менингококковый менингит.

*Ампициллин:* инфекции, вызванные ампициллиночувствительными энтерококками.

*Оксациллин:* инфекции, вызванные чувствительными к оксациллину стафилококками.

*Амоксициллин/клавуланат:* внебольничная пневмония, аспирационная пневмония, ранняя *вентилаторассоциированная пневмония* (ВАП), инфекции верхних дыхательных путей, мягких тканей, костей и суставов, малого таза, интраабдоминальные инфекции, пиелонефрит у беременных, антибиотикопрофилактика в хирургии.

*Цефазолин:* внебольничная пневмония, ранняя ВАП (в комбинации с метронидазолом), антибиотикопрофилактика в хирургии, инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов.

*Цефуроксим:* внебольничная пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, ранняя ВАП (в комбинации с метронидазолом), интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза (в комбинации с метронидазолом), инфекции кожи и мягких тканей, антибиотикопрофилактика в хирургии.

*Цефотаксим/цефтриаксон:* нозокомиальная пневмония в палатах общего профиля, тяжелая внебольничная пневмония (в комбинации с макролидами при невозможности исключения атипичных возбудителей, особенно *Legionella pneumophila*), интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом), инфекции малого таза (в комбинации с метронидазолом), бактериальный менингит.

*Цефоперазон:* инфекции желчевыводящих путей, мочевыводящих путей у пациентов с хронической почечной недостаточностью, интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом), инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, при микробиологически подтвержденной чувствительности.

*Линкомицин:* анаэробная инфекция.

*Метронидазол:* анаэробная инфекция.

*Доксициклин:* инфекции, вызванные хламидиями и микоплазмами.

*Эритромицин:* легионеллезная пневмония, инфекции, вызванные хламидиями и микоплазмами.

### Антибиотики резерва

Назначаются только после консультации врача-химиотерапевта или клинического фармаколога, если имеется соответствующая запись в истории болезни. В ночное время, а также в выходные и праздничные дни при показаниях назначаются дежурным реаниматологом при наличии соответствующей записи в истории болезни.

Заведующий аптекой несет ответственность за пополнение запаса резервных антибиотиков.

*Амикацин:* инфекции, вызванные синегнойной палочкой или другим нозокомиальным грамотрицательным возбудителем с микробиологически доказанной чувствительностью к амикацину (только в комбинации с  $\beta$ -лактамами или фторхинолонами).

*Цефтазидим:* инфекции, вызванные синегнойной палочкой или другим нозокомиальным грамотрицательным возбудителем с микробиологически доказанной чувствительностью к цефтазидиму.

*Ципрофлоксацин:* инфекции, вызванные синегнойной палочкой или другим нозокомиальным грамотрицательным возбудителем с микробиологически доказанной чувствительностью к ципрофлоксацину.

*Цефепим:* инфекции, вызванные синегнойной палочкой с микробиологически доказанной чувствительностью к цефепиму, поздняя ВАП, катетерас-

соцированная уроинфекция, нозокомиальный перитонит и другие нозокомиальные инфекции, кроме катетерассоциированных инфекций кровотока.

**Импенем:**

1) сепсис как внебольничный, так и нозокомиальный, кроме катетерассоциированного;

2) тяжелые нозокомиальные инфекции (поздняя ВАП, перитонит, панкреонекроз);

3) нозокомиальные инфекции, вызванные проблемными грамотрицательными возбудителями: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. и др.

**Меропенем:**

1) сепсис как внебольничный, так и госпитальный, кроме катетерассоциированного;

2) тяжелые госпитальные инфекции (поздняя ВАП, перитонит, панкреонекроз, уроинфекция);

3) нозокомиальные инфекции, вызванные проблемными возбудителями (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. и др.).

**Ванкомицин:** инфекции, вызванные метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ампициллинорезистентными энтерококками, катетерассоциированный сепсис с септическим шоком или без него (для стартовой терапии).

**Рифампицин:** в качестве дополнения к ванкомицину при инфекциях, вызванных MRSA, и к макролидам при легионеллезной пневмонии.

**Амфотерицин В:** тяжелые системные микозы.

**Флуконазол:** инфекции, вызванные *Candida* spp., включая системные кандидозы и кандидемию.

## Протоколы антибактериальной терапии

### Инфекции дыхательных путей

#### Внебольничная пневмония (табл. 2)

Основные возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и атипичные возбудители (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

По клиническим признакам невозможно определить этиологию пневмонии. Однако следует отметить, что:

– пневмококковая пневмония чаще встречается у молодых людей и протекает с высокой температурой тела;

– гемофильная палочка чаще вызывает пневмонию у курильщиков на фоне хронического бронхита;

– легионелла является редким возбудителем, однако вызванная ей инфекция характеризуется высокой летальностью; факторы риска – нахождение в помещениях с кондиционированным воздухом (гостиницы), возле теплых водоемов с аэрозолями (фон-

таны, джакузи), в теплых и сырых подвалах; характерны тяжелое течение, отсутствие эффекта от применения пенициллинов, цефалоспоринов; препаратами выбора являются макролиды (эритромицин), возможно в сочетании с рифампицином;

– хламидии и микоплазмы – атипичное течение, постепенное начало, артралгии, симптомы интоксикации при невысокой температуре тела, отсутствие эффекта от пенициллинов; возможны эпидемические вспышки в организованных коллективах;

– стафилококки – редкие возбудители внебольничной пневмонии, чаще развивающейся на фоне гриппа, протекает тяжело с деструкцией легкого, абсцедированием, развитием эмпиемы плевры, пиопневмоторакса;

– клебсиелла, кишечная палочка и другие энтеробактерии – редкие возбудители внебольничной пневмонии, в основном развивающейся у пациентов с сопутствующей патологией, такой, как хронический алкоголизм, цирроз печени, сахарный диабет, недостаточность кровообращения, а также в домах престарелых;

– синегнойная палочка – редкий возбудитель внебольничной пневмонии; инфекция в основном развивается у пациентов с сопутствующей патологией, такой, как муковисцидоз и бронхоэктатическая болезнь.

В Краснодарском крае, как и в целом в России, *S. pneumoniae* продолжает сохранять высокую чувствительность к  $\beta$ -лактамам, включая пенициллин, и макролидам. Данные антибиотики остаются препаратами выбора для лечения внебольничных пневмоний.

#### Нозокомиальная (госпитальная) пневмония (табл. 3)

Госпитальные пневмонии подразделяют на пневмонии у пациентов, находящихся на лечении в палатах общего профиля, и пневмонии у больных, находящихся в палатах интенсивной терапии, среди которых отдельно выделяют ВАП.

ВАП делят на ранние (до 4 сут) и поздние (после 4 сут ИВЛ). Возбудителями ранней ВАП обычно являются представители «нормальной» микрофлоры ротоглотки – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, анаэробы, *S. aureus*.

Среди возбудителей поздней ВАП на первом месте стоит *P. aeruginosa*, затем следуют *Acinetobacter* spp., представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus* (часто метициллинорезистентные штаммы). Роль анаэробов в развитии поздней ВАП минимальна, что связано с хорошей аэрацией. Однако сохраняется возможность того, что инфекция вызвана *S. pneumoniae*.

Таблица 2. Терапия внебольничной пневмонии

Течение	Возбудитель	Препараты выбора	Препараты резерва
Нетяжелое течение, возраст < 60 лет, без сопутствующей патологии. Лечение амбулаторное	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин 0,5–1,0 г внутрь 3 раза в сутки Амоксициллин/клавуланат 0,625 г внутрь 3 раза в сутки	Эритромицин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки Кларитромицин 0,5 г внутрь 2 раза в сутки
Тяжелое течение. Независимо от возраста	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella</i> spp.	Цефотаксим 2 г внутривенно каждые 8 ч или цефтриаксон 2 г внутривенно каждые 24 ч + эритромицин 0,5 г внутривенно каждые 6 ч	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутрь 3 раза в сутки + эритромицин 0,5 г внутривенно каждые 6 ч
Легionеллезная пневмония (тяжелое течение, отсутствие эффекта от пенициллинов и цефалоспоринов)	<i>Legionella pneumophila</i>	Эритромицин 0,5 г внутривенно каждые 6 ч	Рифампицин 0,6 г внутривенно каждые 12 ч
У лиц, страдающих алкоголизмом, и наркоманов (трактуется как аспирационная)	<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , анаэробы	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч	Цефазолин 1–2 г внутривенно или внутримышечно каждые 8 ч + метронидазол 500 мг внутривенно каждые 8 ч
На фоне гриппа	Повышенная вероятность <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч	Цефазолин 1–2 г внутривенно каждые 8 ч
Абсцедирующая пневмония	<i>S. aureus</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч	Цефазолин 1–2 г внутривенно каждые 8 ч + метронидазол 500 мг внутривенно каждые 8 ч
У больных с сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечная недостаточность)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> и другие энтеробактерии	Цефотаксим 2 г внутривенно каждые 8 ч Цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч
На фоне хронического бронхита, у курильщиков	<i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> (тяжелое течение)	Цефотаксим 2 г внутривенно каждые 8 ч Цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки Цефепим 2 г внутривенно каждые 12 ч (при тяжелом течении)	Ципрофлоксацин 400 мг внутривенно каждые 8 ч ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки
Атипичная пневмония (неострое начало, выраженная интоксикация при невысокой температуре тела, артралгии. Возможны вспышки в организованных коллективах)	Хламидии, микоплазмы	Эритромицин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки Кларитромицин 0,5 г внутрь 2 раза в сутки	Доксициклин 0,2 г/сут

Таблица 3. **Терапия нозокомиальной (госпитальной) пневмонии**

Предрасполагающие факторы	Возбудители	Стартовая терапия	Альтернативная терапия
Палата общего профиля, пациент ранее не получал антибактериальную терапию	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i>	Цефотаксим 1–2 г внутривенно каждые 8 ч Цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч
Палата общего профиля, пациент ранее получал антибактериальную терапию	<b>Не получавшие цефалоспорины:</b> представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>S. aureus</i>  <b>Получавшие цефалоспорины:</b> часто микроорганизмы, устойчивые к цефалоспорином	Цефоперазон 2 г внутривенно каждые 8–12 ч + амикацин 15 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки  Ципрофлоксацин 0,4 г внутривенно каждые 12 ч + амикацин 15 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки	Ципрофлоксацин 0,4 г внутривенно каждые 12 ч + амикацин 15 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки  Меропенем 0,5–1 г внутри- венно каждые 8 ч Имипенем 0,5 г внутривенно каждые 6–8 ч
Вентилятор-ассоциированная пневмония ранняя (до 4 сут ИВЛ)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч	Цефотаксим 1–2 г внутри- венно каждые 8 ч или цефтриаксон 2 г внутри- венно 1 раз в сутки + метронидазол 500 мг внутривенно 3 раза в сутки или линкомицин 1200 мг внутривенно каждые 12 ч
Вентилятор-ассоциированная пневмония поздняя (после 4 сут ИВЛ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., MRSA	Цефепим 2 г внутривенно каждые 8–12 ч (+ ванкомицин 1 внутривенно каждые 12 ч при MRSA)	Имипенем 0,5 г внутривенно каждые 6–8 ч Меропенем 0,5–1 г внутри- венно каждые 8 ч (+ ванко- мицин 1 г внутривенно каждые 12 ч при MRSA)

Таблица 4. **Спектр активности антибиотиков, используемых для терапии внебольничного перитонита**

Антибиотик(и)	Грам(+)	Грам(-)	Анаэробы
Амоксициллин/клавуланат	+	+	+
Цефалоспорины III поколения +	-/+	+	-
Метронидазол	-	-	+
Фторхинолоны* +	+/-	+	-
Линкомицин	+/-	-	+
Карбапенемы	+	+	+

\* «Старые» фторхинолоны – ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин.

По данным микробиологической лаборатории КМЛДО, большинство штаммов *P. aeruginosa* – основного возбудителя нозокомиальной пневмонии – были устойчивы к амикацину, ципрофлоксацину, цефтазидиму и пиперациллину. При этом сохранялась чувствительность к карбапенемам.

### **Обострение хронического бронхита**

Легкое течение. Возраст до 65 лет, умеренная бронхообструкция – объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) > 50%, редкие обострения (< 4 раз в год), без сопутствующей патологии. Основные возбудители: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*.

Препараты выбора: амоксициллин или макролиды внутрь.

Течение средней тяжести. Возраст – старше 65 лет, выраженная бронхообструкция (ОФВ<sub>1</sub> < 50%), частые обострения (> 4 раз в год) и/или сопутствующие болезни, и/или недостаток питания, и/или терапия глюкокортикоидами. Основные возбудители: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколений, фторхинолоны.

Тяжелое течение. Основные возбудители: *H. influenzae*, *P. aeruginosa*.

Таблица 5. Терапия интраабдоминальных инфекций

Диагноз	Возбудители	Стартовая терапия	Альтернативная терапия
Инфекции желчевыводящих путей (деструктивный холецистит, эмпиема желчного пузыря, холангит, механическая желтуха, абсцесс печени, билиарный сепсис)	Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	Пефлоксацин 400 мг внутривенно каждые 12 ч + линкомицин 1200 мг внутривенно каждые 12 ч	Цефоперазон 2 г внутривенно каждые 8–12 ч + метронидазол 0,5 г внутривенно каждые 8 ч
Перитонит внебольничный (деструктивный аппендицит, перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки более 12 ч, кишечная непроходимость, ранения тонкой и толстой кишки)	Ассоциация представителей семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , рода <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 6–8 ч	Цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки или цефотаксим 1–2 г внутривенно каждые 8 ч, или цефоперазон 2 г внутривенно каждые 8–12 ч внутривенно + метронидазол 0,5 г внутривенно каждые 8 ч
Нозокомиальный перитонит	<b>Если больной не получал цефалоспорины:</b> семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>	Цефоперазон 2 г внутривенно каждые 8–12 ч или цефтазидим 2 г внутривенно каждые 8 ч, или цефепим 2 г внутривенно каждые 8–12 ч + метронидазол 0,5 г внутривенно каждые 8 ч	Пефлоксацин 400 мг внутривенно каждые 8–12 ч + линкомицин 1200 мг внутривенно каждые 12 ч
	<b>Если больной получал цефалоспорины:</b> микроорганизмы, устойчивые к цефалоспорином	Меропенем 0,5 г внутривенно каждые 8 ч или имипенем 0,5 г внутривенно каждые 8 ч	Ципрофлоксацин 0,4 г внутривенно каждые 8–12 ч + метронидазол
Панкреонекроз	Ассоциация представителей семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.	Пефлоксацин 400 мг внутривенно каждые 8–12 ч + линкомицин 1200 мг внутривенно каждые 12 ч	Меропенем 0,5 г внутривенно каждые 8 ч или имипенем 0,5 г внутривенно каждые 8 ч
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит)	Ассоциация <i>N. gonorrhoeae</i> (25–50%), <i>C. trachomatis</i> (25–30%), <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч + доксициклин 0,2 г/сут или эритромицин 0,5 г внутривенно каждые 6 ч	Цефалоспорины III поколения (кроме цефтазидима) + метронидазол + доксициклин или эритромицин

Препараты выбора: ципрофлоксацин, антисинегнойные цефалоспорины.

### Эмпиема плевры

Залог успеха – адекватное дренирование.

*Эмпиема плевры после деструктивной пневмонии.* Возбудители: *S. aureus* ± анаэробы.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч.

Альтернативные препараты – цефалоспорины I–II поколений + антианаэробный препарат (метронидазол, линкомицин): цефазолин 1,0–2,0 г внутривенно или внутримышечно каждые 8 ч или цефуроксим 0,75–1,5 г внутривенно каждые 8 ч + линкомицин 1200 мг внутривенно каждые 12 ч, или метронидазол 500 мг внутривенно каждые 8 ч.

*Эмпиема плевры после хирургических операций.* Основные возбудители: *P. aeruginosa*, семейство *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* + анаэробы.

Антисинегнойный цефалоспорин + амикацин + метронидазол; или ципрофлоксацин + амикацин + метронидазол; или линкомицин; или карбапенемы (монотерапия)

### Интраабдоминальные инфекции

Отличительные особенности – полимикробный характер инфекции. Возбудители – представители нормальной микрофлоры кишечника: ассоциация грамотрицательных бактерий (обычно семейства *Enterobacteriaceae*, чаще *E. coli*), анаэробов (наиболее часто – *Bacteroides fragilis*) и реже – грамположительных кокков (обычно *Enterococcus* spp. и стрептококки группы D).



Таблица 6. Терапия внебольничного сепсиса

Факторы риска	Возбудители	Лечение
Без факторов риска	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>N. meningitidis</i>	Амоксициллин/клавуланат + аминогликозиды, цефтриаксон + аминогликозиды
Искусственные клапаны	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>	Оксациллин, цефазолин, ванкомицин
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i>	Оксациллин, цефазолин, ванкомицин
Цитостатики, кортикостероиды	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , энтеробактерии, <i>Candida</i> spp.	Цефтриаксон, фторхинолоны, флуконазол
Больные после спленэктомии	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>N. meningitidis</i>	Цефтриаксон + аминогликозиды

Таблица 7. Стартовая терапия сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Очаг	Возбудители	Лечение
Инфекция полости рта	<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , анаэробы ( <i>Peptococcus</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.)	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I–II поколений + линкомицин или метронидазол, карбапенемы
Инфекция верхних дыхательных путей	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы (при хроническом синусите), <i>P. aeruginosa</i> (при злокачествен- ном наружном отите)	Амоксициллин/клавуланат, цефазолин + линкомицин, антисинегнойные препараты (при злокачественном наружном отите)
Пневмония внебольничная	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефотаксим
Пневмония госпитальная	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., MRSA	Цефепим + амикацин, карбапенемы, ванкомицин при MRSA
Инфекция желчевыводящих путей	Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.	Цефоперазон + метронидазол, ципрофлок- сацин + линкомицин, амоксициллин/ клавуланат, карбапенемы
Интраабдоминальная инфекция	Ассоциация <i>E. coli</i> (или других энтеробакте- рий), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон или цефотаксим + метронидазол или линкомицин, пefлоксацин + линкомицин, карбапенемы
Раневая инфекция	<i>S. aureus</i> , семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы	Цефтриаксон или цефотаксим + линко- мицин или метронидазол, пefлоксацин + линкомицин, карбапенемы
Сепсис после аборта	Ассоциация <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>C. perfringens</i> (при криминальных абортах), возможно присутствие в первичном очаге инфекции <i>N. gonorrhoeae</i> и <i>C. trachomatis</i>	Амоксициллин/клавуланат + доксициклин или макролид, цефалоспорин III–IV поколений (кроме цефтазидима) + метро- нидазол + доксициклин или макролид, фторхинолон + метронидазол или линко- мицин + доксициклин или макролид, карбапенемы + доксициклин или эритро- мицин
Послеродовой сепсис	Ассоциация <i>Streptococcus</i> spp., представите- лей семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (чаще <i>E. coli</i> ), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорин III–IV поколений (кроме цефтазидима) + метронидазол, фторхинолоны + линкоми- цин, карбапенемы

Таблица 8. Стартовая терапия нозокомиального сепсиса. Основные возбудители: представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, MRSA, ампициллинорезистентные штаммы *Enterococcus* spp., *Candida* spp.

Факторы риска	Возбудители	Терапия
Без факторов риска антибиотикорезистентности	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны
Риск полирезистентности (предшествующая антибактериальная терапия, пребывание в ОРИТ, ИВЛ, обширные операции)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., MRSA, <i>Candida</i> spp.	Цефепим + амикацин, ципрофлоксацин + амикацин, карбапенемы ± амикацин Ванкомицин при MRSA, флуконазол при <i>Candida</i> spp.
Катетерассоциированный сепсис	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> (часто MRSA), <i>Candida</i> spp.	Ванкомицин +/- рифампицин

Принципы лечения: адекватная хирургическая санация, антибиотик или комбинация антибиотиков должны перекрывать весь спектр возможных возбудителей (табл. 4, 5).

По данным многоцентрового исследования NPRS (1997), в России резистентность кишечной палочки к ампициллину составляет 33%, к гентамицину – 13–91%.

Таким образом, комбинация ампициллина с гентамицином в настоящее время не может быть рекомендована в качестве стартовой терапии внебольничного перитонита. Препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат.

### Сепсис

Прежде всего необходима санация источника инфекции (табл. 6–8).

Сепсис следует подразделять на внебольничный и нозокомиальный.

Основные возбудители: грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки). Риск приобретенных механизмов антибиотикорезистентности невелик.

*Сепсис внебольничный у пациентов без септического шока и полиорганной недостаточности:* в данном стационаре принято решение начинать стартовую терапию внебольничного сепсиса с септическим шоком и/или полиорганной недостаточностью с карбапенемов. После улучшения состояния и получения микробиологических данных возможна коррекция терапии.

### Инфекционный эндокардит (нативные клапаны)

Основные возбудители: зеленящие стрептококки, энтерококки, бактерии группы НАСЕК, *S. aureus* (у внутривенных наркоманов).

Препараты выбора: бензилпенициллин – 24 млн ЕД /сут в 6 введений + гентамицин 3 мг/кг/сут в 2–3 введения.

Альтернативные препараты: цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз в сутки + гентамицин 3 мг/кг/сут в 2–3 введения.

При отсутствии эффекта следует думать о возможной этиологической роли энтерококков и перейти на лечение ванкомицином в комбинации с гентамицином.

При эндокардите, вызванном *S. aureus* (у внутривенных наркоманов): оксациллин 1–2 г 6 раз в сутки или цефазолин 2 г 3 раза в сутки + гентамицин 3 мг/кг/сут в 2–3 введения. При отсутствии эффекта следует иметь в виду MRSA и перейти на терапию ванкомицином.

### Инфекционный эндокардит (искусственные клапаны)

Основной возбудитель – *S. epidermidis*, часто метициллинорезистентный.

Препарат выбора: ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно капельно в 2 введения.

### Заключение

В настоящей статье представлен опыт разработки протоколов антибактериальной терапии в отдельно взятом лечебном учреждении – стационаре Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения.

Данные рекомендации по антибактериальной терапии не «слепо» скопированы с каких-либо зарубежных или отечественных руководств, а являются адаптированными к локальным условиям стационара, включая локальные данные об антибиотикорезистентности.

## Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru))

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес [cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

### Требования к представляемым рукописям

#### Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

#### Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

#### Вторая страница

Вторая страница должна содер-

жать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

#### Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

#### Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений  $p$ , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите

детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

#### Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

## Статьи в журналах

### 1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin D.M., Clayton D., Black R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

2. Организация в качестве автора  
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

3. Автор не указан  
Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

### 5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1): 275-82.

### 6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

### 7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

### 8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9 (2):XI-XII.

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. Статья, содержащая опровержение

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniorrhaphy 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., Redfern S.J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. Организация в качестве автора и издателя

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. Глава в книге

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Материалы конференции

Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. Доклад на конференции

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MED-INFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US),

Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

#### 23. Диссертация

Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

#### 24. Патент

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

### Другие опубликованные материалы

#### 25. Газетная статья

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

#### 26. Аудио- и видеоматериалы

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

#### 27. Юридические материалы

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on

Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

#### 28. Карта

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

#### 29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

#### 30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

#### 31. Классическая литература

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

### Неопубликованные материалы

#### 32. В печати

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

### Электронные материалы

#### 33. Журнальная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### 34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA

Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### 35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

### Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

### Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

### Сокращения и символы

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).