

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной
химиотерапии

Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
Смоленской государственной
медицинской академии

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»
www.m-vesti.ru

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

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
на 2-е полугодие 2004 г. агентства
«Распечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

По объединенному каталогу «Пресса
России» на 2-е полугодие 2004 г.
агентства «АПР»:
38290 – для индивид. подписчиков;
38041 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

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

Адрес электронной почты:

cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:

www.antibiotic.ru/cmacc

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

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Болезни и возбудители

А.И. Синопальников, А.В. Воробьев – Тяжелый острый
респираторный синдром: новые фрагменты головоломки108

Вопросы терапии

С.Н. Козлов, С.А. Рачина, О.А. Егорова, И.В. Гудков, Л.А. Емельянова,
О.В. Дмитренко, Т.Ф. Добровольская, А.А. Карамышева, В.Б. Кузин,
Э.А. Ортенберг, Ш.Х. Палютин, С.А. Чемезов, Л.С. Страчунский –
Фармакотерапия острого среднего отита у взрослых
в амбулаторной практике: результаты многоцентрового
фармакоэпидемиологического исследования124

В.А. Руднов – Глюкокортикостероиды в терапии
септического шока: история продолжается133

Лабораторная диагностика

М.Н. Зубков – Сбор, транспортировка биологического материала
и трактовка результатов микробиологических исследований143

О.У. Стецюк, Г.К. Решедько – Сравнение результатов определения
чувствительности к антибиотикам грамотрицательных
аэробных бактерий диско-диффузионным методом
на среде АГВ и агаре Мюллера – Хинтона155

Методические рекомендации

А.В. Веселов – Ведение пациентов с кандидозом:
обзор новых рекомендаций IDSA168

Периоперационная антибиотикопрофилактика
в абдоминальной хирургии (Пособие для врачей)186

Опыт работы

Г.В. Ершов, Д.Н. Бочкарев, И.В. Смоленов – Этиологическая структура
и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний
органов малого таза у женщин193

Корреспонденция

О.А. Егорова – Тимпаноцентез: риск осложнений преувеличен201

Информация

Список конференций204

Краткие правила для авторов208

Главный редактор:

А.И. Синопальников Москва

Зам главного редактора:

А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:

А.В. Беденков Смоленск

Редакционная коллегия:

Г.Е. Афиногенов С.-Петербург

А.А. Визель Казань

А.А. Воробьев Москва

Н.А. Ефименко Москва

М.Н. Зубков Москва

Л.К. Катосова Москва

Н.Н. Климко С.-Петербург

Р.С. Козлов Смоленск

Ю.В. Лобзин С.-Петербург

В.В. Малеев Москва

В.А. Насонова Москва

Э.А. Ортенберг Тюмень

В.И. Петров Волгоград

В.В. Покровский Москва

М.Н. Преображенская Москва

В.А. Руднов Екатеринбург

А.М. Савичева Москва

С.В. Сидоренко Москва

Л.С. Страчунский Смоленск

И.С. Тартаковский Москва

А.А. Тотолян С.-Петербург

А.А. Фирсов Москва

Г.Я. Ценева С.-Петербург

С.Б. Якушин Смоленск

Editor-in-Chief:

A.I. Sinopalnikov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:

A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:

A.V. Bedenkov Smolensk

Editorial Board:

G.E. Afinogenov St.-Petersburg

A.A. Vizel Kazan

A.A. Vorobyov Moscow

N.A. Efimenko Moscow

M.N. Zubkov Moscow

L.K. Katosova Moscow

N.N. Klimko St.-Petersburg

R.S. Kozlov Smolensk

Ju.V. Lobzin St.-Petersburg

V.V. Maleev Moscow

V.A. Nasonova Moscow

E.A. Ortenberg Tjumen

V.I. Petrov Volgograd

V.V. Pokrovskiy Moscow

M.N. Preobrazhenskaya Moscow

V.A. Rudnov Ekaterinburg

A.M. Savicheva Moscow

S.V. Sidorenko Moscow

L.S. Stratchounski Smolensk

I.S. Tartakovski Moscow

A.A. Totoljan St.-Petersburg

A.A. Firsov Moscow

G.Ya. Tseneva St.-Petersburg

S.B. Yakushin Smolensk

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США

Дж. Бартлетт Балтимор, США

И. Березняков Харьков, Украина

Х. Гарау Барселона, Испания

Ж. Занель Манитоба, Канада

Э. Каплан Миннеаполис, США

Д. Корналия Верона, Италия

С. Леви Бостон, США

Д. Ливермор Лондон, Великобритания

Т. Мацеи Флоренция, Италия

Т. Мацумото Китакуши, Япония

К. Набер Штраубинг, Германия

К. Норд Гудинге, Швеция

А. Родлоф Лейпциг, Германия

Э. Рубинштейн Тель-Хашомер, Израиль

International Advisory Board:

P. Appelbaum Hershey, USA

J. Bartlett Baltimore, USA

I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine

J. Garau Barcelona, Spain

G. Zhanel Manitoba, Canada

E. Kaplan Minneapolis, USA

G. Cornaglia Verona, Italy

S. Levy Boston, USA

D. Livermore London, UK

T. Mazzei Florence, Italy

T. Matsumoto Kitakyushu, Japan

K. Naber Straubing, Germany

C. Nord Huddinge, Sweden

A. Rodloff Leipzig, Germany

E. Rubinstein Tel-Hashomer, Israel

Редактор номера:

Кузнецова С.М. Москва

Editor of Issue:

Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2004, Vol. 6, No 2

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

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

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

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

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmac

Peer reviewed

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

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

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Diseases and Pathogens

A. Sinopalnikov, A. Vorobiov – Severe Acute Respiratory Syndrome:
New Pieces of Puzzle108

Therapeutic Issues

S.N. Kozlov, S.A. Ratchina, O.A. Egorova, I.V. Gudkov, L.A. Emelyanova,
O.V. Dmitrenok, T.F. Dobrovolskaya, A.A. Karamysheva, V.B. Kuzin,
E.A. Ortenberg, S.K. Palyutin, S.A. Tchemezov, L.S. Stratchounski –
Drug Therapy of Acute Otitis Media in Adult Outpatients:
Results of the Multicenter Pharmacoepidemiological Study124

V.A. Rudnov – Corticosteroids in the Treatment
of Septic Shock: the History is Going on133

Laboratory Diagnostics

M.N. Zubkov – Biological Specimen Collection, Transport,
and Interpretation of Microbiological Results143

O.U. Stetsiouk, G.K. Reshedko – Comparison of Results of Antimicrobial
Susceptibility Testing of Gram-negative Aerobic Bacteria
by Disc Diffusion on Mueller-Hinton Agar and AGV Medium155

Guideline

A.V. Veselov – Management of Patients with Candidiasis:
Overview of New IDSA Guidelines168

Antimicrobial Prophylaxis in Abdominal Surgery186

Personal Experience

G.V. Ershov, D.N. Botchkarev, I.V. Smolenov – Etiological Structure
and Antimicrobial Resistance of Pathogens Isolated from Women
with Pelvic Inflammatory Diseases193

Correspondence

O.A. Egorova – Tympanocentesis: the Risk of Complications
is Overestimated201

Information

Conference Diary204

Instructions for Authors208

«Ltd Publishing House «M-Vesti»
Moscow

УДК 616.24-008.4-036.22

Тяжелый острый респираторный синдром: новые фрагменты головоломки

А.И. Синопальников, А.В. Воробьев

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

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) – новое высококонтагиозное респираторное заболевание вирусной этиологии, впервые появившееся в ноябре 2002 года на территории провинции Гуандун на юге Китая и стремительно распространившееся по территории 29 государств Европы, Азии, Северной и Южной Америки и Австралии. Ценой экстраординарных усилий мирового сообщества пандемия была

остановлена, однако спустя несколькими более 5 месяцев было сообщено о новых случаях ТОРС с неустановленным источником инфицирования. В данной статье содержатся дополненные с учетом современных представлений данные о заболевании.

Ключевые слова: ТОРС, вирусная инфекция, эпидемиология, эпидемия.

Severe Acute Respiratory Syndrome: New Pieces of Puzzle

A. Sinopalnikov, A. Vorobiov

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

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a new highly contagious disease, which first appeared in Guangdong province on the south of continental China and spread through 29 countries of Europe, Asia, North and South America, Africa and Australia. Pandemic was stopped at the cost of

extraordinary effort of world community but five months later new cases of SARS with no data about the source of infection appeared. This article contains recent update on SARS.

Key words: SARS, viral infection, epidemiology, outbreak.

5 июля 2003 г. эксперты ВОЗ объявили об окончании пандемии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в Тайване, последнем в числе регионов с продолжающимся распространением этой инфекции. Новое заболевание, вызванное неизвест-

ной прежде разновидностью коронавируса, поразило более 8 тыс. человек и завершилось для более 700 из них летальным исходом. Прямые и косвенные затраты, направленные на борьбу со стремительным распространением этой инфекции, составили несколько десятков миллиардов долларов. В условиях недостаточного знания природы заболевания, отсутствия эффективной вакцины и действенной этиотропной терапии ценой экстраординарных противоэпидемических мероприятий пандемия была взята под контроль. До конца 2003 г. было выявлено всего два случая заболевания,

Контактный адрес:
Александр Игоревич Синопальников
Тел./факс: (095) 263-5372
Эл. почта: aisyn@online.ru

развившегося у сотрудников лабораторий, работавших с культурой нового коронавируса и которые, к счастью, не привели к новой эпидемической вспышке ТОРС.

Однако в начале 2004 г. ТОРС вновь напомнил о себе: в январе в КНР было зафиксировано четыре новых, не связанных между собой случая заболевания, источники которых не были установлены.

Предыдущая статья, посвященная ТОРС, была опубликована в 3-м номере журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (2003 г., с. 225–242). Что же изменилось в представлениях об этом заболевании за прошедшие полгода?

Краткое изложение истории развития пандемии ТОРС

Начало пандемии

Первые упоминания о неизвестной ранее форме «атипичной пневмонии», резистентной к проводимой терапии, появились 16 ноября 2002 г. Официально местом зарождения пандемии признается провинция Гуандун, расположенная на юге континентальной части КНР (рис.1). Местность характеризуется теплым и влажным климатом; плотность населения в провинции высока – около 445 человек на 1 кв. км; основное занятие жителей провинции – сельскохозяйственные работы.

ТОРС оказался совершенно новым для человечества заболеванием. В силу этого, а также ряда других обстоятельств, среди которых: жесткая цензура в средствах массовой информации, недоста-

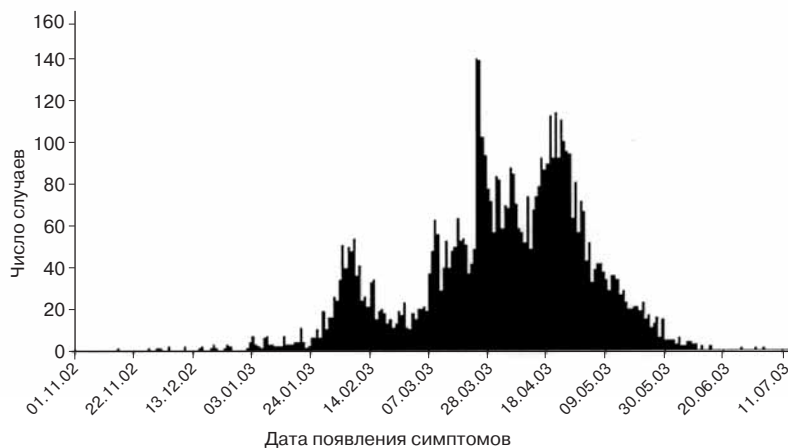


Рис. 2. Динамика появления новых случаев вероятного ТОРС (по дате появления симптомов) по всему миру ($n=5910$) с 1.11.02 по 10.07.03 (не указано 2527 случаев заболевания, в том числе 2521 случай в Китае с неизвестной датой появления симптомов). Адаптировано из: www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html.



Рис. 1. Дельта реки Чжуцзян (провинция Гуандун, КНР). Подчеркнуты названия городов, в которых были отмечены первые случаи ТОРС.

точно развитая инфраструктура сельских районов провинции и пр. - с определенностью назвать «место рождения» первого случая этого заболевания не представляется возможным. С достаточной долей определенности можно назвать лишь область зарождения пандемии – дельту реки Чжуцзян. Проведенный позже экспертами ВОЗ и представителями здравоохранения Китая ретроспективный анализ позволил установить, что первые 7 случаев заболевания (из известных) были зафиксированы в различных населенных пунктах провинции Гуандун, при этом очевидной связи между этими случаями выявить не удалось. Было также установлено, что 6 из 7 случаев стали начальными звеньями 2–3-уровневых цепочек заболевания (к 30 ноября 2002 г. уже было известно о 34 случаях заболевания ТОРС).

Идентификация возбудителя ТОРС

В начале марта 2003 г. исследователи из Гонконга и Германии объявляют об обнаружении в респираторном секрете, полученном от больных ТОРС, микроорганизма, идентифицированного как метапневмовирус (hMPV, *человеческий метапневмовирус*) [1]. Вирус обнаруживали в большинстве случаев, хотя и не всегда.

17 марта 2003 г. ВОЗ инициируется программа сотрудничества ве-

дущих мировых исследовательских центров по идентификации возбудителя ТОРС. Для обмена информацией организуется уникальная высокоскоростная защищенная телекоммуникационная сеть. Акцент в сотрудничестве делается на максимально открытый и интенсивный обмен оперативно получаемой информацией. 24 марта 2003 г. исследователи из Гонконга объявляют о выделении от больных ТОРС микроорганизма из семейства *Coronaviridae* [2, 3]. Аналогичные данные были получены в лабораториях США и Германии.

Анализ гена, кодирующего синтез полимеразы вируса, указывает на отличие вируса от прежде известных представителей этого семейства, вызывающих заболевания у человека. Новую разновидность коронавируса предлагается назвать «ТОРС-ассоциированный коронавирус Урбани» (ТОРС-аКВ). 12 апреля 2003 года Центром геномных исследований Майкла Смита (The Michel Smith Genome Sciences Centre) сообщается о завершении секвенирования РНК вируса. 16 апреля 2003 г. ВОЗ подтверждает роль новой разновидности коронавируса как возбудителя ТОРС в соответствии с постулатами Коха.

Таким образом, благодаря исключительной по интенсивности работе и тесному сотрудничеству исследователей идентификация возбудителя заболевания выполняется в беспрецедентно короткие сроки - немногим более месяца. Кажется, что разработка высокочувствительных и специфичных диагностических тестов – вопрос нескольких недель.

Дальнейшее распространение ТОРС и взятие эпидемии под контроль

Несмотря на строжайшую изоляцию больных и тщательное обследование контактировавших с ними лиц эпидемия продолжает стремительно распространяться: в конце марта - начале апреля количество ежедневно регистрируемых случаев вероятного ТОРС составляет около 200; случаи заболевания отмечены на территории 15 стран Европы, Азии, Северной Америки и Австралии. Общее количество случаев вероятного ТОРС к концу марта 2003 г. превышает 1600. Наибольший рост числа заболевших происходит в апреле 2003 г. – более 4000 новых случаев (рис. 2), заболевание регистрируется на территории 29 стран: список пополняется государствами Африки и Южной Америки.

К середине апреля 2003 г. из Института Бергарда Нохта сообщается о готовности нескольких вариантов постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления РНК вируса; также продолжается разработка тестов для серологической диагностики заболевания. Впрочем, ожидания пре-

взошли реальную ценность диагностических тест-систем. Так, характерные для ТОРС низкие концентрации вируса и антител к нему в начале заболевания в значительном числе случаев не обнаруживаются, что позволяет подтвердить диагноз лишь в период выраженных клинических проявлений инфекции. Отсюда и ограниченная эффективность мероприятий эпидемиологического контроля.

Поиск эффективных средств этиотропной терапии, в том числе и среди препаратов, проходящих клинические испытания, оказывается безрезультатным. Единственным действенным средством борьбы с распространением пандемии является ужесточение противоэпидемических мероприятий. В этой области государствами предпринимаются экстраординарные усилия. 19 апреля 2003 г. Вьетнам закрывает границу с Китаем на всем ее более чем тысячекилометровом протяжении. В Китае жестоко наказываются должностные лица, чья деятельность способствовала столь масштабному распространению эпидемии на его территории. Принимается постановление, позволяющее подвергать нарушивших карантин суровому наказанию, вплоть до смертной казни; пассажирам авиалайнеров, совершающих международные перелеты, предлагается заполнять анкеты о состоянии здоровья, в аэропортах вводится строгий контроль состояния здоровья пассажиров.

Данные меры оказываются эффективными, и в мае 2003 г. заболеваемость ТОРС составляет около 60%, а в июне – лишь 3% от апрельских значений соответствующего показателя. Стремительно сокращается и список регионов с продолжающимся распространением вируса. И, наконец, 5 июля 2003 г. из Тайваня, остающегося последним в списке, сообщается об отсутствии новых случаев вероятного ТОРС на протяжении двойного максимального инкубационного периода заболевания – 20 дней. Пандемию удается обуздать.

Новые случаи заболевания в сентябре и декабре 2003 г.

10 сентября 2003 г. ВОЗ сообщила о подтвержденном случае ТОРС в Сингапуре. Заболевание развилось у 27-летнего сотрудника лаборатории, работавшего с возбудителем лихорадки Западного Нила. Также в данной лаборатории велись работы и с культурой ТОРС-аКВ. Причиной инфицирования признана случайная контаминация биологического образца. Исследование контактов больного не выявило вторичных случаев заболевания.

17 декабря 2003 г. было сообщено о случае заболевания у сотрудника микробиологической лаборатории в Тайване. Во время инкубационного перио-

да пациент совершил деловую поездку в Сингапур. Вторичных случаев ТОРС зафиксировано не было.

Начало 2004 года: новые случаи ТОРС

26 декабря 2003 г. региональное представительство ВОЗ получило извещение о новом вероятном случае ТОРС. Пациент – 32-летний тележурналист, проживающий и работающий в Гуанчжоу. 5 января 2004 г. сообщается о положительных результатах лабораторных тестов и подтверждении диагноза двумя референтными лабораториями Гонконга. До конца января 2004 г. в Гуанчжоу регистрируется еще два подтвержденных и один вероятный случай ТОРС. Как и в первом случае, источник возбудителя не установлен; заболевшие не контактировали друг с другом. У всех четырех пациентов заболевание протекает в нетяжелой форме; вторичных случаев ТОРС не зафиксировано.

Власти КНР отдают распоряжение об уничтожении 10 000 особей вида *Paguma larvata*, несмотря на отсутствие подтверждения их роли в распространении возбудителя ТОРС и предупреждение ВОЗ о вероятности вспышки заболевания в связи с проведением подобного мероприятия.

В прессе появляются сообщения о предварительных результатах анализа генома штамма ТОРС-аКВ, выделенного у первого из заболевших: структура генома вируса отличается от таковой уже изученных разновидностей ТОРС-аКВ [4].

В начале января 2004 г. в КНР возобновляет деятельность комиссия экспертов ВОЗ, цель работы – поиск природного резервуара возбудителя ТОРС.

Этиология ТОРС

16 апреля 2003 г. эксперты ВОЗ сообщили о подтверждении роли ТОРС-аКВ как возбудителя ТОРС.

Коронавирусы (подкласс *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, род *Coronavirus*) – семейство, объединяющее РНК-содержащие оболочечные вирусы. Название семейства определило наличие у большей части его представителей заметных при электронной микроскопии особых выростов внешней липидосодержащей оболочки, в совокупности напоминающих корону. Коронавирусы характеризуются относительно большим размером (диаметр вириона составляет 100–140 нм, выросты оболочки увеличивают диаметр еще на 20 нм). Геном коронавирусов является наибольшим среди известных РНК-содержащих вирусов и находится в диапазоне 27–32 тыс. пар оснований.

На основании степени сходства геномов коронавирусы подразделяют на 3 группы. Коронавирусы первой (вирусы перитонита собак и кошек, вирус

инфекционного гастроэнтерита свиней, человеческий коронавирус 229Е и др.) и второй (вирус гепатита кошек и собак, человеческий коронавирус ОС43 и др.) групп являются возбудителями заболеваний у млекопитающих. Коронавирусы третьей группы (например, вирус инфекционного бронхита птиц, коронавирус индюков) вызывают заболевания у птиц. У животных коронавирусы могут вызывать тяжелые, зачастую смертельные респираторные, неврологические и кишечные заболевания. В человеческой популяции до появления ТОРС-аКВ вирусы этого семейства (человеческие коронавирусы 229Е, ОС43) считались возбудителями нетяжелых респираторных заболеваний. Имеются многочисленные описания вызванных коронавирусами заболеваний нижних дыхательных путей у взрослых и детей, а также энтероколита новорожденных [5, 6].

Геном ТОРС-аКВ имеет ряд выраженных отличий от геномов всех изученных прежде коронавирусов, в том числе человеческих. Наиболее близкими к нему по составу являются геномы кошачьего и бычьего коронавирусов, а также человеческого коронавируса ОС43 и коронавируса свиней. Уникальность генома ТОРС-аКВ, возможно, приведет к выделению этого вируса в отдельную – четвертую группу коронавирусов [7]. Анализ структуры ТОРС-аКВ позволяет сказать, что этот вирус не является мутантной разновидностью известных коронавирусов. Важной особенностью ТОРС-аКВ является высокая частота рекомбинации РНК.

Геном ТОРС-аКВ насчитывает 29727 пар нуклеотидов. Две основные перекрывающиеся рамки считывания (ORF) включают 71% генома вируса. 12 ORF содержат гены, включающие S (*spike*), кодирующий белок шипов, E (*envelope*) – оболочки, M (*membrane*) – мембраны и N (*nucleocapsid*) – нуклеокапсид. Остальные ORF содержат информацию об уникальных полипептидах вируса; судя по содержанию кода, очевидного сходства данных полипептидов с известными белками не имеется [8].

Эпидемиология ТОРС

Источник заболевания и пути передачи инфекции

Источником ТОРС-аКВ является больной ТОРС. Наибольшая опасность заражения связана с контактом с респираторными секретами больного, в меньших концентрациях вирус обнаруживается в фекалиях, моче, слюне и слезной жидкости больного.

Вероятность инфицирования наиболее велика при контакте с тяжелобольными или пациентами с

Таблица 1. Динамика содержания РНК ТОРС-аКВ при определении методом ПЦР с обратной транскриптазой в респираторных образцах, фекалиях и моче больных ТОРС [10]

Биологические образцы	Дни после начала заболевания				
	0–2	3–5	6–14	15–17	21–23
	% положительных результатов				
Носоглоточные аспираты, мазки из носоглотки ($n=392$)	31	43	57–60	35	13
Фекалии ($n=50$)	0	57	86–100	33	43
Моча ($n=20$)	–	–	50	35	21

быстрым прогрессированием клинических проявлений заболевания. На протяжении первых 5 суток после появления симптомов вероятность передачи инфекции является весьма небольшой [9]. Имеются единичные сообщения о передаче инфекции в продромальном периоде заболевания (первые 6 дней после появления симптомов).

В этом контексте особый интерес вызывают результаты исследования динамики содержания ТОРС-аКВ в биологических образцах, полученных от больных ТОРС на различных стадиях заболевания. Исследовались носоглоточный аспират/мазки из носа и глотки, фекалии и моча заболевших (табл. 1).

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что наибольшая контагиозность наблюдается спустя примерно 10 дней после появления симптомов заболевания.

Степень риска инфицирования от больных с легким течением заболевания исследована недостаточно, спорным остается и вопрос о вероятности передачи инфекции в продромальном периоде ТОРС.

Не установлена и природа развития эпизодов «сверхинфицирования» (superspreading events)¹: определяется ли их возникновение своеобразием течения заболевания, характеристиками вируса или особенностями передачи инфекции.

Основной способ распространения ТОРС-аКВ связан с контактом с респираторными секретами больного ТОРС. До последнего времени считалось, что вирус распространяется посредством аэрозольного механизма передачи, однако проведенный анализ цепочек распространения инфекции привел к иному выводу. Среднее количество вторичных случаев ТОРС составило около 3, что соответствует заболеванию, демонстрирующему скорее контактный, а не аэрозольный механизм передачи возбудителя (к примеру, среднее количество вторичных случаев заболевания при гриппе составляет около

10) [11]. Столь низкое число вторичных случаев при ТОРС можно объяснить распространением вируса на частицах большего размера на значительно меньшие расстояния, чем при классической воздушно-капельной инфекции (например, при гриппе) [10].

Эта точка зрения, приобретающая все большее количество сторонников, предполагает уменьшение затрат, связанных с предотвращением воздушно-капельного распространения инфекции и оказавшихся столь ощутимыми для стран, вовлеченных в пандемию ТОРС. Справедливости ради необходимо отметить, что данная концепция не может объяснить эпизоды «сверхинфицирования», когда количество вторичных случаев заболевания оказывалось значительно выше среднего.

Непосредственный контакт с фекалиями, а также с биологическими жидкостями способен (теоретически) привести к инфицированию. Однако передача ТОРС-аКВ с использованием фекально-орального механизма в отличие от коронавирусных инфекций у животных не имеет большого значения в распространении ТОРС.

Факторы риска развития ТОРС

В настоящее время факторами риска развития ТОРС считаются:

- работа в медицинском учреждении;
- близкий и (или) продолжительный контакт с больным ТОРС, с его респираторными секретами, фекалиями или биологическими жидкостями;
- пожилой возраст;
- мужской пол;
- наличие сопутствующих заболеваний.

Контакт с дикими животными, привезенными из Южного Китая, сопряжен с вероятностью выявления серологических признаков инфекции [10].

Роль животных в распространении ТОРС

Вопрос о роли животных в распространении ТОРС, равно как и о происхождении первого случая заболевания, по-прежнему остается открытым.

¹ Данный термин предлагается вместо ранее использовавшегося понятия «суперинфектор» (superspreader) [10]

В конце мая 2003 г. исследователями из Университета Гонконга в ходе работы по поиску источника ТОРС-аКВ у ряда животных был выявлен вирус, геном которого оказался близок геному ТОРС-аКВ. Коронавирус был выявлен у 6 из 7 гималайских циветт (*Paguma larvata*) и енотовидной собаки (*Nyctereutes procyonoides*). У части особей наличие вируса было подтверждено методом ПЦР. Еще у одного животного – китайского хорькового барсука (*Melogale moschata*) были обнаружены антитела против ТОРС-аКВ.

Найденный вирус оказался очень похожим, но не идентичным ТОРС-аКВ: РНК вируса отличалась от РНК ТОРС-аКВ наличием дополнительных 29 последовательностей нуклеотидов. Сыворотка, взятая у животных, подавляла рост ТОРС-аКВ; в свою очередь, сыворотка, полученная от больного ТОРС, подавляла рост вируса, полученного от животных.

Крайне интересным оказалось то, что среди последовательностей РНК ТОРС-аКВ, имеющихся в GenBank (база данных, содержащая информацию по всем известным последовательностям нуклеотидов, часть Международной базы данных последовательностей нуклеотидов) была найдена одна последовательность, содержащая 29 дополнительных нуклеотидов.

При проведении целенаправленного иммунологического исследования у 8 (40%) из 20 торговцев животными, у 3 (20%) из 15 мясников и у 1 (5%) из 20 торговцев овощами были найдены антитела к ТОРС-аКВ [10]. При этом ни у одного из обследованных в течение предшествующих 6 мес симптомов ТОРС не наблюдалось.

Изучение распространенности ТОРС-аКВ среди животных продолжается; за последнее время положительные результаты ПЦР и (или) серологических реакций были получены при обследовании еще ряда животных; среди них яванские макаки (*Macaca fascicularis*), фруктовые летучие мыши, змеи и дикие свиньи [10, 12].

Учитывая то, что ТОРС-аКВ не наблюдался ранее ни среди животных, ни в человеческой популяции, можно было бы предположить, что, напротив, в среду животных вирус попал от человека. Однако существующие представления о механизме преодоления инфекционным агентом межвидового барьера противоречат этой гипотезе: в подобных случаях, как правило, количество нуклеотидных последовательностей генома не увеличивается, а уменьшается. Более того, ни у одного из заболевших ТОРС разновидность коронавируса, аналогичная распространенной среди животных, обнаружена не была. Возможно, после изучения генотипа разновидности

ТОРС-аКВ, выделенного у заболевших ТОРС в 2004 году, будут сделаны другие выводы, касающиеся роли животных в передаче возбудителя заболевания. До середины февраля 2004 года публикаций на данную тему не появлялось.

Таким образом, основной гипотезой возникновения заболевания по-прежнему остается гипотеза о контакте человека с животным – носителем ТОРС-аКВ. Исследования, которые дадут более определенный ответ на вопросы о происхождении ТОРС-аКВ и вероятности существования резервуаров инфекции в дикой природе, продолжаются.

Говоря о возможности переноса ТОРС-аКВ животными, необходимо упомянуть о данных, касающихся домашних животных. В ходе эксперимента, проведенного в Гонконге, были обследованы животные, проживавшие вместе с больными ТОРС в жилищном комплексе Амои Гарденс (Amoi Gardens Estate). У ряда из них (кошки, собаки) был выделен ТОРС-аКВ, при секвенировании РНК которого была определена полная его идентичность штаммам, выделяемым у человека.

Согласно другим данным, грызуны, куры, гуси, индюки и утки, по-видимому, не являются переносчиками вируса. ТОРС-аКВ не был обнаружен в органах тараканов, однако найден в их экскрементах [10].

До настоящего времени (февраль 2004 г.) официальные данные о структуре генома штамма (штаммов) ТОРС-аКВ, выделенного (выделенных) у заболевших в январе 2004 г., отсутствуют. Неясно также, имеется ли связь между появлением новых случаев заболевания и массовым истреблением циветт в начале января 2004 г.

Устойчивость вируса в окружающей среде

Имеющиеся данные по данному вопросу нельзя назвать полными, однако промежуточные результаты исследований свидетельствуют о выдающейся (по сравнению с другими коронавирусами) устойчивости ТОРС-аКВ к действию факторов окружающей среды.

Известно, что при комнатной температуре вирус способен сохранять жизнеспособность на пластиковых поверхностях до 72 ч, в фекалиях – более 2 сут, а при повышении рН последних (например, при диарее) – до 4 сут. Моча больного ТОРС может содержать живой вирус на протяжении, по крайней мере, 24 ч. Таким образом, максимальный срок, на протяжении которого вирус, находящийся вне организма больного, способен вызывать заболевание, составляет, по меньшей мере, 96 ч [13].

Вирус чувствителен к ультрафиолетовому излучению, действию высоких температур (при температуре 56° С инактивация вируса происходит через

15 мин), таким распространенным дезинфектантам, как 10% раствор гипохлорита натрия, формальдегид, 75% раствор этилового спирта, 2% раствор фенола и др. (вирус погибает через 5 мин после начала воздействия перечисленными растворами).

Клиническая картина ТОРС

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют какие-либо методы исследования, позволяющие установить диагноз ТОРС на ранней стадии. Клинические проявления заболевания неспецифичны, в связи с чем предположение о наличии у пациента ТОРС должно рассматриваться с учетом особенностей течения заболевания, деталей анамнеза, физического обследования пациента, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Клинические проявления

Наиболее распространенным симптомом ТОРС является лихорадка выше 38°С. Данный симптом указан экспертами ВОЗ в определении вероятного случая ТОРС. Частота развития лихорадки у больных ТОРС, по данным различных исследований, составляет от 94 до 100% [14–17]. Впрочем, на ранних стадиях заболевания или в случае наличия у пациента сопутствующих заболеваний, сопровождающихся гипореактивностью иммунной системы, лихорадка может и отсутствовать. Повышение температуры тела нередко сопровождается ознобом, головной болью, слабостью и оглушенностью. Менее часто у пациентов наблюдаются такие симптомы, как боль в горле, кашель, насморк, тошнота и рвота. Диарея являлась одним из ведущих симптомов ТОРС во время вспышки заболевания в жилом комплексе Амои Гарденс (Гонконг), однако в остальных случаях данный симптом встречался достаточно редко.

Вопрос о бессимптомном течении заболевания изучен недостаточно. Какие-либо выводы о возможности бессимптомного течения ТОРС и его распространенности можно будет сделать после выполнения масштабных исследований иммунного статуса населения областей, затронутых пандемией.

Гематологические проявления

По имеющимся данным, лимфопения и тромбоцитопения встречается в 98% случаев заболевания. Эти изменения нарастают к началу второй недели и постепенно разрешаются, начиная с третьей недели заболевания [18]. У ряда пациентов (до 30%) лимфопения сохраняется вплоть до пятой недели после появления симптомов заболевания. У большинства обследованных наблюдалось снижение содержания в крови CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, выраженная

степень которого ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания.

В первую неделю заболевания у 64% обследованных определялась транзиторная лейкопения, а у 61% на второй и третьей неделях заболевания отмечался лейкоцитоз. Нейтрофилез (>7,5×10⁹/л) отмечался у 82% больных, что, возможно, отражает широкое использование кортикостероидов при лечении больных ТОРС.

Тромбоцитопения в подавляющем большинстве случаев была незначительно выраженной, что не требовало вливания тромбоцитарной массы.

Другие гематологические проявления ТОРС включают в себя повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы [15, 17, 19, 20]. Некоторые эксперты связывают повышение уровня ЛДГ с повреждением легочной паренхимы [14], тогда как другие объясняют гиперферментемию влиянием проводимой противовирусной терапии (рибавирином) [17]. Рядом специалистов повышение сывороточных концентраций ЛДГ связывается с высокой вероятностью фатального исхода заболевания [14].

Изменение сывороточных концентраций электролитов не является специфичным для ТОРС и комментируется некоторыми экспертами как влияние проводимой терапии на экскреторную функцию почек [17].

Рентгенологические проявления

Наличие изменений на рентгенограмме органов грудной клетки на момент появления лихорадки является типичным для ТОРС и отмечается в 70–80% случаев [17, 21]. К начальным рентгенологическими проявлениями заболевания относят небольшого размера гетерогенные затемнения в проекции одного или обоих легких. Спустя 1–2 дня инфильтрация приобретает генерализованный (очагово-сливной) характер. На момент появления лихорадки односторонний монофокусный инфильтративный процесс наблюдался в 49–55%, тогда как мультифокусные или двусторонние изменения – в 21–45% случаев ТОРС [14, 17].

Очагово-инфильтративные изменения, как правило, локализируются в периферических отделах легких. Для ТОРС не характерно развитие плеврального выпота, кавитации и внутригрудной лимфаденопатии. В части случаев выраженные рентгенологические изменения «соседствуют» со сдержанными клиническими проявлениями и скудной аускультативной симптоматикой [14].

Анализ динамики рентгенологических изменений в легких у 138 больных ТОРС позволил выде-

лить 4 варианта развития инфильтративных изменений в легких [21]:

- в 70,3% случаев вслед за нарастанием выраженности инфильтративных изменений следует их обратное развитие;
- в 17,4% случаев имеет место лабильность динамики рентгенологических изменений;
- в 7,3% случаев динамика очагово-инфильтративных изменений малозаметна;
- в 5,1% случаев наблюдается прогрессирование рентгенологических изменений с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

В ряде наблюдений рентгенологические изменения в легких на момент появления лихорадки могут отсутствовать; зарегистрированы также отдельные случаи ТОРС без рентгенологических признаков легочной инфильтрации на протяжении всего заболевания [22].

При компьютерной томографии визуализируются характерные для ТОРС субплевральные фокусы уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Изменения локализуются преимущественно в нижних отделах легких, особенно на ранних стадиях заболевания. На более поздних стадиях заболевания объем пораженной легочной паренхимы увеличивается и присоединяются изменения в центральных отделах легких.

Помимо собственно инфильтративных изменений могут также наблюдаться истончение междольных перегородок и бронхоэктазы. Изменения при ТОРС могут быть неотличимы от картины, наблюдающейся при облитерирующем бронхиолите с организуемой пневмонией или при интерстициальной пневмонии.

Специалистами из Госпиталя Принца Уэльского (Гонконг, Китай) предложен следующий алгоритм рентгенологического обследования при ТОРС [23]:

- при наличии симптомов ТОРС и рентгенологических признаков инфильтративного процесса в легких пациенту показано выполнение рентгенографии органов грудной клетки в динамике;
- при наличии симптомов ТОРС и отсутствии рентгенологических признаков инфильтрации легочной паренхимы пациенту показано выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки для подтверждения диагноза заболевания. В дальнейшем рекомендуется выполнение рентгенографии органов грудной клетки в динамике.

Особенности клинического течения

Согласно результатам наиболее репрезентативного исследования, включавшего анализ 1425 слу-

чаев ТОРС в Гонконге, средняя продолжительность инкубационного периода заболевания составляет 6,4 дня (в 95% случаев 5,3–7,8 дня), среднее максимальное отклонение – 16,7 дня; соответственно у 95% пациентов заболевание развивается в течение ближайших 14,2 суток с момента инфицирования [16]. Данная продолжительность максимального инкубационного периода заболевания превышает таковую в ранее опубликованных рекомендациях по диагностике и лечению ТОРС. Для уточнения этого важного вопроса требуется проведение более масштабных исследований с тщательным анализом давности, кратности и продолжительности контактов больных ТОРС с источником инфекции. Неясным остается и влияние пути передачи инфекции на продолжительность инкубационного периода.

Описано несколько вариантов течения ТОРС, при которых выраженность симптомов колеблется от минимальной до жизнеугрожающей. В последнем случае время от момента появления первых клинических симптомов и до развития острой дыхательной недостаточности с необходимостью интенсивной терапии и вентиляционной поддержки составляет около 7–10 дней.

В клиническом течении ТОРС можно выделить условно три фазы [15]:

1-я фаза заболевания (период продрома) продолжается около недели и характеризуется лихорадкой, мышечными болями, зачастую ознобом, непродуктивным кашлем, головной болью и оглушенностью. На фоне проведения стандартной терапии, рекомендуемой экспертами ВОЗ, в среднем через 48 часов лихорадка регрессирует. У ряда пациентов к концу первой недели симптоматика разрешается.

2-я фаза заболевания (в случае его дальнейшего развития) у большинства пациентов характеризуется повторной волной лихорадки и снижением парциального напряжения кислорода (PaO_2) в артериальной крови. Новый пик лихорадки у 85% пациентов наблюдается в среднем через 8,9 суток после появления первых симптомов заболевания, а прогрессирование рентгенологических изменений в легких – у 80% больных в среднем через 7,4 суток. На 10–15-е сутки после появления симптомов происходила сероконверсия, коррелирующая со снижением вирусной нагрузки.

Приблизительно у 20% больных заболевание переходит в **3-ю фазу** с развитием ОРДС и необходимостью вентиляторной поддержки. У отдельных пациентов наблюдается развитие выраженной лимфопении, нозокомиального сепсиса и полиорганной недостаточности.

Таблица 2. Факторы риска летального исхода при ТОРС [24]

Факторы риска	Ссылки	Число наблюдений
Пожилый возраст, выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, высокая активность ЛДГ в сыворотке крови	Lee N., et al. [14]	138
Пожилый возраст, выраженная лимфопения, повышение активности АлАТ в сыворотке крови, позднее начало терапии рибавирином и глюкокортикостероидами	Peiris J.S., et al. [3]	50
Пожилый возраст, хронический гепатит В	Peiris J.S., et al. [15]	75
Сахарный диабет, наличие сопутствующих заболеваний (связь с пожилым возрастом)	Booth C.M., et al [17]	144
Пожилый возраст, высокая активность ЛДГ в сыворотке крови	Wong R., et al. [18]	157
Низкое содержание в крови CD4+ и CD8+ клеток	Wong R., et al. [18]	31

Летальность при ТОРС

Согласно расчетам экспертов ВОЗ средняя величина показателя летальности при ТОРС составила около 15% (в различных возрастных группах от 0 до 50%) [10].

В нескольких исследованиях была предпринята попытка установления факторов риска неблагоприятного исхода заболевания (табл. 2).

Диагностика ТОРС

В отличие от большинства других вирусных заболеваний, при которых вирусная нагрузка в период клинической манифестации оказывается максимальной, при ТОРС вирусная нагрузка, равно как и выделение ТОРС-аКВ в окружающую среду становятся наибольшими лишь спустя несколько дней после появления первых симптомов. Данная особенность ТОРС является серьезным препятствием широкому использованию наиболее специфичного из доступных методов диагностики – ПЦР с обратной транскриптазой – в ранней диагностике заболевания.

Молекулярные тесты

Методом молекулярной диагностики ТОРС является ПЦР с обратной транскриптазой. РНК ТОРС-аКВ определяется в сыворотке крови, респираторных секретах, слезной жидкости, моче и фекалиях больного ТОРС. В настоящее время доступны следующие коммерческие наборы для проведения ПЦР диагностики ТОРС: RealArt™ НРА-Coronavirus LC RT PCR – Artus (Германия) и Armored RNA®SARS (BNI-1) – Ambion Diagnostics (США). Данный диагностический метод в настоящее время не позволяет с уверенностью диагностировать ТОРС (вероятная контаминация образца может привести к получению ложноположительного результата), равно как и исключить диагноз (недостаточно высокая чувствительность предпо-

лагает вероятность ложноотрицательного результата).

Так, положительный результат ПЦР при исследовании назофарингеальных аспиратов наблюдался в 32% случаев на 1–3-й день и в 68% случаев на 14-й день после появления первых симптомов заболевания. На более поздних стадиях заболевания определение ТОРС-аКВ в фекалиях и моче больных показало, что в среднем через 14,2 сут после начала болезни положительный результат ПЦР при исследовании фекалий был получен у 65 больных (97% обследованных), а при исследовании мочи – через 15,2 сут в 42% случаев [15].

В настоящее время продолжают исследования, направленные на повышение чувствительности ПЦР в диагностике ТОРС. Например, сотрудники Института тропической медицины Бернгарда Нохта (Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine) в отличие от традиционной ПЦР, при которой выполняется амплификация гена обратной транскриптазы вируса, продолжают разработку ПЦР с геном нуклеокапсида ТОРС-аКВ [25].

Выделение вируса в клеточной культуре

Наличие вируса в биологическом образце может быть подтверждено его выделением в клеточной культуре (например, в культуре клеток почки *Ceropithecus aethiops* – клеток Vero). Положительный результат исследования свидетельствует о присутствии вируса в исследуемом образце, однако отрицательный результат не исключает диагноза ТОРС. Для проведения исследований с живой культурой вируса уровень биологической безопасности лаборатории согласно классификации ВОЗ должен быть не ниже третьего [26].

Серологические тесты

Для серологической диагностики ТОРС могут быть использованы следующие диагностические тесты:

- иммуноферментный анализ (ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay*), который позволяет определять наличие IgM и IgG. Достоверные положительные результаты с использованием данного метода могут быть получены в среднем через 21 день после появления симптоматики ТОРС;

- непрямая реакция иммунофлюоресценции, которая позволяет выявить наличие IgM и IgG, начиная примерно с 10 дня после развития заболевания. Возможно количественное выражение положительного результата теста с использованием титрования сыворотки крови больного;

- реакция нейтрализации, при выполнении которой исследуется способность сыворотки крови пациента угнетать рост ТОРС-аКВ в клеточной культуре.

Обнаружение у обследуемого антител к ТОРС-аКВ в ходе динамического наблюдения свидетельствует о перенесенном (переносимом) заболевании. Отсутствие соответствующих антител через 21 день после появления симптомов заболевания с большой вероятностью исключает диагноз ТОРС.

Таким образом, существующие в настоящее время лабораторные тесты позволяют подтвердить диагноз ТОРС с высокой вероятностью лишь на поздних стадиях заболевания и играют в диагностике заболевания лишь вспомогательную роль. Основное же значение придается адекватной оценке клинической картины и эпидемиологического анамнеза.

1 мая 2003 г. ВОЗ были опубликованы пересмотренные определения случая, подозрительного на ТОРС, и случая вероятного ТОРС, позволяющие упорядочить диагностический поиск [27].

Случай, подозрительный на ТОРС

1. Пациент, предъявляющий жалобы на повышение температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ и кашель либо затруднение дыхания + одно или более условий из ниже перечисленных:

- близкий контакт со случаем, подозрительным на ТОРС или случаем вероятного ТОРС;

- пребывание в регионе, эндемичном по ТОРС;

2. Пациент, погибший вследствие неизвестной респираторной инфекции, вскрытия которого по какой-либо причине не проводилось.

Случай вероятного ТОРС:

1. Случай, подозрительный на ТОРС, с рентгенологическими признаками пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома;

2. Случай, подозрительный на ТОРС, с положительными результатами \neq лабораторного теста;

3. Случай, подозрительный на ТОРС, с данными аутопсии, подтверждающими наличие острого рес-

пираторного дистресс-синдрома неустановленной природы.

Лечение ТОРС

В настоящее время лекарственные средства, способные с удовлетворительной эффективностью использоваться в лечении ТОРС, не найдены, однако апробировано несколько схем терапии, оказывающих наиболее выраженное лечебное действие при этом заболевании.

Антибактериальная терапия

Особенности развития ТОРС определяют сложности, возникающие при диагностике заболевания на ранних этапах. В этой связи терапию антибактериальными препаратами, направленную против потенциальных бактериальных возбудителей пневмонии, следует начинать как можно раньше и прекращать только в случае подтверждения небактериальной природы легочного поражения. Антибиотик должен быть активен в отношении бактерий – возбудителей внебольничной пневмонии и присутствовать в международных или национальных (региональных) рекомендациях по лечению этого заболевания.

Тем не менее значительное число пациентов выздоравливало и при отсутствии в применяемых схемах терапии антибактериальных препаратов [28].

В силу высокой активности в отношении актуальных возбудителей внебольничной пневмонии, а также доказанного иммуномодуляторного эффекта [29, 30] наиболее часто использовались левофлоксацин и азитромицин.

Противовирусная терапия

Данные об эффективности некоторых противовирусных препаратов, использовавшихся в эмпирической терапии ТОРС, приведены ниже.

Рибавирин. С учетом широкого спектра действия, включающего как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы, данный препарат назначался наиболее часто. Противовирусная активность рибавирина в отношении ТОРС-аКВ не была доказана, в связи с чем его использование в лечении ТОРС подвергалось критике со стороны ряда специалистов. Результаты выполненных позже исследований по уточнению активности этого противовирусного препарата в отношении ТОРС-аКВ оказались обескураживающими: в нетоксических концентрациях рибавирин не оказывал действия на вирус как *in vitro* [31], так и *in vivo* [15, 32]. Известно, что препарат обладает иммуномодулирующим эффектом при ряде вирусных инфекций [33, 34], однако наличие такового при ТОРС доказано не было.

Озельтамивира фосфат. Противовирусное действие препарата определяется его способностью подавлять активность нейраминидазы вируса гриппа. Озельтамивир использовался в некоторых китайских центрах в составе комбинированной терапии ТОРС. Эффективность препарата при ТОРС не доказана; рекомендаций по его применению при данном заболевании не существует, несмотря на вероятный положительный эффект в случае наличия у пациента гриппа.

Лопинавир и ритонавир. Комбинация этих препаратов, используемая в комплексной терапии ВИЧ-инфекции, подавляет активность протеаз ВИЧ, что приводит к замедлению репликации вируса. Опубликованные в декабре 2003 года результаты ретроспективного исследования по оценке эффективности комбинации лопинавира и ритонавира в рамках комплексной терапии 75 больных ТОРС свидетельствовали о преимуществах данной схемы лечения, что выражалось в снижении частоты ИВЛ и пульс-терапии глюкокортикоидами, а также в уменьшении летальности [35]. Применение данной комбинации препаратов является перспективным и нуждается в дальнейшей оценке в ходе последующих исследований.

Интерфероны. Различные разновидности интерферонов с успехом используются в терапии многих вирусных заболеваний. Эффективность практического применения интерферона- α при ТОРС достоверно не установлена; имеющиеся данные позволяют оценить эффективность комбинации интерферона с тимозином или человеческим иммуноглобулином [36, 37]. По-видимому, эффективность применения интерферона- α при ТОРС не является выдающейся, что было подтверждено результатами проведенного исследования активности интерферонов различных групп в отношении ТОРС-аКВ.

Использование в схеме терапии при ТОРС консенсус-интерферона (рекомбинантного интерферона, на 88% гомологичного человеческому интерферону α -2b и примерно на 30% – человеческому интерферону- β) оказалось более эффективным. Согласно предварительным результатам применение консенсус-интерферона в сочетании с глюкокортикоидами у больных ТОРС ускоряло обратное развитие рентгенологических изменений в легких, снижало выраженность гематологических проявлений и уменьшало частоту перевода пациентов на ИВЛ [38].

Изучение активности интерферонов α , β и γ в отношении возбудителя ТОРС *in vitro* было проведено в конце июля 2003 года в Германии. В исследовании оценивалось влияние интерферона α -2b

(Intron A[®], Essex Pharma), интерферона β -1b (Betaferon[®], Schering) и интерферона γ -1b (Imukin[®], Boehringer Ingelheim) на рост культуры двух различных штаммов ТОРС-аКВ. Наибольшую противовирусную активность продемонстрировал интерферон- β ; он же обладал и наибольшей селективностью действия, превосходя таковую интерферона α -2b в 50–80 раз [39].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о наибольшей эффективности при ТОРС интерферона- β и консенсус-интерферона.

Человеческий иммуноглобулин. В ряде клиник в Китае в терапии ТОРС использовался человеческий гамма-глобулин [36, 37], который использовался в комбинированной терапии ТОРС совместно с интерфероном- α и глюкокортикоидами; в этой связи достоверно оценить его эффективность затруднительно.

Недостаточно изученным является вопрос об эффективности применения при ТОРС плазмы реконвалесцентов. Результаты ее применения у 57-летней пациентки с ТОРС свидетельствуют о перспективности данного метода терапии [40].

Традиционная и альтернативная медицина

Начиная с первых случаев ТОРС в схемы его терапии в Китае включались средства традиционной китайской медицины, определить эффективность которых не представляется возможным [41, 42]. Описания случаев изолированного использования подобных препаратов отсутствуют.

Одним из препаратов традиционной медицины, эффективность которого при ТОРС в последнее время усиленно исследуется, является глицирризин – вещество, выделяемое из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Препарат обладает доказанным противовирусным и иммуномодулирующим действием. Эффективность глицирризина при СПИДе, вирусных гепатитах В и С, других вирусных инфекциях была доказана в ряде исследований [43–49]. Немецкими исследователями была изучена сравнительная активность *in vitro* против ТОРС-аКВ таких противовирусных препаратов, как 6-азауридин, пиразофуридин, микофеноловая кислота, рибавирин и глицирризин [50]. Из перечисленных препаратов в наибольшей степени репликацию ТОРС-аКВ угнетал глицирризин. При этом необходимо отметить, что микофеноловая кислота и рибавирин вообще не продемонстрировали какой-либо противовирусной активности.

Глюкокортикоиды

Назначение глюкокортикоидов при ТОРС определяется их свойством модифицировать интенсивность воспалительной реакции. Огромный опыт их использования на различных стадиях (фазах) ТОРС был получен во многих странах, затронутых пандемией ТОРС, прежде всего в Китае [14, 51–53]. Анализ результатов проведенных исследований позволил определить нижеследующие основные принципы назначения глюкокортикоидов при ТОРС:

- глюкокортикоиды должны назначаться только в случае выраженной воспалительной реакции. Применение глюкокортикоидов на начальном этапе ТОРС способно затянуть период репликации вируса, тогда как задержка применения гормонов способствует ускорению каскада патологических проявлений воспаления и повышению вероятности летального исхода;
- доза глюкокортикоидов должна рассчитываться индивидуально, с учетом антропометрических показателей, тяжести заболевания и состояния иммунного статуса пациента;
- продолжительность курса терапии глюкокортикоидами должна оптимизироваться в соответствии с достигаемым терапевтическим эффектом; так, слишком короткий курс может не оказать значимого влияния на течение заболевания; напротив, излишне продолжительный прием ведет к учащению развития нежелательных эффектов.

Добавляя к лечению больного ТОРС глюкокортикоиды, следует помнить о немалом количестве нежелательных явлений, возникающих при их применении, в том числе о повышении риска бактериальной суперинфекции, в связи с чем необходимо обеспечение адекватной антибактериальной поддержки.

Типичным является некоторое отставание регресса рентгенологических изменений от наметившейся положительной динамики клинических проявлений. Данное обстоятельство оказывается весьма важным и при проведении глюкокортикоидной терапии у больных, а именно, усиление «стероидной поддержки» на основании отсутствия динамики на рентгенограммах, несмотря на улучшение состояния больного, ведет к росту бактериальной суперинфекции [54].

Вспомогательная и искусственная вентиляция легких при ТОРС

Прогрессивное нарастание симптомов ТОРС приводит к развитию у пациента гипоксемии и других проявлений острой дыхательной недостаточности,

что требует модификации проводимой терапии и (или) применения методов вспомогательной или искусственной вентиляции легких.

Перевод пациента на ИВЛ должен осуществляться при снижении сатурации артериальной крови (SaO_2) менее 96% или при повышении минутного объема дыхания (VE) более 6 л. Даже при квалифицированном выполнении интубации, подборе оптимального режима вентиляции и адекватной седативной поддержке метод способен привести к развитию целого ряда осложнений: баротравме, пневмотораксу, вентилятор-ассоциированной пневмонии и др. Своевременное назначение вспомогательной вентиляции легких может предупредить необходимость ИВЛ и уменьшить вероятность развития перечисленных осложнений; кроме того, адекватная вспомогательная вентиляция может способствовать снижению потребности в увеличении дозы глюкокортикоидов.

Согласно выводам ряда экспертов, контагиозность больного ТОРС, находящегося на ИВЛ или вспомогательной вентиляции легких, особенно при увлажнении вдыхаемой газовой смеси, возрастает [10]. В подобных случаях меры санитарного контроля, касающиеся как больного (антимикробные фильтры в контуре выдоха дыхательной аппаратуры), так и персонала медицинских учреждений (регулярная дезинфекция помещений, использование средств индивидуальной противинфекционной защиты), должны тщательно соблюдаться.

Прочие препараты с неуточненной эффективностью

В ряде исследований, промежуточные результаты которых были опубликованы в конце 2003 г., препаратами, ингибирующими ТОРС-аКВ *in vitro*, назывались промазин (психотропный препарат), никлозин (противогельминтный препарат) [54] и пентоксифиллин [55]. Также сообщалось и о потенциальной роли в лечении ТОРС блокаторов ангиотензин-превращающего фермента. Результаты испытаний вышеперечисленных препаратов предстоит уточнить.

Схемы терапии ТОРС

Приводимые ниже схемы терапии ТОРС наиболее часто способствовали благоприятному исходу заболевания. Тем не менее, при их оценке следует учитывать последние результаты исследования по оценке эффективности отдельных лекарственных средств (например, недостаточно высокая эффективность интерферона- α *in vitro* по сравнению с таковой интерферона- β , отсутствие способ-

ности подавлять репликацию ТОРС-аКВ у рибавирина и пр.).

Ниже приводится стандартизованный протокол терапии ТОРС, разработанный специалистами Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital (Гонконг) [56].

Антибактериальная терапия: левофлоксацин по 500 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин/клавуланат по 375 мг 3 раза в сутки (при подозрении на туберкулез, а также детям и беременным).

Рибавирин и метилпреднизолон. Данная комбинация препаратов присоединяется к антибактериальной терапии при наличии одной из следующих ситуаций:

- рентгенографические признаки распространенной или двусторонней пневмонической инфильтрации;
- отсутствие положительной рентгенологической динамики;
- лихорадка, сохраняющаяся более 2 суток со дня начала терапии;
- рентгенологические, клинические или лабораторные признаки прогрессирования заболевания;
- $\text{SaO}_2 < 95\%$ при дыхании окружающим воздухом.

Режим дозирования глюкокортикоидов (курс лечения – 21 день):

- метилпреднизолон по 1 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно на протяжении 5 суток;
- на протяжении следующих 5 суток метилпреднизолон по 1 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно;
- на протяжении следующих 5 суток преднизолон по 0,5 мг/кг 2 раза в сутки перорально;
- на протяжении следующих 3 суток преднизолон по 0,5 мг/кг в сутки перорально;
- на протяжении следующих 3 суток преднизолон по 0,25 мг/кг в сутки перорально.

Режим дозирования рибавирина (курс лечения – 10–14 суток):

- рибавирин по 400 мг 3 раза в сутки внутривенно на протяжении, по крайней мере, 3 суток (или до стабилизации состояния больного);
- затем рибавирин по 1,2 г 2 раза в сутки перорально.

Пульс-терапия метилпреднизолоном. Проводится в случае сохраняющейся лимфоцитопении и при наличии, по крайней мере, двух условий – усугубление симптоматики, отрицательная рентгенологическая динамика, снижение SaO_2 . Метилпред-

низолон вводят по 500 мг в сутки внутривенно на протяжении 2 суток, после чего продолжается терапия глюкокортикоидами в стандартном режиме.

Вентиляция легких. Рассмотреть возможность перевода пациента на вспомогательную вентиляцию легких или ИВЛ при снижении $\text{SaO}_2 < 96\%$ и $\text{VE} > 6$ л или при нарастании одышки.

Схема терапии, признанная одной из наиболее эффективных по данным анализа результатов лечения больных ТОРС в центральных госпиталях провинции Гуандун [36]:

- левофлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки внутривенно + азитромицин по 600 мг в сутки внутривенно;
- интерферон- α по 3 млн. ЕД в сутки внутримышечно;
- при отсутствии динамики или нарастании выраженности клинических и рентгенологических проявлений начать внутривенное введение метилпреднизолона на протяжении 5–14 суток. Суточную дозу метилпреднизолона рассчитывать в соответствии с объемом пораженной легочной паренхимы: 160 мг при поражении одной доли; 320 мг при выявлении инфильтрации более, чем в одной доле легкого; при отсутствии эффекта суточную дозу увеличить до 320–720 мг;
- при $\text{SaO}_2 < 96\%$ начать ингаляции увлажненным кислородом (3–5 л/мин); при сохраняющейся одышке начать вспомогательную вентиляцию легких с поддержанием положительного давления в дыхательных путях;
- при неэффективности вспомогательной вентиляции рассмотреть возможность перевода пациента на ИВЛ;
- в случае усугубления симптоматики рассмотреть целесообразность назначения пациенту иммуноглобулинов и (или) иммуномодуляторов.

Профилактика ТОРС

Специфическая иммунопрофилактика

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о достаточно высокой генетической стабильности ТОРС-аКВ, что внушает надежды на разработку вакцины, которая бы обладала приемлемой иммуногенностью. Ускорить работы по созданию вакцины позволяют имеющиеся наработки в области специфической иммунопрофилактики ВИЧ-инфекции, а также заболеваний животных, вызываемых коронавирусами [57]. Сообщения о готовности образцов вакцины получены более чем из 50 научных центров 15 государств Европы, Северной Америки и Азии [58], ведущих работы в облас-

ти средств иммунопрофилактики ТОРС. При этом следует иметь в виду, что следующие после разработки вакцины клинические испытания ее, как правило, занимают несколько лет. Согласно официальным данным, появление вакцины против ТОРС ожидается не ранее, чем через 2 года при условии повторяющихся вспышек заболевания. В случае же, если эпидемиологическая обстановка будет благоприятной, то коммерчески доступная вакцина появится не ранее, чем через 4–5 лет.

Меры эпидемиологического контроля распространения ТОРС

При отсутствии до настоящего времени эффективной специфической иммунопрофилактики и диагностических методов ранней диагностики заболевания на первый план выступают строгая стандартизация мер эпидемиологического контроля и жесткий контроль за их выполнением. За последние месяцы был опубликован ряд документов, назначением которых является стандартизация мер по предотвращению распространения ТОРС в условиях как благоприятного развития событий (отсутствие или редкие случаи заболевания), так и повторения событий зимы-весны 2003 года. В числе этих документов такие, как Руководство по подготовке и действиям при ТОРС для учреждений общественного здравоохранения различных уровней [59], неоднократно упоминавшийся выше Согласительный документ по эпидемиологии ТОРС [10]. Инспирированным пандемией ТОРС можно считать и вторую редакцию Руководства по соблюдению биологической безопасности в лабораториях, первое издание которого было выпущено экспертами ВОЗ более 20 лет назад.

В новых документах предпринимается попытка оптимизации противоэпидемических мероприятий в зависимости от локальной эпидемиологической обстановки, что должно привести к уменьшению колоссальных затрат, связанных с изоляцией больных и лиц, контактировавших с ними.

Вместо заключения: февраль – май 2004 г.

За время подготовки номера журнала к печати появилась новая информация относительно ТОРС и редакция журнала предоставила авторам статьи возможность дополнить ее новыми фактами.

В конце января 2004 г. китайскими учеными были опубликованы результаты работы, отчасти проясняющие особенности эпидемиологии ТОРС [60]. В ходе исследования был проанализирован генетический материал 63 штаммов ТОРС-аКВ, выделенных от больных ТОРС из ряда провинций КНР, пе-

реносивших заболевание на различных этапах развития пандемии. Полученные данные позволили условно разделить пандемию 2002-2003 гг. на 3 этапа [61]:

1 этап (16 ноября 2002 г. – 31 января 2003 г.) – 2 наиболее распространенных штамма ТОРС-аКВ имеют достоверное сходство со штаммами, выделенными позже у ряда диких животных (циветты и др.). ТОРС-аКВ характеризуется высокой частотой мутации и низкой вирулентностью.

2 этап (31 января 2003 г. – 21 февраля 2003 г.) – происходит селекция наиболее вирулентных штаммов ТОРС-аКВ; зарегистрирован первый эпизод «сверхинфицирования». РНК распространенной на данном этапе разновидности вируса характеризуется отсутствием 21 последовательности нуклеотидов, что свидетельствует о переходе вирусом межвидового барьера. Высокая вирулентность доминирующего штамма обеспечивается оптимизацией S-гена РНК ТОРС-аКВ.

3 этап (31 февраля 2003 г. – июль 2003 г.) – вирус полностью адаптируется к существованию в человеческой популяции. Количество распространенных разновидностей ТОРС-КВ, вызывающих заболевание, является наименьшим и относительно фиксированным.

Полученные данные не являются прямым доказательством происхождения ТОРС-аКВ в животной популяции, однако свидетельствуют в пользу данной гипотезы. Кроме того, результаты данной работы позволяют объяснить случаи ТОРС с малой контагиозностью (например, случаи заболевания в начале 2004 года) инфицированием одним из «ранних» штаммов ТОРС-аКВ, очевидно, продолжающих циркулировать в животной популяции. С другой стороны, специалисты не исключают вероятности инфицирования от неустановленного источника, в том числе, от животных, высоковирулентной разновидностью ТОРС. Подтверждением этому предположению может служить серия случаев ТОРС, зарегистрированная в Пекине и южно-китайской провинции Аньхой в апреле этого года [62]. Начальными звеньями 2 цепочек ТОРС (всего 9 случаев подтвержденного ТОРС, включая 1 с летальным исходом) явились сотрудники лаборатории Национального Института Вирусологии (Пекин). Заболевание в большинстве случаев протекало тяжело и характеризовалось высокой контагиозностью, однако связи развития ТОРС с работой пациентов с культурой вируса установлено не было.

Результатами другого исследования [63] стало открытие возможности сосуществования и взаимодействия в организме больного ТОРС нескольких

разновидностей вируса (quasispecies). Подобная особенность ТОРС-аКВ может объяснять формирование нетипичной клинической картины заболевания.

За прошедшее время появились новые данные, касающиеся патогенеза заболевания и его внелегочных проявлений. При анализе образцов тканей вирус обнаруживался в легких, почках, головном мозге, желудке и тонкой кишке, паращитовидных железах, надпочечниках, поджелудочной железе, печени и потовых железах больных ТОРС [64, 65]. Полученные результаты позволили «приобщить» к перечню механизмов распространения ТОРС-аКВ передачу инфекции посредством секрета потовых желез.

Литература

1. http://www.who.int/csr/don/2003_03_19/en/
2. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm/>
3. Peiris J.S., Lai S.T., Poon L.L., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-25.
4. Philip P. Pan New SARS case confirmed. Washington Post Foreign Service; Tuesday, Jan 6, 2004; A11.
5. El-Sahly H.M., Atmar R.L., Glezen W.P., Greenberg S.B. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with «common cold» virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100.
6. Folz R.J., Elkordy M.A. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999; 115: 901-5.
7. Marra M.A., Jones S.J., Astell K.R., et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399-404.
8. Snijder E.J., Bredenbeek P.J., Dobbe J.C., et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol* 2003; 331: 991-1004.
9. Gay N., Ma S. Presentation on the modelling of data from Singapore. Global Meeting on the Epidemiology of SARS World Health Organization; Geneva, Switzerland; 16-17 May 2003.
10. <http://www.who.int/csr/sars/archive/epiconsensus/en/>
11. Riley S. Fraser C., Donnelly C.A., et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science* 2003; 300: 1961-66.
12. Cyranoski D., Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature* 2003; 423: 467-8.
13. http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html
14. Lee N., Hui D., Wu A., et al. A Major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1986-94.
15. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
16. Donnelly C.A., Ghani A.C., Leung G.M., et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
17. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: 2801-9.
18. Wong R., Wu A., To K.F., et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326: 1358-62.
19. Tsang K.W. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1977-85.
20. Poutanen S.M., Low D.L., Henry B., et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348 :1995-2005.
21. Wong K.T. Severe Acute Respiratory Syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003; 228: 401-13.
22. Rainer T.H., Cameron P.A., DeVilliers S., et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354-8.
23. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S.C. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003; 228: 395.
24. <http://www.sarsreference.com/index.htm>
25. <http://www15.bni-hamburg.de/bni/bni2/neu2/>
26. <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/labbiosafety.pdf>
27. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>
28. So L.K.Y., Lau A.C., Yam L.Y., et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-6.

29. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 359-71.
30. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother* 2001; 13: 3-8.
31. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045-6.
32. Van Vonderen M.G.A. Ribavirin in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Neth J Med* 2003; 61: 238-42.
33. Ning Q., Brown D., Parodo J., et al. Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998; 160: 3487-93.
34. Hultgren C., Milich D.R., Weiland O. The antiviral compound ribavirin modulates the T-helper (Th)1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998; 79: 2381-91.
35. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multi-centre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 399-406.
36. Zhao Z., Zhang F., Xu M. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003; 52: 715-20.
37. Wu W., Wang J., Liu P., et al. A hospital outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China. *Chin Med J* 2003; 116: 811-8.
38. Bob Roehr Alfacon-1 Plus Steroids Leads to Rapid Improvement in SARS Available from: <http://www.medscape.com>
39. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003; 362: 293-4.
40. Wong V.W., Dai D., Wu A.K., et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 199-201.
41. Lin L., Han Y., Yang Z.M. Clinical observation on 103 patients with severe acute respiratory syndrome treated by integrative traditional Chinese and western medicine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2003; 23: 409-13.
42. Xiao Z.L., Li Y.M., Chen R.C., et al. A retrospective study of 78 patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003; 116: 805-10.
43. Badam L. *In vitro* antiviral activity of indigenous glycyrrhizin, licorice and glycyrrhizic acid (Sigma) on Japanese encephalitis virus. *J Commun Dis* 1997; 29: 91-9.
44. Baba M., Shigeta S. Antiviral activity of glycyrrhizin against varicella-zoster virus *in vitro*. *Antiviral Res* 1987; 7: 99-107.
45. Ito M., Nakashima H. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the *in vitro* infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 1987; 7: 127-37.
46. Nakashima H., Matsui T. A new anti-human immunodeficiency virus substance, glycyrrhizin sulfate: endowment of glycyrrhizin with reverse transcriptase-inhibitory activity by chemical modification. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 767-71.
47. Hattori T., Kematsu S. Preliminary evidence for inhibitory effects of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Res* 1989; 11: 255-61.
48. Takahara T., Watanabe A. Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study. *J Hepatol* 1994; 21: 601-9.
49. Abe Y., Ueda T. Effectiveness of interferon glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Nippon Rinsho* 1994; 52: 1817-22.
50. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045-6.
51. Xiao Z.L., Li Y.M., Chen R.C., et al. A retrospective study of 78 patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003; 116: 805-10.
52. Ho J.C., Ooi G.C., Mok T.Y., et al. High dose pulse versus non-pulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1449-56.
53. Yao W., Chen Y., Zhang L., et al. Chest X-ray changes after discontinuation of glucocorticoids treatment on severe acute respiratory syndrome (5 cases report). *Beijing Da Xue Xue Bao* 2003; 35 (Suppl): 26-8.
54. <http://www.china.org.cn/english/scitech/78957.htm>
55. Martin J.F., Jimenez J.L., Munoz-Fernandez A. Pentoxifylline and severe acute respiratory syndrome (SARS): a drug to be considered. *Med Sci Monit* 2003; 9: 29-34.
56. So L.K.Y., Lau A.C.W., Yam L.Y.C., et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-6.
57. De Groot A.S. How the SARS vaccine effort can learn from HIV-speeding towards the future, learning from the past. *Vaccine* 2003; 21: 4095-104.
58. <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr83/en/>
59. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sarsprepplan.htm>
60. www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/303/5664/1666
61. Ruder K. SARS may still be jumping from animals to people. *GNN News Article*. Available from: <http://www.genomenewsnetwork.com/articles/2004/01/29>
62. http://www.who.int/csr/don/archive/disease/severe_acute_respiratory_syndrome/en/
63. Dongping X., Zheng Z., Fuliang C. Genetic Variation of SARS Coronavirus in Beijing Hospital. *Emerg Infect Dis* 2004, 10: 789-94.
64. Ding Y., He L., Zhang Q. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622-30.
65. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/108562761/ABSTRACT>

УДК 616/216-002-085.281-001

Фармакотерапия острого среднего отита у взрослых в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

С.Н. Козлов¹, С.А. Рачина¹, О.А. Егорова¹, И.В. Гудков¹, Л.А. Емельянова²,
О.В. Дмитренко³, Т.Ф. Добровольская⁴, А.А. Карамышева⁵, В.Б. Кузин⁶,
Э.А. Ортенберг⁷, Ш.Х. Палютин⁸, С.А. Чемезов², Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

² Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

³ Приморская краевая клиническая больница, краевой центр клинической фармакологии, Владивосток

⁴ Рязанская областная клиническая больница, Рязань

⁵ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

⁶ Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

⁷ Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

⁸ Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Проанализировано 1489 случаев лечения острого среднего отита (ОСО) у амбулаторных пациентов в возрасте от 16 до 83 ($55,6 \pm 14,8$) лет в 8 городах России.

Наиболее часто применялись антибактериальные препараты (АБП) для системного применения (79,7%), местные препараты для лечения заболеваний уха (61,3%), антигистаминные (44,1%) и интраназальные (37,5%) препараты, ЛС для лечения заболеваний горла (23,5%), АБП для местного применения (22,3%). Из системных АБП чаще всего назначались ампициллин (17,6%), доксициклин (16,7%), амоксициллин

(15,3%) и ципрофлоксацин (10,4%). Антимикробная монотерапия использовалась у 93,6%, комбинации АБП – у 6,4% пациентов. В 4,6% случаев проводились повторные курсы антибиотикотерапии.

Выявлены существенные недостатки в тактике фармакотерапии ОСО: нерациональный выбор АБП, применение потенциально токсичных препаратов, а также ЛС, не обладающих клинически доказанной эффективностью.

Ключевые слова: острый средний отит, антибиотикотерапия, фармакоэпидемиология.

Контактный адрес:

Сергей Николаевич Козлов

214019, г. Смоленск, а/я 5

Тел.: (0812) 61 13 01, 61 13 27

Эл. почта: snk@antibiotic.ru

Drug Therapy of Acute Otitis Media in Adult Outpatients: Results of the Multicenter Pharmacoepidemiological Study

S.N. Kozlov¹, S.A. Ratchina¹, O.A. Egorova¹, I.V. Gudkov¹, L.A. Emelyanova², O.V. Dmitrenok³, T.F. Dobrovolskaya⁴, A.A. Karamysheva⁵, V.B. Kuzin⁶, E.A. Ortenberg⁷, S.K. Palyutin⁸, S.A. Tchemezov², L.S. Stratchounski¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

² Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

³ Vladivostok Regional Hospital, Vladivostok

⁴ Ryazan Regional Hospital, Ryazan

⁵ Volgograd State Medical University, Volgograd

⁶ Nizhni Novgorod State Medical Academy, Nizhni Novgorod

⁷ Tyumen State Medical Academy, Tyumen

⁸ Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Drug treatment of adult outpatients with acute otitis media (AOM) were analyzed. A total of 1489 case histories of patients aged from 16 to 83 ($55,6 \pm 14,8$) were included in the study from 8 Russian cities.

The most frequently prescribed groups of drugs were antimicrobials for systemic use (79,7%), otologicals (61,3%), antihistamines (44,1%), nasal preparations (37,5%), throat preparations (23,5%), and antimicrobials for local use (22,3%). The most common antimicrobials prescribed were ampicillin (17,6%), doxycycline (16,7%), amoxicillin (15,3%), and ciprofloxacin (10,4%). Mono-

therapy with antimicrobials was used in 93,6% of cases, and their combinations in 6,4% of cases. Two courses of antimicrobial therapy were prescribed to 4,6% of patients.

The study has shown significant shortcomings of current approaches to drug therapy for AOM: inappropriate choice of antimicrobials, the use of potentially toxic drugs, use of medications with unproven clinical efficacy.

Key words: acute otitis media, antimicrobial therapy, pharmacoepidemiology.

Введение

Острый средний отит (ОСО) обычно развивается как осложнение респираторных вирусных инфекций и является одним из наиболее частых заболеваний у детей [1]. Распространенность ОСО у взрослых менее изучена, хотя, согласно имеющимся данным, он встречается у них также достаточно часто. Так, в США с развитием ОСО у взрослых пациентов ежегодно связаны около 31 миллиона обращений за медицинской помощью и 20–25% назначений антибиотиков [2].

ОСО имеет преимущественно бактериальную этиологию. Его наиболее частыми возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, на долю которых приходится 60–80% всех случаев заболевания. Примерно у 10% пациентов ОСО может вызывать *Moraxella catarrhalis*, реже β -гемолитический стрептококк группы А и *Staphylococcus aureus*. Около 6% случаев ОСО вызываются вирусами [3–5].

Тактика фармакотерапии при ОСО до настоящего времени остается неоднозначной. С одной стороны, это заболевание имеет склонность к самоизлечению без применения антибиотиков [6], с другой, особенно если возбудителем является *S. pneumoniae*, может вести к развитию таких серьезных

осложнений, как менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса, лабиринтит, парез лицевого нерва, сепсис [7, 8]. В связи с этим современные рекомендации по лечению ОСО включают использование антибактериальных препаратов (АБП), но требуют очень тщательного рассмотрения вопроса о необходимости их назначения, принимая во внимание выраженность и длительность сохранения клинических симптомов [1, 5, 9].

Препаратом выбора при лечении амбулаторных форм ОСО является амоксициллин [5, 9]. В случае отсутствия положительного эффекта после трех дней терапии рекомендуется заменить его на амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. Согласно альтернативному режиму можно сразу назначать амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил. При аллергии на β -лактамы антибиотики следует применять «новые» макролиды (азитромицин или кларитромицин) [10, 11].

Целью настоящего исследования было получение объективной информации о существующей практике назначения лекарственных средств (ЛС), в первую очередь системных АБП, при амбулаторном лечении ОСО у взрослых в различных регионах России и оценка рациональности применяемых режимов терапии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне многоцентрового исследования, которое проводилось в 8 городах России – Смоленске, Владивостоке, Волгограде, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Рязани, Тюмени и Ярославле. В каждом центре последовательно отбирались и анализировались амбулаторные карты пациентов старше 16 лет, получавших амбулаторное лечение по поводу ОСО в 2001 г. и не имевших в момент лечения данного эпизода ОСО других инфекционных заболеваний, требующих назначения системных АМП.

На каждый случай ОСО заполнялась индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались инициалы пациента, демографические данные (возраст, пол, масса тела), медицинский анамнез (основное заболевание и его осложнения), назначавшиеся ЛС (торговое название препарата, режим его применения, длительность лечения), нежелательные явления и исход лечения.

Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Лекарственные средства кодировались в соответствии с АТС (*Anatomical Therapeutic Chemical*) классификацией. Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы Excel для Windows 2000 и системы SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2 для Windows).

Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев была выполнена для всех анализируемых показателей.

Для сравнения качественных переменных применялись критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Все статистические тесты выполнялись для уровня статистической значимости (p) 0,05.

Результаты исследования

Проведен анализ амбулаторных карт 1489 пациентов с ОСО, в том числе 648 (43,5%) мужчин и 828 (55,6%) женщин. В 13 случаях (0,9%) в регистрационной карте пол не был указан. Возраст пациентов колебался от 16 до 83 лет, составляя в среднем $55,6 \pm 14,8$ лет.

Наиболее частой формой ОСО был катаральный отит – 1129 (75,8%), намного реже отмечался гнойный отит – 231 (15,5%). В 129 (8,7%) амбулаторных картах форма ОСО не уточнялась. Катаральный ОСО чаще встречался в Смоленске (91%), Тюмени (79%), Екатеринбурге и Нижнем Новгороде (по 77,5%), тогда как гнойный относительно чаще регистрировался в Волгограде (24,3%), Рязани и Владивостоке (по 21,3%).

Осложнения ОСО наблюдались у 68 (4,6%) пациентов, преимущественно в виде острой нейросенсорной тугоухости (2,9%) и мастоидита (0,4%). Острая нейросенсорная тугоухость чаще всего отмечалась в Смоленске (6,3%), а мастоидит – во Владивостоке (1,1%).

Медикаментозная терапия проводилась у 1432 (96,2%) пациентов с ОСО, у большинства из них применялись ЛС 6 фармакологических групп (табл. 1). Наиболее часто использовались АБП для системного применения – у 1140 (79,7%) пациентов. Чаще всего к их назначению прибегали врачи Нижнего Новгорода (100%) и Владивостока (99%), а реже всего – Тюмени (55,9%).

Таблица 1. Препараты, наиболее часто применявшиеся при остром среднем отите, %

Группа препаратов	Всего (n=1432)	См (n=211)	Вол (n=158)	Яр (n=197)	НН (n=197)	Тюм (n=195)	Ряз (n=200)	Вл (n=174)	Ек (n=100)
Антибактериальные препараты для системного применения	79,7	77,7	61,4	71,6	100	55,9	93,5	97,1	79
Местные препараты для лечения заболеваний уха	61,3	49,2	49,4	85,3	76,6	54,4	42,5	62,6	76
Антигистаминные препараты для системного применения	44,1	42,7	13,9	62,4	68,5	45,6	49	22,4	36
Интраназальные препараты	37,5	51,2	7,6	42,6	36	75,3	32,5	13,2	27
Препараты для лечения заболеваний горла	23,5	41,2	11,4	11,2	1,5	57,9	15	32,2	7
Антибактериальные препараты для местного применения	22,3	14,2	23,4	32,5	–	16,9	43	17,2	40

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: См – Смоленск, Вол – Волгоград, Яр – Ярославль, НН – Нижний Новгород, Тюм – Тюмень, Ряз – Рязань, Вл – Владивосток, Ек – Екатеринбург; n – число пациентов

Системная антибактериальная терапия

Всего использовалось более 30 различных АБП (табл. 2). Чаще всего применялись ампициллин, доксициклин и амоксициллин (в 17,6, 16,7 и 15,3% случаев соответственно), причем ампициллин занимал лидирующие позиции в Смоленске (40,3%), Тюмени (41,4%) и Екатеринбурге (27,8%), доксициклин – в Ярославле (31,6%) и Рязани (25,8%), а амоксициллин – в Нижнем Новгороде (37,4%). На последующих местах находились ципрофлоксацин (10,4%), линкомицин (7,9%), ко-тримоксазол (5,2%) и мидекамицин (5,1%). Из особенностей назначения АБП в отдельных центрах обращает на себя внимание высокая частота использования линкомицина в Екатеринбурге (22,2%), Волгограде (17,3%) и Тюмени (16,4%), ко-тримоксазола в Волгограде (20,2%), а также то, что единственным городом, где применялся метронидазол, была Рязань.

Другие АБП назначались в среднем значительно реже, однако наблюдались некоторые исключения из данной закономерности. Так, сульфаниламиды использовались у 12,2% пациентов в Смоленске и у 7,9% в Нижнем Новгороде. В Волгограде чаще, чем в других центрах, назначался ампициллин/оксациллин (7,7%), во Владивостоке – цефалексин (5,3%), оксациллин (7,4%) и ампициллин/оксациллин (4,8%), в Рязани – олететрин (6,6%), в Нижнем Новгороде – хлорамфеникол (4,6%), сульфаэтидол (4,1%) и тетрациклин (3,7%).

При анализе особенностей лечения различных форм ОСО установлено, что при катаральном отите антибиотики назначались в 78,5%, а при гнойном – в 86% случаев. Выявлены некоторые различия в структуре применения отдельных АБП (табл. 3 и 4). Так, при гнойной форме отита наиболее часто использовался амоксициллин, а линкомицин назначался в 2 раза чаще, чем при катаральной форме – 14,7 и 6,8% соответственно, $p=0,0002$ (хи-квадрат). В то же время при катаральном отите метронидазол применялся в 5 раз чаще: 2,4 и 0,5%, $p=0,0669$ (точный критерий Фишера), а сульфаниламиды – в 2 раза чаще, чем при гнойном отите: 3,8 и 1,8%, $p=0,1532$ (Хи-квадрат). Назначение амоксициллина/клавуланата отмечено только у пациентов с катаральным ОСО.

Рассматривая региональные подходы к антибактериальной терапии различных форм ОСО, следует отметить, что при гнойном отите в Смоленске у каждого пятого пациента применялся сульфадиметоксин (уступая по частоте назначения только ампициллину), в Рязани и Владивостоке наиболее часто назначался ципрофлоксацин (у 40 и 22,2% соответственно), в Ярославле – доксициклин (31,6%), а в Нижнем Новгороде использовались только два АБП – амоксициллин (62,5%) и доксициклин (37,5%). При катаральном ОСО в Екатеринбурге чаще всего применялся линкомицин (26,4%), в Волгограде – ко-тримоксазол (26,2%).

Монотерапия АБП применялась у 93,6% (1067/1140) пациентов, причем в Ярославле она использовалась при всех формах ОСО, а в Екатерин-

Таблица 2. Структура применения антибиотиков при остром среднем отите, %

Препарат	Всего (n=1277)	См (n=181)	Вол (n=104)	Яр (n=152)	НН (n=217)	Тюм (n=116)	Ряз (n=229)	Вл (n=188)	Ек (n=90)
Ампициллин	17,6	40,3	9,6	11,2	4,6	41,4	7,0	13,8	27,8
Доксициклин	16,7	12,7	9,6	31,6	22,6	15,5	25,8	1,6	3,3
Амоксициллин	15,3	7,8	6,7	20,4	37,4	1,7	7,0	17,0	14,4
Ципрофлоксацин	10,4	5,0	15,4	5,3	7,4	1,7	16,6	17,0	13,3
Линкомицин	7,9	5,0	17,3	2,6	1,4	16,4	9,6	3,2	22,2
Ко-тримоксазол	5,2	6,6	20,2	8,6		6,0	3,9		4,4
Мидекамицин	5,1	1,1	7,7	5,9	1,4	4,3	1,7	14,9	6,7
Сульфаниламиды*	3,3*	12,2	–	–	7,9	0,9	–	–	1,1
Метронидазол	2,7	–	–	–	–	–	15,3	–	–
Эритромицин	2,7	1,1	–	3,3	2,3	7,8	1,7	4,8	–
Амоксициллин/клавуланат	2,0	–	–	–	6,4	–	–	5,9	1,1
Прочие**	11,1**	8,2	13,5	11,1	8,6	4,3	11,4	21,8	6,8

Примечание. * сульфадиметоксин (1,7%), сульфаэтидол (0,7%), сульфациназол (0,5%), сульфадимидин и сульфален (по 0,2%); ** ампициллин/оксациллин – 1,9%, оксациллин – 1,7%, олететрин – 1,5%, тетрациклин – 1,1%, хлорамфеникол и цефалексин – по 0,9%, гентамицин и эрициклин – по 0,5%, бензилпенициллин и цефазолин – по 0,4%, азитромицин – 0,3%, бензатинпенициллин, рокситромицин и феноксиметилпенициллин – по 0,2%, метациклин, офлоксацин, пефлоксацин и спирамицин – по 0,1%.

Таблица 3. Структура применения антибиотиков при остром катаральном среднем отите, %

Препарат	Всего (n=947)	См (n=157)	Вол (n=65)	Яр (n=89)	НН (n=173)	Тюм (n=82)	Ряз (n=171)	Вл (n=138)	Ек (n=72)
Ампициллин	19,1	40,1	9,2	9,0	–	47,6	9,4	13,8	13,8
Доксициклин	16,6	13,4	10,8	32,6	19,1	20,7	27,5	1,4	1,4
Амоксициллин	15,0	7,6	3,0	19,1	35,6	–	8,8	19,6	19,6
Ципрофлоксацин	9,5	5,1	16,9	2,2	7,5	2,4	15,2	14,5	12,5
Линкомицин	6,8	3,8	15,4	2,2	1,2	9,8	8,2	2,9	26,4
Ко-тримоксазол	5,6	7,0	26,2	9,0	–	6,1	4,7	–	5,6
Мидекамицин	5,2	0,6	9,2	5,6	1,7	4,9	0,6	15,2	8,3
Сульфаниламиды*	3,8*	11,5	–	–	10,7	0,9	–	–	1,4
Эритромицин	2,7	1,3	–	4,5	2,3	6,1	1,8	5,8	–
Амоксициллин/клавуланат	2,5	–	–	–	6,9	–	–	8,0	1,4
Метронидазол	2,4	–	–	–	–	–	13,5	–	–
Прочие**	14,6**	21,1	9,3	15,8	25,7	2,4	9,1	18,8	0,7

Примечание. * сульфадиметоксин – 1,9%, сульфатидол – 0,9%, сульфацидидин – 0,6%, сульфадимидин – 0,3%, сульфален – 0,1%; ** ампициллин/оксациллин – 2,0%, оксациллин – 1,4%, тетрациклин – 1,3%, хлорамфеникол и олететрин – по 1,2%, цефалексин – 0,8%, бензилпенициллин – 0,5%, азитромицин и эрициклин – по 0,4%, рокситромицин – 0,3%, бензатинпенициллин и гентамицин – по 0,2%, метациклин, офлоксацин, спирамицин и феноксиметилпенициллин – по 0,1%

Таблица 4. Структура применения антибиотиков при остром гнойном среднем отите, %

Препарат	Всего (n=217)	См (n=20)	Вол (n=31)	Яр (n=89)	НН (n=24)	Тюм (n=31)	Ряз (n=30)	Вл (n=45)	Ек (n=17)
Амоксициллин	16,6	5,0	8,7	20,4	62,5	6,5	3,3	11,1	35,3
Ампициллин	15,2	45,0	9,7	11,2	–	22,6	–	13,3	17,6
Линкомицин	14,7	15,0	22,6	2,6	–	35,5	23,3	4,4	5,9
Ципрофлоксацин	14,3	5,0	13,0	5,3	–	–	40,0	22,2	17,6
Доксициклин	12,4	5,0	3,2	31,6	37,5	3,2	20,0	2,2	11,8
Мидекамицин	4,6	5,0	3,2	5,9	–	3,2	3,3	13,3	–
Оксациллин	3,7	–	–	0,7	–	–	–	15,6	5,9
Ко-тримоксазол	3,2	–	12,9	8,6	–	6,5	–	–	–
Гентамицин	2,3	–	3,2	–	–	3,2	–	2,1	–
Эритромицин	2,3	–	–	3,3	–	12,9	–	2,2	–
Прочие*	13,0*	20,0	29,9	10,4	0	9,6	10,1	15,7	5,9

Примечание. * ампициллин/оксациллин, сульфадиметоксин, цефазолин и цефалексин – по 1,8%, эрициклин – 0,9%, метронидазол, олететрин, пefлоксацин, тетрациклин и феноксиметилпенициллин – по 0,5%.

бурге, Нижнем Новгороде и Владивостоке – только при гнойном отите.

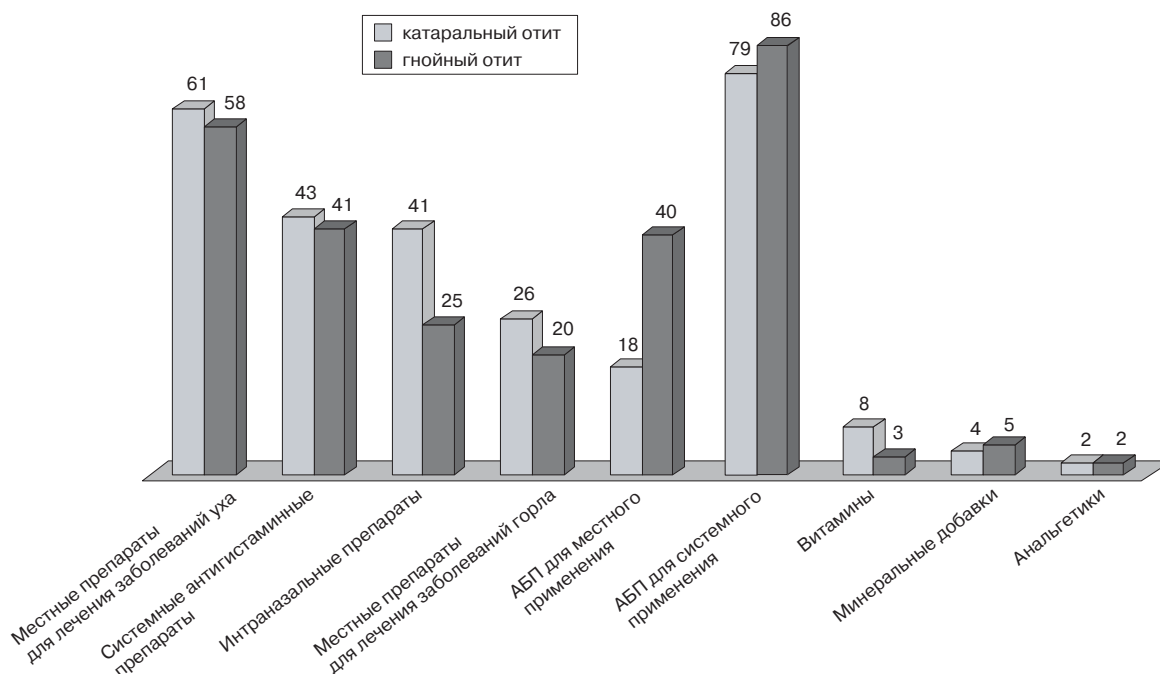
У 6,4% (73/1140) пациентов использовалась комбинированная антибиотикотерапия, причем чаще всего сочетание метронидазола с доксициклином (18 из 73 случаев) или олететрином (12/73).

У 4,6% (53/1140) пациентов проводились повторные курсы антибактериальной терапии, причем чаще при гнойном ОСО – в 9,5% (18/190), чем при катаральном – в 3,5% (30/856) случаев. Только в Нижнем Новгороде не было отмечено повторных курсов назначения АБП. Наиболее часто необходи-

мость проведения второго курса антибиотикотерапии возникала после первичного применения ампициллина (28,3%), доксициклина (24,5%) и линкомицина (17,0%).

В 84,3% (1077/1277) случаев АБП назначались внутрь, в 13,0% (166/1277) – внутримышечно (наиболее часто линкомицин и ампициллин), в 2,7% (34/1277) – внутривенно (только в Нижнем Новгороде).

Продолжительность антибиотикотерапии в среднем составила $7,2 \pm 3,3$ дней. Наиболее короткий курс назначения АБП ($5,7 \pm 3,2$ дней) был заре-



Структура и частота (в %) применения препаратов при различных формах острого среднего отита.

гистрирован в Рязани, а самый длительный (9,0±6,1 дней) – в Волгограде.

Другие препараты

Второй по частоте применения группой ЛС были местные препараты для лечения заболеваний уха (преимущественно борный спирт), использовавшиеся в 61,3% случаев. Последующие позиции занимали системные антигистаминные препараты, в основном диазолин (мебгидролин) – в 44,1% случаев, интраназальные препараты, среди них чаще всего нафтизин (нафазолин) – в 37,5%, препараты для лечения заболеваний горла (в основном настойка календулы и раствор фурацилина) – в 23,5%, АБП для местного применения – в 22,3% случаев. Из последних главным образом применялись ушные капли «софрадекс», содержащие неомицин, грамицидин и дексаметазон, а также диоксидин и фузафунжин интраназально.

Выявлен ряд особенностей, касающихся назначения этих ЛС в отдельных центрах. Так, препараты для лечения заболеваний уха наиболее часто применялись в Ярославле (в 85,3% случаев), а наиболее редко – в Рязани (42,5%). Антигистаминные препараты чаще всего назначались врачами Нижнего Новгорода (68,5%) и реже всего – Волгограда (13,9% случаев). Интраназальные препараты очень часто использовались в Тюмени (75,3%) и очень редко в Волгограде (7,6%). Препараты для лечения заболеваний горла назначались более чем у полови-

ны пациентов в Тюмени и менее чем у 2% в Нижнем Новгороде. АБП для местного применения чаще всего использовались в Екатеринбурге (40%), в то время как в Нижнем Новгороде случаев их назначения не зарегистрировано.

Из других ЛС следует отметить довольно частое назначение минеральных добавок в Екатеринбурге (24% случаев) и витаминов в Рязани (23%).

При сравнительном анализе фармакотерапии различных форм ОСО была выявлена в целом близкая структура назначения различных групп ЛС (рисунок). Однако интраназальные препараты достоверно чаще использовались при катаральном отите ($p < 0,0001$, хи-квадрат), а АБП для местного применения – при гнойном ($p < 0,0001$, хи-квадрат). Из региональных особенностей следует выделить назначение местных препаратов для лечения заболеваний уха всем пациентам с гнойным отитом в Нижнем Новгороде.

Исходы и переносимость терапии

Выздоровление наступило у 76,1% пациентов, 2,5% больных были госпитализированы, а в 21,4% амбулаторных карт данные об исходах лечения отсутствовали. При катаральном ОСО выздоровление отмечалось у 77,6%, при гнойном – у 70,1% пациентов, госпитализированы были 1,3 и 6,5% пациентов соответственно. Наиболее частыми причинами госпитализации были отсутствие эффекта от назначенной терапии (15 из 37 случаев), развитие

острой нейросенсорной тугоухости (6 из 37) и мастоидита (4 из 37). Наибольшая частота госпитализаций была зарегистрирована во Владивостоке (6,9%) и Нижнем Новгороде (6,5%).

Нежелательные явления, предположительно связанные с назначавшимися препаратами, были отмечены у 0,6% пациентов.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на то что необходимость антибактериальной терапии при ОСО остается предметом дискуссии, назначение системных АБП во многих случаях является ведущим компонентом лечения данной инфекции [9, 10, 12]. Оно направлено на разрешение клинических симптомов заболевания, предупреждение развития гнойных осложнений (включая внутричерепные), а также профилактику необратимых морфологических изменений в среднем ухе, которые могут быть причиной стойкой утраты слуха [4, 12]. Решение перечисленных задач возможно только при правильном выборе препаратов, соблюдении режимов их дозирования и адекватной продолжительности лечения.

Частота использования АБП при ОСО в различных странах варьирует в широких пределах. Так, по данным Bartelds A.I.M., в Австралии, Великобритании и США антибиотики назначались более чем в 96% случаев ОСО у взрослых, в то время как в Голландии – только в 31% [13]. Согласно результатам фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2002 г. в Турции, они применялись у 100% пациентов [14]. Как свидетельствуют данные, полученные нами, в поликлиниках городов России системные АБП назначались у 80% пациентов с ОСО.

В качестве основного АБП при лечении неосложненного ОСО как у взрослых, так и у детей рассматривается пероральный аминопенициллин – амоксициллин [5, 9]. Главной клинико-микробиологической характеристикой, обосновывающей его выбор, является высокая активность в отношении наиболее частых возбудителей данной инфекции – *S. pneumoniae* и не продуцирующих β -лактамазы штаммов *H. influenzae*. Важными достоинствами амоксициллина являются также высокая биодоступность (до 93%), не зависящая от приема пищи, простота применения, хорошая переносимость (за исключением пациентов с аллергией к нему). Суммируя достоинства этого АБП, эксперты Рабочей группы по изучению резистентности *S. pneumoniae* отмечают, что «в дополнение к благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам амоксициллин имеет много документированных доказательств клинической эффективности и безопасности при лечении ОСО, характеризу-

ется более узким спектром активности, чем альтернативные препараты, и низкой стоимостью» [15].

Однако, как свидетельствуют полученные данные, при лечении ОСО в поликлиниках России на долю амоксициллина в среднем приходится только 15% всех назначений системных АБП. Наиболее частое применение этого препарата (37%) зарегистрировано в Нижнем Новгороде, в то время как в Тюмени он был назначен только 2 (!) пациентам. Наряду с этим амоксициллин чаще других АБП назначался пациентам с гнойной формой ОСО, причем наиболее часто в Нижнем Новгороде (62,5%) и Екатеринбурге (35%). Следует отметить, что довольно низкая частота использования амоксициллина при ОСО (15%) была выявлена в уже упоминавшемся «турецком» проекте [14], в то время как в исследовании, выполненном в 2003 г. в США, было отмечено его более частое применение (31%) [9].

В среднем с такой же частотой, как амоксициллин, поликлинические врачи России применяли другой аминопенициллин – ампициллин, а в Смоленске и Тюмени – более чем в 40% случаев. Выбор этого препарата менее удачен, поскольку он имеет более низкую биодоступность при приеме внутрь – 35-40% при условии применения натощак и еще ниже в случае назначения после еды [16]. Но ни в одной из амбулаторных карт не имелось рекомендаций об обязательном приеме ампициллина именно натощак. Наряду с этим у 28,3% пациентов, которым был назначен ампициллин, потребовалось назначение второго курса антибиотикотерапии.

Как известно, аминопенициллины инактивируются в результате гидролизующего действия β -лактамаз, которые вырабатываются такими возбудителями ОСО, как *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [16]. Частота выделения штаммов *H. influenzae*, устойчивых к аминопенициллинам, в ряде стран превышает 30%, а *M. catarrhalis* – достигает 100% [17]. Поэтому в число АБП, рекомендуемых для лечения ОСО в амбулаторной практике, входит амоксициллин/клавуланат (комбинация амоксициллина с ингибитором β -лактамаз – клавулановой кислотой). Согласно данным проведенного исследования, амоксициллин/клавуланат назначался всего лишь в 2% случаев, причем только в трех центрах (Нижний Новгород, Владивосток, Екатеринбург) у пациентов с катаральной формой отита. В то же время за рубежом при лечении ОСО он используется значительно чаще: в Турции – у 39% [15], в США – у 12% больных [9].

Назначение всех других пенициллиновых антибиотиков следует расценить как ошибочное. Оксациллин с учетом особенностей антимикробного спектра допустимо применять только при под-

твержденной стафилококковой этиологии ОСО, однако факт проведения бактериологических исследований не зарегистрирован ни в одной из включенных в анализ амбулаторных карт.

К числу альтернативных АБП, которые рекомендуется использовать при ОСО у пациентов с аллергией к β -лактамам, относятся два макролидных антибиотика – кларитромицин и азитромицин [10, 11]. В проведенном исследовании было выявлено, что макролиды назначались у 8,4% пациентов, причем преимущественно мидекамицин и эритромицин, обладающие низкой активностью в отношении *H. influenzae* и поэтому не включенные в современные стандарты лечения ОСО. Азитромицин применялся в единичных случаях, а кларитромицин вообще не использовался.

В «пятерку» наиболее часто назначаемых АБП вошли доксициклин, цiproфлоксацин и линкомицин, выбор которых представляется совершенно необоснованным. Тетрациклины не упоминаются в современных руководствах по лечению ОСО, так как его наиболее частые возбудители характеризуются высоким уровнем резистентности к данному классу АБП [18, 19]. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) обладают низкой активностью в отношении пневмококков, а линкомицин не действует на *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Поэтому отмеченные предпочтения доксициклина при катаральном ОСО, а цiproфлоксацина и линкомицина – при гнойном ОСО лишены каких-либо научных оснований. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что у многих пациентов, получавших доксициклин и линкомицин (24,5 и 17% соответственно), возникла необходимость проведения второго курса антибиотикотерапии, а более 12% больных, принимавших цiproфлоксацин, были госпитализированы.

Ко-тримоксазол, который занял по частоте назначения шестое место и был «особенно популярен» у врачей Волгограда, несколько лет назад упоминался среди АБП, предназначенных для лечения ОСО, однако в настоящее время отношение к нему пересмотрено. Резистентность пневмококков к ко-тримоксазолу в России достигает 33%, а *H. influenzae* – 16% [18]. Кроме того, сульфаниламидный компонент ко-тримоксазола (сульфаметоксазол) предопределяет риск развития тяжелых нежелательных реакций (синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла). Учитывая данные факты, следует признать абсолютно неприемлемым «увлечение» поликлинических врачей Смоленска таким препаратом, как сульфадиметоксин, который уступает ко-тримоксазолу по антимикробной активности и в то же время чаще может вызывать упомянутые выше осложнения.

Комбинация двух АБП при лечении ОСО с микробиологической точки зрения не имеет преимуществ перед монотерапией и ее использование лишено какого-либо смысла, тем более что в состав комбинаций нередко включались такие устаревшие и потенциально токсичные препараты, как олететрин и хлорамфеникол.

Немаловажное значение имеет правильный выбор пути введения АБП. В подавляющем большинстве случаев антибиотики при ОСО можно назначать внутрь. Исключением являются пациенты с подозрением на развитие внутричерепных осложнений (которые должны быть госпитализированы) или отказывающиеся от перорального приема. Согласно данным проведенного исследования, в 13% случаев АБП назначались внутримышечно, а в 2,7% – внутривенно, что крайне нерационально для амбулаторной практики.

Кроме системных АБП в среднем более чем у 50% пациентов с ОСО применялись ЛС для местного лечения заболеваний уха, причем при гнойной форме отита у 40% пациентов использовались АБП для местного применения. Однако контролируемых клинических исследований использования при ОСО ушных капель не проводилось, и эффективность такого лечения не доказана. При назначении ототопических препаратов необходимо принимать во внимание, что АБП, которые входят в их состав, не проникают через перфорированную барабанную перепонку, а в случае ее перфорации их применение может оказаться опасным, так как большинство из них содержат ототоксичные компоненты (неомицин и др.). Поэтому при лечении ОСО ототопические препараты не могут быть рассмотрены в качестве альтернативы системным АБП.

Вызывает большие сомнения необходимость использования почти у половины больных антигистаминных препаратов. В то же время обращает на себя внимание крайне низкая частота назначения анальгетиков (2%), которые рассматриваются как важный компонент симптоматического лечения ОСО и в некоторых ситуациях, особенно у взрослых пациентов, могут быть альтернативой антибактериальной терапии [1, 5].

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд существенных проблем, которые имеют место при амбулаторном лечении пациентов с ОСО. Выбор АБП в основном проводится без учета наиболее вероятных возбудителей инфекции и не соответствует современным стандартам терапии. Во многих случаях предпочтение отдается ампициллину, в то время как препаратом выбора является амоксициллин. Назначаются препараты,

малоактивные в отношении основных возбудителей ОСО (ципрофлоксацин, доксициклин и др.), а также обладающие высокой токсичностью (сульфаниламиды, ко-тримоксазол и др). Практикуются не имеющая научных обоснований комбинированная антибиотикотерапия и нерациональный для амбулаторной практики парентеральный путь введения. Многие врачи переоценивают значение ушных капель и пытаются заменить ими прием сис-

темных АБП. Довольно широко используются ЛС, клиническая эффективность которых при лечении ОСО не доказана.

Выявленные проблемы требуют глубокого и всестороннего анализа, направленного на уточнение причин сложившейся ситуации и являющегося основой для разработки комплекса мероприятий, направленных на совершенствование качества фармакотерапии ОСО в амбулаторных условиях.

Литература

1. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002. с.211-219.
2. Roche Laboratories, Inc. Acute otitis media. Total Res. Utilization Conspectus 1999; 1:1-56.
3. Bluestone C.D. Otitis media. In: Johnson J.T., Yu V.L., editors. Infectious diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p.273-291.
4. Paradise J.L. Changing perspective in otitis media: diagnosis, risk factors, management, and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 9:37-41.
5. Acute otitis media in adults. Many unknowns. *Prescribe International* 2003; 12:108-9.
6. Froom J., Culpepper L., Jacobs M., et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the international primary care network. *BMJ* 1997; 315:98-102.
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Кунельская Н.Л. и др. Острое воспаление среднего уха. *Вестн отоларинголар* 1997; 6:7-11.
8. Estrada B. Otitis media: what to do when therapy doesn't work. *Proceedings of the 40th ICAAC*; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. Abstract 235.
9. McEwen L.N., Farjo R., Foxman B. Antibiotic prescribing for otitis media: how well does it match published guidelines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:213-9.
10. Leibovitz E., Dagan R. Antibiotic treatment for acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:169-77.
11. Hendley J.W. Otitis media. *N Engl J Med* 2002; 347: 1169-74.
12. Pelton S.I. Otitis, Sinusitis and Related Conditions. In: Armstrong D., Cohen J., editors. *Infectious Diseases*. Vol. 1 London: Harcourt Publishers Ltd; 1999. p.25.1-25.8.
13. Bartelds A.I.M. Acute otitis media in adults: a report from the international primary care network. *J Am Board Fam Pract* 1993; 6:333-9.
14. Leblebicioglu H., Canbaz S., Peksen Y., et al. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother* 2002; 14:181-4.
15. Dowell S.F., Butler J.C., Giebink G.S. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from Drug-resistance *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1-9.
16. Mandell G.L., Perty W.A. Jr. Penicillins, Cephalosporines and other β -lactam antibiotics. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.1073-102.
17. Jones M.E., Karlowsky J.A., Blosser-Middleton R., et al. Apparent plateau in β -lactamase production among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the LIBRA surveillance initiative. *Int J Antimicrob Agent* 2002; 19:119-23.
18. 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 и антимикроб химиотер* 2002; 4:267-277.
19. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес; 2002. с.32-39.

УДК 615.281.035:616-08-039.35

Глюкокортикостероиды в терапии септического шока: история продолжается

В.А. Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия

Проведен критический анализ исследований, посвящённых обоснованности и эффективности использования глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии септического шока (СШ), с позиций доказательной медицины. Представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования, позволяющие оценить реальную практику применения этой группы препаратов в Российских стационарах. Подчеркивается необходимость отказа от хаотичного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона у па-

циентов с сепсисом и СШ. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных рекомендуется использовать гидрокортизон в дозе 300 мг/сут по следующим показаниям: рефрактерный СШ или необходимость введения высоких доз вазопрессоров для поддержания эффективной гемодинамики.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, глюкокортикостероиды, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, терапия низкими дозами ГКС.

Corticosteroids in the Treatment of Septic Shock: the History is Going on

V.A. Rudnov

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

Evidence-based analysis of clinical trials, concerning appropriateness of corticosteroids use and its efficacy in the treatment of septic shock, was performed. Results of pharmacoepidemiological study of corticosteroids use in Russian hospitals are presented. Author highlights that empirical and disorderly prescribing prednisolone and dexamethasone to the patients with septic shock should be discouraged. Taking into account currently available evi-

dence-based data on this topic, it is recommended to use only hydrocortisone at dose of 300 mg/day in the following subpopulations: patients with refractory septic shock or requiring for high-dose vasopressor support.

Key words: sepsis, septic shock, corticosteroids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, low-dose corticosteroid therapy.

Контактный адрес:

Владимир Александрович Руднов

Эл. почта: rudnov@newhospital.ru

Введение

Появление *глюкокортикостероидов* (ГКС) в качестве фармакологических средств в клинической практике привлекло внимание широкого круга специалистов и вначале даже самих пациентов с тяжёлой патологией. Как свидетельствует один из ведущих европейских специалистов по сепсису J. Carlet, по французским госпиталям до сих пор ходит забавная история о некой престарелой даме, страдавшей тяжёлым артритом, которая делилась со своим другом впечатлениями от магического эффекта нового препарата под названием «куртизан», назначенного ей молодым доктором [1]. Неудивительно, что были предприняты попытки применения кортизона и других ГКС при тяжёлых инфекциях, включая туберкулёз [2, 3]. Изменение представлений о природе сепсиса и *септического шока* (СШ) всегда отражалось на подходах к их лечению. Вот уже более 40 лет одним из наиболее дискуссионных является вопрос о целесообразности назначения ГКС в комплексной терапии СШ.

В настоящей статье сделана попытка критической оценки исследований, посвящённых обоснованности назначения ГКС и их эффективности при лечении СШ с позиций доказательной медицины. С этой целью для каждого из найденных по данной теме клинических исследований были определены уровни доказательности данных с 1-го по 5-й (табл. 1). Использование подобного подхода представляется крайне важным в связи с необходимостью создания национальных междисциплинарных рекомендаций по сепсису.

Ранние экспериментальные и клинические исследования

По-видимому, первое сообщение в литературе о применении ГКС в лечении СШ с целью потенци-

рования сосудистых эффектов экзогенных катехоламинов было опубликовано в 1957 г. W. Spink [4]. Назначение ГКС в это время основывалось на теоретических предположениях, а также результатах экспериментальных или неконтролируемых клинических исследований.

Полезные эффекты ГКС при СШ, выявленные в экспериментальных и клинических описательных исследованиях, можно суммировать следующим образом [5–8]:

- стабилизация клеточных мембран, которая приводит к восстановлению нормальной капиллярной проницаемости и предотвращению выделения из лизосом избыточного количества протеаз;
- активация ферментов, участвующих в окислительных процессах, сопровождающаяся уменьшением накопления лактата и повреждения тканей;
- подавление образования иммунных комплексов с эндотоксином;
- положительный инотропный эффект;
- антигистаминное действие;
- прямое нейтрализующее действие на эндотоксин;
- снижение темпа поступления тканевого тромбoplastина и предупреждение повышения адгезивности тромбоцитов;
- повышение объёмной перфузии почек.

Выбор препарата

Единой позиции относительно выбора оптимального ГКС при СШ в тот период не было. Так, если E. Blair и соавт. [9] отдавали предпочтение **гидрокортизону**, то другие исследователи полагали, что **дексаметазон** обладает более выраженным гемодинамическим действием (увеличение минутного объёма сердца и общего периферического сопротивления) [10]. В то же время многие авторы считали, что препаратом выбора должен быть **метил-**

Таблица 1. Уровни доказательности данных, лежащих в основе рекомендаций

Уровень доказательности	Определение
1-й	Убедительные данные как минимум из одного метаанализа нескольких хорошо организованных проспективных рандомизированных контролируемых исследований
2-й	Убедительные данные как минимум из одного проспективного рандомизированного клинического исследования с достаточным числом наблюдений
3-й	Данные из исследований такого дизайна, как нерандомизированные, когортные исследования, ряд последовательных наблюдений, охватывающих определённый отрезок времени, исследования типа «случай-контроль»
4-й	Нерандомизированные клинические исследования с историческим контролем
5-й	Фактические данные, полученные более чем из одного научного учреждения
6-й	Мнения ведущих специалистов, основанные на клинических наблюдениях и описательных исследованиях, или результаты отчетов экспертных комитетов

преднизолон в силу наименьшей способности его подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов [11–19].

Большинство же исследователей не разделяло мнения о существовании клинически значимых различий между отдельными препаратами ГКС.

Терапия высокими дозами ГКС

Уже в тот период было отмечено существование зависимости эффектов ГКС от используемой дозы. Стало появляться всё больше сторонников назначения высоких доз гидрокортизона (50–60 мг/кг), преднизолона (15–30 мг/кг) или дексаметазона (2 мг/кг) при первом введении с последующим их повторным введением (через 4 ч) в дозах, близких к первоначальному. Использование подобного режима дозирования позволяло добиться более быстрого разрешения острой дыхательной недостаточности, что связывали с повышением активности повреждённых альвеоцитов и восстановлением продукции сурфактанта, снижением активации системы комплемента и агрегационной способности гранулоцитов [5, 8, 11]. Д.Ш. Еналеева установила, что быстрое введение преднизолона в дозе 30 мг/кг предотвращает развитие характерных для СШ изменений в системе гемостаза [13]. Также было отмечено, что высокие дозы преднизолона обеспечивают быстрое восстановление уровня 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов и тем самым уменьшают величину «биохимического шунта» [20]. Возникло предположение о возможности предотвращения с помощью высоких доз препаратов запредельной нагрузки на надпочечники, которая является пусковым моментом в развитии синдрома Уотерхауза – Фридериксена [21].

Однако не все исследователи соглашались с необходимостью применения высоких доз. Так, R. Lillechei и соавт. установили, что наиболее выраженный благоприятный эффект ГКС проявляется при использовании их в обычных дозах и связан с восстановлением нормального соотношения между тонусом артериол и венул, тогда как в высоких дозах они начинают действовать как адреноблокаторы [12]. Более того, появились вполне реальные опасения увеличения риска таких осложнений при проведении агрессивной кортикостероидной терапии на фоне инфекции, как острая язва желудка, психоз, задержка заживления ран, развитие инфекций, вызванных внутрибольничными штаммами возбудителей.

Значение исходного состояния пациента

Ряд исследователей обратили внимание на зависимость эффекта ГКС от исходного гемодинамиче-

ского статуса пациента. Так, R. Wilson и R. Fischer показали, что у пациентов с низким минутным объёмом сердца (СИ <2,5 л/мин/м²) ГКС вызывают кардиотонический эффект и повышают общее периферическое сопротивление сосудов, тогда как у пациентов с СИ >3,75 л/мин/м² оказывают противоположное действие [22].

В связи с этим назначение ГКС полагали оправданным лишь на стадии декомпенсации в позднем периоде СШ, когда наблюдается снижение сердечного выброса, распространённый сосудистый спазм, коагулопатия потребления и олигурия в сочетании с тяжелыми метаболическими расстройствами [14]. Несмотря на это, данные показания к назначению ГКС в высоких дозах не стали общепринятыми.

Использование ГКС в обычных дозах (преднизолон 3–6 мг/кг) в раннюю фазу СШ считали обоснованным в связи с возможностью его прогрессирования на фоне терапии бактерицидными антибиотиками [23]. Более того, появились гипотетические предложения по назначению ГКС в качестве профилактики перед манипуляциями, сопряженными с риском прорыва инфекции на фоне бактериемии, или перед назначением высоких доз антибиотиков, когда массивный лизис бактерий может спровоцировать развитие СШ [15].

Подводя итог результатам ранних исследований по использованию ГКС при СШ, можно заключить, что подавляющее большинство клиницистов стали сторонниками назначения этих препаратов по тем или иным показаниям. Вместе с тем, использование ГКС в тот период основывалось только на научных гипотезах и результатах экспериментальных или неконтролируемых клинических исследований, которые по современной классификации можно отнести к самому низкому – пятому уровню доказательности (см. табл. 1). Однако клинической практике требовались более аргументированные ответы на вопросы, касающиеся сроков начала терапии, её длительности, выбора оптимального препарата и режима дозирования. Оставались и сомнения по поводу целесообразности и необходимости назначения ГКС в принципе, так как в некоторых работах была продемонстрирована более высокая летальность в группах пациентов, у которых в терапии СШ использовался гидрокортизон [24, 25].

Контролируемые клинические исследования эффективности высоких доз ГКС в терапии СШ (1–2-й уровни доказательности)

Для ответа на поставленные вопросы требовалось более высокое качество клинических исследований: проспективный дизайн, чёткое описание

критериев включения пациентов, контрольные группы, сопоставимые по риску летального исхода, репрезентативный объем выборки. Положительные результаты применения ГКС в высоких дозах, полученные в экспериментах, послужили основанием для проведения подобных исследований в клинике. Так, за период с 1971 по 1988 гг. проведено 8 проспективных, рандомизированных контролируемых исследований, в которые были включены 1103 пациента [26]. Обобщенные итоги этих исследований не оправдали ожиданий: только в одном было зарегистрировано статистически значимое снижение летальности в группе пациентов, получавших ГКС. Результаты метаанализа этих 8 исследований, выполненного L. Cronin и соавт., в который дополнительно было включено одно исследование эффективности гидрокортизона, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, включение ГКС в комплексную терапию СШ не повышает выживаемость пациентов, о чём свидетельствует вычисленный *относительный риск* (ОР) летального исхода, который оказался равен 1,07 (95% доверительный интервал – 0,91–1,26). Использование *шкалы оценки качества методологии исследований* (MQAS), в определенной степени устраняющей гетерогенность популяций пациентов, включенных в разные исследования, усилило сомнения в необходимости назначения высоких доз ГКС при СШ, выявив тенденцию к повышению риска летального исхода у получающих ГКС больных: ОР летального исхода составил 1,12 (95% ДИ – 0,95–1,32).

Более того, несмотря на отсутствие разницы в частоте развития вторичных инфекций между группами пациентов с СШ (ГКС против плацебо), была выявлена тенденция к увеличению частоты летальных исходов, связанных с вторичным инфицированием (ОР = 1,70; 95% ДИ – 0,70–4,12), а также частоты желудочно-кишечных кровотечений (ОР = 1,17; 95% ДИ – 0,79–1,73) в группе лиц, получавших ГКС.

В клинических исследованиях также не нашли подтверждения результаты ранних экспериментов, указывавшие на способность высоких доз метилпреднизолон (120 мг/кг в 4 введения) предотвращать повреждение лёгочной ткани, в том числе и развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых [19]. По мере публикации результатов приведенных выше исследований, начиная со второй половины 80-х гг. прошлого столетия, большинство специалистов прекратило использовать ГКС в терапии СШ [28].

Обобщая результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, можно сделать вывод, что к 90-м гг. был получен однозначный ответ только на один из поставленных вопросов: использование высоких доз ГКС (метилпреднизолон 30–120 мг/кг/сут; дексаметазон 2 мг/кг/сут; бетаметазон 1 мг/кг/сут) в терапии СШ нецелесообразно (1-й уровень доказательности).

В то же время оставался неясным ряд других вопросов: оправданно ли назначение ГКС пациентам с СШ в других (не высоких) дозах, и если да, то какова оптимальная длительность их введения

Таблица 2. Результаты метаанализа исследований эффективности ГКС при СШ [26]

Источник данных	Число пациентов	Препарат, режим дозирования	ОР летального исхода (95% ДИ)
I. Bennett и соавт., 1963 [25]	194	Гидрокортизон 300 мг, далее по 50 мг/сут в течение 6 дней	1,72 (1,23–2,41)
J. Klustersky и соавт., 1971 [27]	85	Бетаметазон 1 мг/кг/сут в течение 3 дней	0,97 (0,65–1,45)
W. Schumer, 1976 [14]	172	Метилпреднизолон по 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	0,30 (0,13–0,72)
W. Thompson и соавт., 1976 [17]	60	Метилпреднизолон 30 мг/кг максимально 6 раз, 1 день	1,01 (0,77–1,31)
C. Lucas и соавт., 1984 [10]	48	Дексаметазон 6 мг/кг/сут за 48 ч	1,09 (0,36–3,27)
C. Sprung и соавт., 1984 [18]	59	Метилпреднизолон 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	1,11 (0,74–1,67)
R. Bone и соавт., 1987 [15]	382	Метилпреднизолон 30 мг/кг 4 раза, 1 день	1,35 (0,98–1,84)
The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group, 1987 [16]	223	Метилпреднизолон 30 мг/кг в виде болюса, далее 5 мг/кг/ч в течение 9 часов, 1 день	0,95 (0,57–1,58)
J. Luce и соавт., 1988 [19]	75	Метилпреднизолон 30 мг/кг 4 раза, 1 день	1,07 (0,72–1,60)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

и какому препарату следует отдавать предпочтение.

Современный этап изучения проблемы

Возобновление интереса к ГКС в начале 90-х гг. связано с несколькими обстоятельствами:

- формированием представлений о *системном воспалительном ответе* (СВО), лежащем в основе патогенеза многих критических состояний, в том числе сепсиса и СШ, а также получением данных, демонстрирующих способность ГКС ограничивать обусловленные СВО повреждающие эффекты [29];

- накоплением данных о функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СШ [30–35];

- необходимостью оценки других режимов дозирования ГКС, соответствующих новым концептуальным взглядам;

- появлением четких критериев СШ (АССР/SCCM, 1992), в отличие от включенных в исследования пациентов периода 1963–88 гг., которые вошли в метаанализ L. Cronin и соавт. [26].

Кортизол – главный ГКС, являющийся по химической структуре углеводородом, состоящим из цепи в 19 атомов углерода. Только 5–10% кортизола, циркулирующего в плазме, находится в свободной и активной форме, остальное количество обратимо связано с двумя белками – альбумином и кортизол-связывающим глобулином. Обладая высокой растворимостью в жирах, кортизол легко проникает внутрь клеток, где в цитоплазме связывается с глюкокортикоидным рецептором II типа. Вновь образованный комплекс «глюкокортикоид – рецептор» проникает в ядро и непосредственно взаимодействует со специфическими участками ДНК. Результатом такого взаимодействия является активация или торможение транскрипции ДНК. Действие кортизола распространяется на значительное количество генов (до 2000), участвующих в регуляции иммунного ответа [36]. Количество циркулирующего кортизола находится под контролем АКТГ, который стимулирует образование ферментов, ответственных за синтез ГКС. В свою очередь, концентрация АКТГ регулируется несколькими факторами: кортикотропин-релизинг гормоном, аргинин-вазопрессином, катехоламинами, серотонином, ангиотензином-II. С позиций рассматриваемой проблемы важно подчеркнуть, что в условиях СВО в регуляции содержания АКТГ принимают участие и некоторые цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , оказывающие стимулирующий эффект, а также трансформирующий фактор роста (TGF- β), действующий противоположным образом [37]. Секрета гормонов гипоталамо-гипофизарной систе-

мы носит пульсирующий характер и подвержена значительным колебаниям в течение суток, а их максимальный уровень регистрируется между 6 и 8 ч утра.

Современные лабораторные возможности и концентрация больных с тяжёлыми инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии позволили провести полноценные исследования на достаточно больших группах пациентов и прийти к следующим выводам относительно функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СШ [29-33, 35, 38-41]:

- у подавляющего большинства пациентов с СШ уровень кортизола в плазме значительно повышен, составляя в среднем 1015 нмоль/л (в норме 350–550 нмоль/л). Данная реакция расценивается как компенсаторная, направленная на ограничение прогрессирования СВО. Кортизол играет ключевую роль в поддержании сосудистого тонуса, регуляции целостности эндотелия и перехода жидкости в интерстиций;

- пациенты с СШ неодинаково отвечают повышением концентрации кортизола на введение АКТГ, что позволило сформировать концепцию о развитии при СШ относительной *надпочечниковой недостаточности* (НН). О развитии НН можно судить по недостаточному повышению содержания кортизола в плазме в ответ на введение 250 мкг кортикотропина (прирост менее чем на 250 нмоль/л через 30 мин или менее чем на 500 нмоль/л через 60 мин) или по быстрому снижению потребности в вазопрессорах после введения 200–300 мг/сут гидрокортизона;

- у 30% больных, умерших от СШ, на аутопсии обнаруживаются кровоизлияния в надпочечники или их билатеральный некроз;

- частота абсолютной НН составляет не более 3%;

- выраженность ответа на АКТГ не зависит от базального уровня кортизола. В целом, прирост содержания кортизола при шоке снижен по сравнению с периодом после выхода из шока;

- большинство исследователей указывают на более высокую летальность в группе лиц с недостаточным ответом (приростом содержания кортизола) на введение АКТГ (кортикотропина, косинтропина, синактена);

- назначение гидрокортизона в дозе 300 мг/сут пациентам с различными критическими состояниями и базальным уровнем кортизола <350 нмоль/л статистически значимо повышает выживаемость больных.

Эти результаты послужили поводом для проведения контролируемых клинических исследований

эффективности использования гидрокортизона в близких к физиологическим дозах у пациентов с СШ.

Необходимо отметить, что впервые развитие острой НН у пациентов с тяжёлыми инфекциями описал F. Arnaud еще в 1900 году. Но уже тогда он и его коллеги подчёркивали, что клинически обнаружить этот синдром на фоне симптомокомплекса тяжёлой инфекции крайне сложно и предлагали использовать в качестве терапии экстракт из надпочечников животных. Однако исследователи при этом подчеркивали, что убедительных доказательств эффективности данного лечебного средства недостаточно в связи с малым числом клинических наблюдений [42].

Первое клиническое исследование, в котором для терапии гипердинамического СШ (СИ > 4 л/(м²·мин)) использовались близкие к физиологическим дозы гидрокортизона, было проведено J. Briegel и соавт. [43]. Авторы показали, что назначение гидрокортизона способствует более быстрому разрешению рефрактерного СШ. Использованные дозы гидрокортизона были названы «стресс-дозами» и соответствовали максимальному уровню секреции кортизола у человека в ответ на введение 40 ЕД кортикотропина каждые 12 ч [44].

В 1998 г. P. Bollaert и соавт. опубликовали результаты проспективного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовал 41 пациент с СШ в поздней стадии [45]. Ими было показано, что в/в введение гидрокортизона по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней позволило добиться более быстрого выхода из шока. Так, частота обратного развития симптомов шока на 7-й день от начала лечения у пациентов, получавших ГКС, была выше по сравнению с группой плацебо (68% против 21%; $p=0,007$), при этом наблюдалась и отчётливая тенденция к снижению показателя 28-дневной летальности (32% против 63%; $p=0,091$) [45]. Частота нежелательных реакций и осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и присоединение вторичной инфекции, оказалась сходной в обеих группах пациентов.

Годом позже J. Briegel и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 40 пациентов с СШ [46]. Данное исследование отличалось от предыдущего наличием дополнительного критерия включения: необходимостью введения вазопрессоров и СИ > 4 л/(м²·мин), а также режимом дозирования гидрокортизона. Последний использовался в «стресс-дозах»: нагрузочная доза 100 мг, далее переход на его постоянную инфузию в дозе 0,18 мг/(кг·ч). При выходе из шока гидрокор-

тизон вводился в дозе 0,08 мг/(кг·ч) еще в течение 6 дней. После купирования инфекционного процесса, лежащего в основе развития сепсиса, или при достижении уровня натрия плазмы >155 ммоль/л переходили к постепенной отмене препарата, снижая дозу на 24 мг в день. Использование «стресс-доз» гидрокортизона сопровождалось статистически значимым сокращением времени, в течение которого требовалось введение вазопрессоров (норадреналин или адреналин в любой дозе, или дофамин в дозе \geq 5 мкг/(кг·мин)), и тенденцией к более быстрому купированию синдрома полиорганной недостаточности [46]. Однако, в отличие от исследования P. Bollaert и соавт. [45], статистически значимого снижения показателя летальности и скорости обратного развития симптомов шока при использовании гидрокортизона зарегистрировано не было.

Только увеличение числа пациентов, включённых в исследование ($n=299$), позволило D. Annane и соавт. установить достоверное повышение выживаемости пациентов с СШ, получавших ГКС [47]. В отличие от предыдущих работ, всем пациентам проводился тест с АКТГ, который позволял выявить наличие относительной НН. Статистически значимое снижение риска летального исхода было отмечено у лиц с относительной НН, подтвержденной кортикотропиновым тестом. В то же время у пациентов без НН как из основной группы, так и из группы плацебо выживаемость оказалась сходной. В связи с тем, что подавляющее большинство пациентов, вошедших в исследование, имели относительную НН (76,6%), летальность в группе больных, получавших ГКС, оказалась ниже ($p=0,03$) [47]. Схема назначения ГКС состояла из в/в введения гидрокортизона по 50 мг каждые 6 ч и приема внутрь (через желудочный зонд) 50 мкг 9 α -флюорокортизона 1 раз в сутки в течение 7 дней. Частота развития желудочно-кишечных кровотечений и суперинфекции была сходной в обеих группах. На основании результатов исследования авторы сделали заключение о необходимости добавления ГКС в терапию СШ только после проведения теста с АКТГ и подтверждения наличия относительной НН.

Позднее D. Keh и соавт. [36] в двойном слепом контролируемом исследовании, в которое было включено 40 пациентов с СШ, уточнили механизм положительного эффекта гидрокортизона на гемодинамику (2-й уровень доказательности). Введение гидрокортизона (100 мг в виде нагрузочной дозы с последующей инфузией 240 мг/сут) сопровождалось повышением общего периферического сопротивления сосудов и среднего артериального давления, снижением частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также снижением потребнос-

ти в норадреналине, свидетельствуя таким образом о том, что действие гидрокортизона направлено прежде всего на регуляцию сосудистого тонуса. Отмена ГКС приводила к возврату и усугублению гемодинамических расстройств.

На основании доказательств возможности развития относительной НН при критических состояниях, в том числе при СШ, а также результатов проведенных контролируемых клинических исследований предложена терапевтическая стратегия, состоящая из следующих основных моментов:

- измерение базального уровня кортизола у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ при поступлении;
- при уровне кортизола в плазме ≤ 5 мкг/дл констатируется НН и назначается заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 300 мг/сут;
- при содержании кортизола в плазме > 15 нмоль/л проводится тест с АКТГ (в дозе 0,25 мг);
- при приросте кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ менее 10 нмоль/л от исходного уровня делают заключение о развитии относительной НН и назначают терапию гидрокортизоном в указанной выше дозе;
- при увеличении содержания кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ более чем на 9 нмоль/л гидрокортизон не назначается [37, 47].

Оценка качества методологии проспективных контролируемых исследований

Высокая гетерогенность популяции больных с сепсисом и СШ требует соблюдения максимальной сопоставимости основной и контрольной групп по критериям включения, факторам риска летального исхода, проводимой сопутствующей терапии, а также целому ряду других параметров. Для оценки качества методологии клинических исследований у пациентов с сепсисом в последнее время предложено использовать количественную шкалу MQAS (*Methodological Quality Assessment Score*), которая включает 11 оцениваемых показателей с максимально возможным баллом, равным 57 [48]. Используя шкалу MQAS, мы дополнили приведенные авторами данные оценкой качества исследований, выполненных J. Briegel [46] и D. Annane [47] (табл. 3).

Как видно из табл. 3, исследования, в которых использовался более физиологически обоснованный подход к выбору ГКС и режиму дозирования, характеризуются более высоким, чем предыдущие исследования, качеством методологии.

Основным итогом современных исследований эффективности ГКС при СШ является получение

доказательств высокого уровня (2-й уровень), которые можно суммировать следующим образом: использование гидрокортизона в дозе 200–300 мг/сут в течение 5–7 дней в комплексной терапии СШ позволяет ускорить процесс стабилизации гемодинамики, сократить время, в течение которого требуется проведение поддерживающей терапии вазопресорами, повысить выживаемость в группе пациентов с относительной НН.

Потенциальные механизмы позитивного действия ГКС при СШ

Одной из особенностей иммунокомпетентных клеток является наличие рецепторов с высоким аффинитетом к ГКС. Установлено, что ГКС проявляют противовоспалительный эффект в суперфизиологических дозах. Можно выделить следующие механизмы, реализующие противовоспалительное действие ГКС:

- подавление продукции макрофагами и моноцитами ИЛ-12, являющегося основным фактором, ответственным за дифференцировку и регуляцию соотношения Th1/Th2;
- торможение продукции и активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α), хемокинов, эйкозаноидов, брадикинина и фактора ингибирования миграции лейкоцитов (MIF), адгезивных молекул;
- ограничение активности ядерного фактора (NF- κ B);
- стимуляция синтеза противовоспалительных цитокинов и факторов (ИЛ-1 α , растворимые рецепторы к ФНО, ИЛ-10, TGF- β);
- торможение образования циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтетазы;
- активация синтеза липокортина, ограничивающего продукцию лейкотриенов и фосфолипазы A₂ [39, 49].

Таким образом, продемонстрированная в клинических исследованиях эффективность гидрокортизона при СШ может быть связана с ограничением СВО посредством активации естественных компенсаторных механизмов макроорганизма в ответ на возникший эндогенный «медиаторный взрыв».

Назначение ГКС при СШ в России

Проведенное нами в период 2000–2001 гг. исследование по фармакоэпидемиологии сепсиса в 7 центрах 6 крупных городов России в определенной степени позволяет понять отношение к назначению ГКС при СШ [50]. СШ был диагностирован у 75 (26,1%) из 288 пациентов, включенных в исследование.

Результаты указывают на отсутствие единой позиции как в вопросе необходимости назначения

Таблица 3. Качество исследований эффективности ГКС в терапии СШ

Источник данных	Препарат, режим дозирования	Оценка по шкале MQAS
Терапия высокими дозами ГКС		
W. Schumer, 1976 [14]	Метилпреднизолон 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	17
C. Sprung и соавт., 1984 [18]	Метилпреднизолон 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	35
R. Bone и соавт., 1987 [15]	Метилпреднизолон 30 мг/кг в 4 введения, 1 день	32
The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group, 1987 [16]	Метилпреднизолон 30 мг/кг в виде болюса, далее 5 мг в 4 введения в течение 9 часов, 1 день	19
J. Luce и соавт., 1988 [19]	Метилпреднизолон 30 мг/кг в 4 введения, 1 день	30
Терапия низкими дозами ГКС		
P. Bollaert и соавт., 1998 [45]	Гидрокортизон 100 мг 3 раза/сут в течение 5 дней	38
J. Briegel и соавт., 1999 [46]	Гидрокортизон 100 мг в виде нагрузочной дозы, далее постоянная инфузия 0,18 мг/(кг·ч), после исчезновения симптомов СШ постоянная инфузия 0,08 мг/(кг·ч) в течение 6 дней	37
D. Annane и соавт., 2002 [47]	Гидрокортизон 50 мг 4 раза/сут + флюдрокортизон 50 мкг 1 раз/сут в течение 7 дней	50

ГКС, так и в вопросе выбора оптимального препарата и режима его дозирования (табл. 4).

В центрах, использующих ГКС в терапии СШ, препаратами выбора оказались преднизолон (77,7%) и дексаметазон (22,3%). Следует подчеркнуть, что гидрокортизон ни разу не был включён в комплексную терапию СШ. Режим дозирования препаратов заметно отличался не только по участвовавшим в исследовании центрам, но и у разных больных в одном центре. Так, суточная доза преднизолона варьировала от 30 до 1500 мг, а дексаметазона – от 8 до 60 мг.

Таким образом, можно утверждать, что на сегодняшний день клиническая практика оказалась на распутье в ожидании отечественных или международных рекомендаций, касающихся вопросов использования ГКС у пациентов с сепсисом и СШ. Доказательства неэффективности использования преднизолона в высоких дозах были проигнорированы некоторыми специалистами, а исследования по применению гидрокортизона в суперфизиологических дозах остались без должного внимания.

История закончена?

Углубление представлений о сепсисе и СШ позволило более обоснованно, чем ранее, подойти к проблеме использования ГКС. Появились доказательства достаточно высокого уровня, позволяющие создать на их основе клинические рекомендации. Между тем, в связи с малым размером выборки пациентов без относительной НН в исследовании D. Annane и соавт. [47], нельзя признать окон-

чательным утверждение о неэффективности использования гидрокортизона у данной субпопуляции лиц с СШ.

Одним из нерешенных является вопрос о том, необходимо ли уже сегодня начинать внедрение теста с АКТГ в клиническую практику? Однако, независимо от ответа, в перспективе это останется невозможным для большинства отделений реанимации и интенсивной терапии в России.

Остается неясным, какому режиму дозирования гидрокортизона следует отдавать предпочтение: 100 мг 3 раза в сутки, 50 мг 6 раз в сутки или режиму «стресс-доз», использованному в исследовании J. Briegel и соавт. [46], и обязательно ли добавление в терапию флюдрокортизона? Выходом, позволяющим найти ответ на этот вопрос, может стать разработка четких клинико-лабораторных критериев длительности назначения гидрокортизона.

Таблица 4. Результаты фармакоэпидемиологического исследования применения ГКС при СШ в России [50]

Город	Частота назначения ГКС при СШ, %
Тюмень	100
Барнаул	55,5
Екатеринбург	0
Уфа (2 центра)	100
Краснодар	80
Пермь	–

Наконец, на часть поставленных вопросов, возможно, дадут ответы уже закончившееся многоцентровое европейское исследование «CORTICUS» и новое, запланированное на 3 года (с октября 2004 г.) исследование под эгидой рабочей группы Европейского общества по интенсивной терапии (ESICM).

Заключение

Накопленные за последние 15 лет новые данные о патогенезе СШ, механизмах действия ГКС при синдроме СВО, а также результаты хорошо организованных клинических исследований должны изменить отношение клиницистов к назначению этой группы препаратов. Несмотря на существующее пока небольшое количество исследований эффектив-

ности низких доз гидрокортизона, уже сейчас в первую очередь необходимо отказаться от хаотичного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона у пациентов с сепсисом. В настоящее время нет абсолютно никаких оснований для экстраполяции новых данных и обнадеживающих результатов приведенных выше исследований на эти препараты.

Использование в комплексной терапии СШ гидрокортизона (в дозе 300 мг/сут) при отсутствии доказательств наличия у пациента относительной НН (т.е. при невозможности проведения кортикотропинового теста) на данном этапе изучения проблемы можно рекомендовать при рефрактерном СШ или необходимости введения высоких доз вазопрессоров для поддержания эффективной гемодинамики.

Литература

- Carlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: A decade to recreate hope. *Crit Care Med* 1999; 27:672-4.
- Johnson J.R., Davey W.N. Cortisone, corticotropin and antimicrobial therapy in tuberculosis in animals and man. *Am Rev Tuberc* 1954; 70:623-36.
- Hart P.D., Rees R.J. Enhancing effect of cortisone on tuberculosis in the mouse. *Lancet* 1950; 2:391-5.
- Spink W.W. ACTH and adrenocorticosteroids as therapeutic adjuncts in infectious diseases. *N Engl J Med* 1957; 257:979-83.
- Cavanagh D., McLeod A.G. Septic shock in obstetrics and gynecology. An evaluation of metaraminol therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:913-8.
- Nagler A., McConn R. The role of humoral factors in shock. In: *Shock, clinical and experimental aspects*. New York; 1976. p. 79-110.
- Raihgoff M., Melman K. Should corticosteroids be used in shock? *Pred Clin North Am* 1973; 57:1211-23.
- Rowe M., Marchildon M., Arango A., et al. The mechanisms of thrombocytopenia in gram-negative septicemia. *Surgery* 1978; 84(1):87-93.
- Blair E., Wise A., Mackay A.G. Gram-negative bacteremic shock: mechanisms and management. *JAMA* 1969; 207:333-6.
- Lucas C.E., Ledgerwood A.M. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984; 119:537-41.
- Christy J.H. Treatment of gram-negative shock. *Am J Med* 1971; 50:77-88.
- Lillehei R.C., Dietzman R.H., Motsay G.J., et al. The pharmacologic approach to the treatment of shock. II. Diagnosis of shock and the plan of treatment. *Geriatrics* 1972; 27(8):81-94.
- Еналеева Д.Ш. Влияние массивных доз преднизолона на некоторые параметры гемодинамики и гемостаза при токсико-инфекционном шоке. *Анестезиология и реаниматология* 1978; (3):21-4.
- Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333-41.
- Bone R.C., Fisher C.J. Jr., Clemmer T.P., et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.
- The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659-65.
- Thompson W., Gurley H., Lutz B., et al. Inefficacy of corticosteroids in shock. *Clin Rest* 1976; 24:258A.
- Sprung C., Caralis P., Marcial E., et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137-43.
- Luce J., Montgomery A., Marks J., et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:62-8.
- McConn R., Del Guercio L.R. Respiratory function of blood in the acutely ill patient and effect of steroids. *Ann Surg* 1971; 174:436-50.
- Лыткин М.И., Костин Э.Д., Костюченко А.Л., Терёшин И.М. Септический шок. Л.: Медицина; 1980. 240 с.
- Wilson R.F., Fischer R.R. The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127:769-76.
- Петров И.Р., Бондина В.А. Патогенез и лечение осложнений, обусловленных переливанием инфицированной крови. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1966; (3):18-24.
- McCabe W.R. Gram-negative bacteremia. *Adv Intern Med* 1974; 19:135-58.
- Bennett I.L., Finland M., Hamburger M., et al. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infection. *JAMA* 1963; 183:462-5.
- Cronin L., Cook D.J., Carlet J., et al. Corticosteroid treat-

- ment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430-9.
27. Klastersky J., Cappel R., Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. *N Engl J Med* 1971; 284:1248-50.
 28. Carlet J. Steroid therapy during septic shock: a second birth? *Advances in sepsis* 2001; 1:93-6.
 29. Briegel J., Kellermann W., Forst H., et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; 72:782-7.
 30. Jurney T.H., Cockrell J.L. Jr., Lindberg J.S., et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92:292-5.
 31. Rothwell P.M., Udawadia Z.F., Lawler P.G. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337:582-3.
 32. Span L., Hermus A., Bartelink A., et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18:93-6.
 33. Moran J., Chapman M., O'Fathartaigh M., et al. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20:489-95.
 34. Annane D., Bellissant E., Seville V., et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:589-97.
 35. Finlay W., McKee J. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet* 1982; 1:1414-5.
 36. Keh D., Boehnke T., Weber-Cartens S., et al. Immunological and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.
 37. Prigent H., Maxime V., Annane D. Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Crit Care* 2004; 8:122-9.
 38. McKee J., Finlay W. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983; 1:484.
 39. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-62.
 40. Mollijn G., Spek J., van Uffelen J., et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis and septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1799-803.
 41. Oppert M., Reinicke A., Graf K., et al. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1999; 26:1747-55.
 42. Dieulafoye G. *Manuel de pathologie interne*. Paris; 1904.
 43. Briegel J., Forst H., Hellinger H., Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; 338:507-8.
 44. Thomas J.P., el-Shaboury A. Aldosterone secretion in steroid-treated patients with adrenal suppression. *Lancet* 1971; 1:623-5.
 45. Bollaert P., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
 46. Briegel J., Forst H., Haller M., et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
 47. Annane D., Seville V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
 48. Graf J., Doig G.S., Cook D., Vincent J.L., Sibbald W. Randomized, controlled clinical trials in sepsis: has methodological quality improved over time? *Crit Care Med* 2002; 30:461-72.
 49. Almawi W.Y. Molecular mechanisms of glucocorticoid effects. *Mod Asp Immunobiol* 2001; 2:78-82.
 50. Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С., и соавт. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 2:144-52.

УДК 616-091.5-076

Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований

М.Н. Зубков

Городская клиническая больница № 23, Москва, Россия

Приведены общие требования, предъявляемые к биологическим материалам, направляемым для исследования в бактериологическую лабораторию; описаны правила взятия клинических образцов при разных формах инфекционной патологии. По каждой группе инфекций даны рекомендации по трактовке результатов микробиологических исследований соответствующих материалов.

Рекомендации предназначены для врачей-клиницистов, врачей-микробиологов, эпидемиологов, медицинских сестер.

Ключевые слова: биологический материал, забор материала, транспортировка материала, микробиологическое исследование, интерпретация результатов.

Biological Specimen Collection, Transport, and Interpretation of Microbiological Results

M.N. Zubkov

City Clinical Hospital № 23, Moscow, Russia

These guidelines present the general requirements to biological specimens assigned for microbiological testing. Instructions on specimen collection in the management of different infections are described. Recommendations on interpretation of microbiological results are given for every group of infections and corresponding specimens.

For clinicians, clinical microbiologists, clinical epidemiologists, and nurses.

Key words: biological specimen, specimen collection, specimen transport, microbiological testing, interpretation of results.

Введение

Сбор и транспортировка биологического материала является начальным и одним из самых ответственных этапов этиологической диагностики инфекций. Нарушение правил забора биологического материала, получение нерепрезентативных клинических образцов, неправильная и несвоевременная их

доставка в лабораторию – все это снижает достоверность результатов бактериологического исследования, приводит к неправильному выбору антибактериальной терапии, что в конечном итоге наносит вред больному и увеличивает неоправданные материальные затраты лечебного учреждения [1]. Предварительное бактериоскопическое исследование позволяет оценить качество биологического материала и своевременно информировать клиницистов о необходимости повторного получения более пригодных образцов для бактериологического исследо-

Контактный адрес:
Михаил Николаевич Зубков
Эл. почта: zoubkov@rambler.ru

вания. Получение биологического материала должно проводиться в соответствии с разработанными бактериологической лабораторией и согласованными с клиническими отделениями методическими рекомендациями, а врачи-бактериологи обязаны регулярно проводить инструктаж клиницистов и медицинских сестер клинических подразделений.

Общие правила получения биологического материала [2–4]

- Биологический материал целесообразно получать до начала антимикробной терапии.
- Материал для бактериологического исследования берут непосредственно из очага инфекции или исследуют клинически значимый биологический материал.
- Необходимо соблюдать асептику, избегая контаминации биологического материала посторонней микрофлорой.
- Для взятия отделяемого из раны, мазков со слизистых оболочек, из глаза, уха, носа, зева, цервикального канала, влагалища, анального отверстия следует использовать стерильные ватные тампоны. Для крови, гноя, спинномозговой жидкости и экссудатов используют стерильные шприцы и специализированные транспортные среды; для мокроты, мочи и кала – стерильные плотно закрывающиеся небьющиеся контейнеры.
- Количество материала должно быть достаточным для проведения исследования.
- Нативный материал доставляют в лабораторию в максимально короткие сроки (для большинства образцов не позднее 1,5–2 ч после их получения). Допускается хранение материала в холодильнике при 4°С (это не относится к биологическому материалу, полученному из стерильных в норме локусов: ликвору, крови, внутрисуставной и плевральной жидкости!). При использовании транспортных сред биологический материал можно хранить в течение 24–48 ч.
- Жидкий биологический материал можно транспортировать непосредственно в шприце, на кончик которого надет стерильный колпачок или загнута под углом игла.
- Для исследования на анаэробы биологический материал необходимо помещать в анаэробные условия. Для жидких образцов (кровь, гной, экссудат, жидкости из стерильных полостей) используют специальные флаконы с жидкой питательной средой, заполненные газовой смесью определенного состава, куда из шприца уколom иглы через резиновую плотно завальцованную крышку вносят материал. Можно использовать анаэробные коммерческие тампоны с транспортной средой.

• К материалу прилагают сопроводительный документ, где указывают наименование, источник и метод получения биологического материала, дату и время его взятия; ФИО, пол и возраст больного; название учреждения, отделения, № палаты; предполагаемый диагноз инфекционной патологии и предшествующую антибактериальную терапию; фамилию и подпись врача, направившего материал для проведения бактериологического исследования.

Особенности хранения и транспортировки образцов для скрининга некоторых групп микроорганизмов

***Actinomyces* spp.** Важно соблюдать обычные меры предосторожности при взятии материала для исследования на анаэробы. Если в материале присутствуют гранулы («друзы»), их переносят стерильной пеллелью или пинцетом на предметное стекло, аккуратно раздавливая. Приготовленный препарат окрашивают по Граму, затем проводят бактериоскопию под малым увеличением для обнаружения фрагментов нитей из палочковидных и кокковидных грамположительных структур. Раздавленные гранулы также могут быть засеяны на соответствующую питательную среду [2, 5].

***Clostridium* spp.** Исследование на *C. difficile* и определение ее токсинов проводится только при жидком характере стула. Транспортные среды не используются. Посев следует производить в течение 2 ч после забора материала. При невозможности проведения исследования в указанные сроки образцы могут быть помещены в анаэробные условия (транспортная среда для анаэробов). Кал для исследования на *C. difficile* можно хранить при температуре 5°С до 2 дней, для исследования на цитотоксины – при 5°С до 3 дней или при –70°С более длительное время (не следует хранить образцы при –20°С из-за значительного снижения активности цитотоксинов) [2, 6]. Выделение некоторых других видов клостридий (*C. tetani* и *C. botulinum*) требует более сложных методических подходов [5].

***Campylobacter* spp.** Образец кала исследуют в течение не более 1 ч после его получения. Возможно проведение бактериологического исследования материала, полученного с помощью ректального тампона. При невозможности доставки биологического материала в лабораторию в течение 2 ч или при получении материала с помощью ректального тампона используют щелочную пептонную воду с тиогликолем и цистином [2, 4]. Также возможно использование коммерческих транспортных сред, таких как модифицированная среда Стюарта или сре-

да Cary-Blair [5]. Образцы в транспортных средах хранят при температуре 4° С.

Helicobacter* spp. *H. pylori редко выделяется при бактериологическом исследовании кала. Для бактериологического исследования используют образцы, полученные при биопсии желудка. Поскольку *H. pylori* высоко чувствителен к высушиванию, необходимо или в течение 2 ч проводить посев биологического материала, или использовать транспортные среды, содержащие 20% глицерол или среду Стюарта [2, 4].

Corynebacterium diphtheriae. Материалом для исследования служат мазки из очагов воспаления в ротоглотке. Также материалом для бактериологического исследования могут служить дифтеритические пленки. Тампоны доставляют в лабораторию не позднее 3 ч после взятия материала. При невозможности своевременной доставки биоматериала в бактериологическую лабораторию рекомендуется проводить посев материала на чашки с питательной средой или использовать транспортную среду с теллуридом [3, 5]. При доставке биоматериала на дальние расстояния можно использовать тампоны, предварительно смоченные 5% раствором глицерина. В осенне-зимнее время года засеянный на чашки Петри или в транспортную среду материал доставляют в сумках с грелками. При невозможности немедленной доставки используют полужидкую транспортную среду, например Amies.

Listeria monocytogenes. Легко выделяется из стерильных в норме образцов (кровь, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, плацента). Посев образцов на среды должен проводиться сразу же после получения и культивироваться при 35° С или храниться при 4° С не более 48 ч [2].

Neisseria meningitidis. Чрезвычайно термолабилен, поэтому образцы немедленно доставляют в лабораторию, избегая чрезмерного перегрева и особенно охлаждения. Ликвор можно хранить в течение нескольких часов в термостате при 37° С или в термосе, в котором его доставляют на исследование [2, 3].

Neisseria gonorrhoeae. Материалом для бактериологического исследования служат отделяемое из цервикального канала у женщин и уретры у мужчин. Для забора материала используют специальные тампоны из дакрона или вискозы, так как альгинат кальция может быть для гонококков токсичным [2, 5]. Нежелательно использование хлопковых тампонов, так как ворсинки хлопка могут содержать жирные кислоты и ингибировать рост гонококков. Хлопковые тампоны и тампоны, содержащие альгинат кальция, могут быть использованы только для инокулирования материала на се-

лективную среду сразу после забора материала. Среду предварительно подогревают, а засеянные чашки помещают в СО₂-анаэроостаты или специальные пластиковые пакеты и транспортируют в лабораторию.

***Peptostreptococcus* spp.** Высоко чувствительны к действию кислорода, поэтому биоматериал необходимо доставить в лабораторию в течение 1 ч или использовать специальные анаэробные транспортные среды.

Streptococcus pneumoniae. Подвержен спонтанному аутолизу и гибели при хранении биоматериала в холодильнике или задержке сроков проведения исследования.

Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica. Исследуют свежий кал в течение 1 ч после получения пробы, либо применяют транспортную среду.

Кровь

Общие правила

➤ Медперсоналу необходимо соблюдать меры индивидуальной защиты, предусмотренные при работе с потенциально контагиозными материалами (обязательно использование резиновых перчаток).

➤ Не следует брать кровь из сосудистых катетеров, кроме случаев, когда предполагается катетер-ассоциированная инфекция.

➤ При остро возникшем септическом состоянии исследуют 2-3 образца крови, полученных отдельными венепункциями с интервалом 30 мин (лучше в период подъема температуры, а не на высоте лихорадки). При подостром течении инфекции кровь исследуют в 1-й день трехкратно с интервалом 15–20 мин, а через 24 часа проводят еще 3 исследования крови. Если в предшествующие 1–2 недели больному проводилась антимикробная терапия, кровь исследуют 2 раза в сутки в течение 3 дней. При лихорадке неясного генеза кровь исследуют 2 раза в течение 1 часа, затем по той же схеме через 24 и 36 часов (дальнейшее увеличение числа посевов существенно не влияет на результативность анализа) [2, 3, 7].

➤ Кожу над пунктируемой веной тщательно обрабатывают 70% этиловым спиртом, затем 1–2% настойкой йода в течение 30 с (обработку кожи проводят спиралеобразными движениями по направлению от центра предстоящей венепункции к периферии). Дают высохнуть обработанному участку кожи, затем, не пальпируя вену повторно, производят венепункцию, после чего вновь обрабатывают участок 70% этиловым спиртом для удаления избытка йода и предотвращения раздражения кожи.

При аллергической реакции на йод кожу дважды обрабатывают 70% этиловым спиртом.

➤ Объем исследуемой крови при каждой венепункции у детей составляет 1–5 мл, у взрослых – 10–30 мл.

➤ Посев крови осуществляют во флаконы с питательной средой (используются разные основы, предназначенные для предпочтительного культивирования аэробных или анаэробных микроорганизмов), желательно содержащую 0,025–0,05% сульфополианитолсульфоната натрия (SPS)*, за исключением случаев подозрения на менингококцемию или гонококцемию (SPS ингибирует рост некоторых штаммов *Neisseria*) [2, 4]. Перед использованием флаконов визуально определяют прозрачность среды, так как любое помутнение свидетельствует об их непригодности.

➤ Непосредственно перед посевом крови резиновую пробку флакона дезинфицируют 70% этиловым спиртом и настойкой йода, дают подсохнуть обработанной поверхности, затем прокалывают пробку флакона иглой шприца и производят посев крови. Флаконы маркируют и до транспортировки в лабораторию содержат в термостате или при комнатной температуре (не в холодильнике!).

➤ При отсутствии в отделении флаконов для гемокультур в исключительных случаях допускается использование 20-миллилитрового шприца с иглами. В шприц предварительно набирают 0,5–0,7 мл стерильного гепарина, заменяют иглу и затем пунктируют вену. Набирают 10–15 мл крови, перемешивают ее с гепарином осторожным покачиванием шприца (иглу с него не снимают) и в этом же шприце с согнутой у основания иглой (или надетым на нее стерильным колпачком) немедленно отправляют в лабораторию [2].

➤ При подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию исследуют сосудистый катетер. В асептических условиях отрезают его дистальный (внутрисосудистый) конец около 5 см длиной, помещают в стерильный контейнер (пробирку) и немедленно доставляют в лабораторию. Важно не допускать высыхания образца.

Трактовка результатов

Посевы крови инкубируют не менее 7 дней и ежедневно контролируют наличие роста микробов. При получении гемокультуры результаты оценивают в зависимости от вида бактерий и скорости их роста. Однократное выделение коагулазоотрица-

тельных стафилококков, коринебактерий, пропионобактерий, *Bacillus* spp., негемолитических (за исключением группы D) и зеленеющих стрептококков следует соотносить с клиническими данными (вероятнее всего в данном случае имеет место контаминация) и при необходимости повторить исследование [2, 4]. При продолжительной бактериемии у больных с инфекционным эндокардитом (ИЭ) эффективность выделения гемокультуры при трехкратном посеве крови достигает 95%.

При исследовании крови необходимо использовать флаконы со средой, поддерживающей рост большинства бактерий, в том числе со сложными питательными потребностями.

Если при исследовании внутрисосудистого катетера на кровяном агаре появляется рост более 15 колоний бактерий, то их можно рассматривать в качестве этиологического агента катетер-ассоциированной инфекции. При сравнении посевов двух порций крови, взятых из катетера и из периферической вены и засеянных количественным методом, получение роста колоний из катетера, превышающего в 5–10 раз число колоний при посеве венозной крови, свидетельствует о наличии инфекции кровотока, связанной с катетером [2, 7].

Многочисленные посевы крови существенно повышают вероятность выделения гемокультуры.

Ликвор

Общие правила [4, 5]

➤ Взятие материала производит врач до начала антибактериальной терапии. Место пункции обрабатывают антисептиком (обычно йод-содержащим) и 70% этиловым спиртом. Иглу с мандреном вводят между поясничными позвонками – L3–L4, L4–L5 или пояснично-крестцовыми – L5–S1. Достигнув субарахноидального пространства, удаляют мандрен, и ликвор появляется на конце иглы.

➤ Медленно набирают ликвор в стерильные герметично закрывающиеся пробирки. Обычно используют 3 пробирки для микробиологического, клинического и биохимического анализов. Для микробиологического анализа присылают 2-ю пробирку или пробирку с самым мутным содержимым в объеме от 1 мл (для исследования на аэробные бактерии) до 2 мл (для исследования на грибы и микобактерии) и более (для исследования на анаэробы).

➤ Ликвор незамедлительно доставляют в лабораторию, где его сразу подвергают анализу. При невозможности своевременной доставки его сохраняют при 37° С в течение нескольких часов. Необходимо избегать охлаждения ликвора, поэтому для его пересылки используют любую упаковку, где

* SPS является антикоагулянтом, подавляет бактерицидную активность сыворотки и фагоцитоз, инактивирует комплемент, нейтрализует лизоцим и действие аминогликозидов.

поддерживается температура около 37° С. Такой температурный режим необходим в связи с тем, что охлаждение ликвора ниже 30° С ведет к гибели менингококков.

Трактовка результатов

Бактериальные менингиты чаще вызываются аэробами, поэтому при рутинных исследованиях поиск анаэробов не проводят. Основными возбудителями менингита у взрослых являются: *S. pneumoniae* (30–50%), *N. meningitidis* (10–30%), *Staphylococcus* spp. (5–15%), грамотрицательные бактерии кишечной группы (1–10%), *Streptococcus* spp. (5%), *Listeria monocytogenes* (5%), *H. influenzae* (1–3%) [7, 8]; у детей младшего возраста – *H. influenzae*, тип *b* (48%), *S. pneumoniae* (15%), *N. meningitidis* (серогруппа А, реже В и С); у новорожденных – стрептококки группы В или D, *E. coli*, *L. monocytogenes*. Выделенные из ликвора микроорганизмы, не входящие в разряд обычных возбудителей острого менингита, соотносят с клиническими данными и характером первичного источника инфекции (при вторичном менингите). Неоценимую помощь для клиницистов оказывает микроскопическое исследование мазков ликвора, окрашенных по Граму. Данное исследование позволяет в кратчайшие сроки дать предварительную информацию лечащему врачу о возможном возбудителе, а также правильно интерпретировать полученные результаты бактериологического исследования.

Жидкости из стерильных в норме полостей

Общие правила [2, 4]

➤ Исследуют суставную, плевральную, перитонеальную и перикардальную жидкости. Чрескожную пункцию и аспирацию жидкости производит врач. Кожу в области пункции обрабатывают 70% этиловым спиртом, а затем 1–2% раствором йода, который после завершения процедуры удаляют 70% этиловым спиртом для предотвращения ожога кожи.

➤ Попавшие в шприц пузырьки воздуха удаляют и помещают жидкость в анаэробную транспортную систему или отправляют ее в шприце, предварительно сняв (или загнув) иглу и надев на канюлю шприца защитный стерильный колпачок. Избыток жидкости или гной транспортируют в стерильных контейнерах с завинчивающейся крышкой.

➤ При достаточном количестве жидкости можно производить посев во флаконы со средой для гемокультур в объемном соотношении 1:5 – 1:10. Однако при этом становится невозможной прямая бактериоскопия материала, а сроки идентификации удлиня-

ются на сутки в сравнении с изолятами, выделенными при первичных посевах на плотные среды.

➤ Минимальный объем жидкости для выделения бактерий – 1–5 мл, для выделения грибов или микобактерий – желательнее не менее 10 мл.

➤ Взятие материала тампоном не предохраняет анаэробы от воздействия кислорода воздуха, не позволяет приготовить качественный препарат для микроскопии, не гарантирует выделение культуры при незначительном количестве микробов в образце. Не рекомендуется использовать антикоагулянты (цитрат, этилендиаминтетрауксусную кислоту), подавляющие рост некоторых видов бактерий (при необходимости лучше использовать гепарин).

Трактовка результатов

Выделение в низких концентрациях бактерий, представляющих нормальную микрофлору кожи, затрудняет интерпретацию результатов. Вероятность этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры значительно выше у пациентов с факторами риска: наличие различного рода протезов, проведение иммуносупрессивной терапии, сопутствующие хронические заболевания.

Материал при инфекциях верхних дыхательных путей

Общие правила [2, 4, 5]

Образцы из зева

➤ Исследуют при тонзиллофарингите для выявления β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА). При наличии специфического анамнеза проводят исследование для исключения гонококковой этиологии фарингита, в этом случае материал помещают в транспортную среду, содержащую уголь и доставляют в бактериологическую лабораторию не позднее чем через 12 часов от момента забора.

➤ Материал берут натошак или через 2 ч после еды стерильным ватным тампоном. Аккуратно прижимая язык шпателью, вводят тампон между дужками миндалин и язычком, не касаясь губ, щек, языка и язычка.

➤ Стерильным тампоном собирают материал с задней поверхности глотки, миндалин и участков воспаления или изъязвления слизистой и доставляют его в лабораторию, используя при необходимости транспортную среду.

Мазки из носа

➤ Данное исследование обычно проводится для выявления носительства MRSA (метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*).

➤ Вводят тампон в носовой ход до упора на уровне носовой раковины (расстояние около 2,5 см) и вращательными движениями собирают материал со слизистой носа. Повторяют процедуру в другом носовом ходе.

➤ Материал доставляют в лабораторию в транспортной среде.

Аспират из придаточных пазух

➤ Исследуют при бактериальных синуситах.

➤ Материал отсылают в лабораторию в анаэробной транспортной среде или непосредственно в шприце.

➤ Не рекомендуется исследовать промывную жидкость и мазки из носоглотки, так как образцы контаминируются нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей, что не позволяет правильно трактовать результаты анализа.

Жидкость при тимпаноцентезе

➤ Исследуют при среднем отите в случаях, если первичная терапия оказалась безуспешной или если тимпаноцентез проводился как лечебная процедура.

➤ Очищают наружный слуховой проход слабым раствором детергента, после прокола барабанной перепонки врач-отоларинголог шприцем собирает жидкость и помещает ее в стерильный контейнер или отправляет в лабораторию в шприце с загнутой иглой или с защитным колпачком. При невозможности своевременной доставки целесообразно использовать транспортную среду.

➤ При самопроизвольной перфорации барабанной перепонки экссудат собирают стерильным тампоном, используя слуховое зеркало. Однако в этом случае высока вероятность контаминации биологического материала эндогенной микрофлорой.

Материал при воспалении наружного уха

➤ Обрабатывают кожу 70% этиловым спиртом и промывают стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (физиологическим раствором).

➤ Материал из очага берут стерильным ватным тампоном.

Трактовка результатов

При скрининговых исследованиях на определенный вид бактерий (*S. pyogenes*, MRSA, *N. meningitidis*, *C. diphtheriae*) результат может быть либо положительным, либо отрицательным.

При синуситах наиболее частыми возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также анаэробы, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, при среднем отите – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*.

При наружном отите интерпретацию клинической значимости проводят с учетом вида и титра выделенного микроорганизма, а также его повторного выделения из последующих образцов.

Материал при инфекциях нижних дыхательных путей

Исследуют мокроту, транстрахеальный аспират, материал, полученный с помощью защищенных щеток, лаважную жидкость, плевральный экссудат, пунктат инфильтрата или абсцесса легкого, биоптат легочной ткани, кровь, сыворотку крови (при серодиагностике пневмоний, вызванных «атипичными» микроорганизмами). Наиболее информативно изучение бронхиального секрета, полученного инвазивными методами, однако их применение связано с техническими сложностями и требует высокой квалификации медперсонала. Мокрота является наиболее доступным для исследования материалом, но по надежности результатов уступает инвазивным методам, так как в большей степени подвержена контаминации микрофлорой верхних дыхательных путей (ВДП) и ротоглотки.

Общие правила [2, 4, 7]

Мокрота

➤ Исследуют свободно откашливаемую мокроту, утреннюю порцию, натощак. Пациент предварительно должен почистить зубы, десны, язык, слизистую оболочку щек зубной щеткой и прополоскать рот водой. Если мокрота отделяется плохо, накануне пациенту дают отхаркивающие средства или проводят ингаляцию физиологическим раствором.

➤ Мокроту собирают в стерильную посуду с закрывающейся крышкой.

➤ Сроки доставки мокроты в лабораторию не должны превышать 1,5–2 ч от момента ее получения (допускается хранение в холодильнике, но не более 6 часов), так как задержка ведет к аутолизу *S. pneumoniae*, а за счет размножения бактерий-контаминантов меняется истинное соотношение микрофлоры бронхиального секрета.

➤ Предварительные результаты (по данным микроскопии мазков, окрашенных по Граму) получают в тот же день; окончательные (посев и определение чувствительности к антибиотикам) – на 3–4-й день.

➤ При наличии в мазке мокроты более 10 эпителиальных клеток в поле зрения и менее 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) при малом увеличении микроскопа (объектив ×10) высока вероятность контаминации образца содержимым полости рта (слюной), поэтому дальнейшее исследо-

вание такого материала (посев) нецелесообразно, а материал необходимо взять повторно.

➤ Желательно проводить посев количественным методом для определения диагностических титров микрофлоры.

Трахеобронхиальные смывы

➤ Специальным шприцем в трахею вводят около 10 мл стерильного физраствора и собирают откашливаемый смыв в стерильную посуду. Бронхиальные смывы, в том числе вблизи очага воспаления, могут быть сделаны с помощью бронхоскопа.

➤ Недостатком является часто очень значительное разведение трахеобронхиального содержимого, что снижает возможность выделения бактерий, а концентрация их падает примерно в 100 раз по сравнению с мокротой.

Браш-биопсия

➤ Получают из глубины бронхов с помощью защищенной щеточки, что предохраняет материал от контаминации флорой ВДП и позволяет производить исследование на анаэробы.

Пунктат инфильтрата или абсцесса

➤ Получают при трансторакальной пункции под рентгенологическим контролем.

Плевральная жидкость

➤ Кожу перед пункцией обрабатывают 70% этиловым спиртом, а затем спиртовой настойкой йода. После прокола жидкость собирают шприцем в стерильную пробирку и незамедлительно отправляют в лабораторию.

➤ Допускается посев плевральной жидкости (по 5 мл) в аэробные и анаэробные флаконы, используемые для исследования крови.

Трактовка результатов

Интерпертация результатов проводится с учетом потенциальных этиологических агентов при данной инфекции, а также региональных эпидемиологических данных о возбудителях данной инфекции.

Потенциальными этиологически значимыми возбудителями являются: при внебольничной пневмонии – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *L. pneumophila* и *K. pneumoniae* (у лиц, злоупотребляющих алкоголем), анаэробы полости рта (при аспирации); при пневмонии у пациентов с иммунодефицитом – представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и другие грамотрицательные неферментирующие бактерии, *S. aureus* и *S. pneumoniae*.

Изоляты из бронхиального секрета, полученного инвазивным методом, расцениваются как этиологически значимые. Выделение из крови пневмотропных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) безусловно свидетельствует об этиологии бронхолегочной инфекции.

Выделение микроорганизмов из мокроты в концентрации $\geq 10^6$ КОЕ/мл (из бронхиальных смывов $\geq 10^4$ КОЕ/мл) считается диагностически значимым (при условии соблюдения правил забора мокроты). Однако этот показатель не является абсолютным, так как на фоне адекватной антибактериальной терапии количество бактерий в мокроте снижается, а при нарушении микробиоценоза ВДП, наоборот, может возрасти концентрация колонизирующей микрофлоры. Наиболее часто ВДП колонизируются грамотрицательными бактериями кишечной группы, *S. aureus*, зелеными стрептококками и *Candida* spp.

При исследовании мокроты бактериоскопия мазков является обязательной, так как позволяет судить о качестве взятия мокроты и, во многих случаях, сделать заключение о предполагаемой этиологии.

Материал при раневой инфекции

Общие правила

➤ В большинстве случаев исследуют пораженные ткани и аспираты, получаемые с помощью шприца. Взятие материала производит врач во время операции или перевязки.

➤ Поверхность кожи вокруг раны обрабатывают ватным тампоном, смоченным 70% этиловым спиртом или другим антисептиком. Стерильной марлевой салфеткой удаляют детриты и гной.

➤ Материал берут двумя стерильными ватными тампонами (один – для бактериоскопии, другой – для посева; для исследования на анаэробы используют дополнительный тампон) круговыми вращательными движениями от центра к периферии пораженного участка (во время взятия материала не касаются окружающих рану тканей, кожи, слизистых и др.) и немедленно доставляют в лабораторию. Для предотвращения высыхания биологического образца лучше использовать транспортные среды.

➤ При взятии кусочков ткани их помещают в стерильные емкости (пробирки и другие плотно закрывающиеся сосуды), содержащие небольшое количество стерильного физраствора. Использование транспортных сред допустимо лишь в исключительных случаях.

Материал поверхностных ран

➤ После дезинфекции поверхности раны и высухания дезинфектанта врач с помощью шприца получает аспират из глубины раны; если имеется везикула – жидкость и клетки у основания дефекта.

➤ Если аспират получить не удастся, подкожно вводят стерильный физраствор и повторяют попытку.

Биоптат с ожоговой поверхности

➤ Поверхность раны дезинфицируют и берут образец с помощью пункционной биопсии (3–4 мм) для количественного исследования.

Язвы и узелковые утолщения

➤ Пораженную область кожи дезинфицируют, удаляют поверхностный слой и делают соскоб со дна язвы или узелкового утолщения.

➤ Если имеется экссудат, его собирают шприцем или стерильным тампоном.

Раны после укусов

➤ Гнойное содержимое из раны получают шприцем после надреза, дренирования или поверхностной обработки инфицированной раны.

➤ При свежих укусах бактериологическое исследование не проводят, так как в этот период трудно выделить этиологически значимый микроорганизм.

Кости

➤ Материал получают при оперативном вмешательстве. Образец помещают в стерильный контейнер без формалина и других консервантов.

➤ Для предотвращения высыхания образца в контейнер может быть добавлен стерильный физраствор.

Глубокие раны или абсцессы

➤ Поверхность раны дезинфицируют 70% спиртом, а затем йодным раствором (1–2% настойка йода). Материал берут из глубины, избегая его контаминации поверхностной микрофлорой раны.

➤ При получении материала во время оперативного вмешательства для бактериологического исследования направляют также ткани стенки абсцесса.

Аспират мягких тканей

➤ После дезинфекции кожи берут наиболее глубоко расположенные участки патологической ткани, избегая контакта с поверхностью раны, и транспортируют их в стерильных контейнерах без формалина.

Трактовка результатов

При выделении условных патогенов следует исключить возможную контаминацию биологического материала микроорганизмами с поверхности кожи, особенно при использовании тампонов. При выделении смешанных культур предпочтение следует отдавать микроорганизмам, выделенным в большей концентрации и обладающим потенциально более высокой вирулентностью.

Желчь при инфекциях желчевыводящих путей

Общие правила [2]

➤ Желчь собирают при зондировании в процедурном кабинете отдельно по порциям А, В и С в три стерильные пробирки, либо во время оперативного вмешательства с помощью шприца в одну пробирку.

➤ Полученные порции желчи доставляют в лабораторию не позднее 1–2 ч от момента получения, следя за тем, чтобы пробирки находились в строго вертикальном положении.

Трактовка результатов

В норме желчь стерильна, но при ее инфицировании в 70–80% случаев высевают *E. coli*, *Enterococcus* spp., несколько реже *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., а также *Salmonella* spp. (при транзитном и хроническом бактерионосительстве). Из анаэробов выделяют *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. (в 10–20% случаев желчнокаменной болезни). Возможно одновременное выделение аэробных и анаэробных микроорганизмов. Наиболее достоверным является исследование желчи, полученной во время оперативного вмешательства. При дуоденальном зондировании возможна контаминация желчи микрофлорой ротовой полости и верхних отделов пищеварительного тракта, в частности стафилококками и стрептококками. Необходимо проводить количественное определение каждого вида бактерий в 1 мл желчи, так как по степени микробного обсеменения можно судить о локализации воспалительного процесса и более объективно оценивать его динамику при повторных исследованиях. Выделение *S. aureus* в значительных количествах может свидетельствовать о наличии абсцесса печени или поддиафрагмального абсцесса. Обнаружение в дуоденальном содержимом нейссерий и дрожжеподобных грибов свидетельствует о контаминации желчи микрофлорой ротовой полости.

Моча при инфекциях мочевыводящих путей (МВП)

Общие правила [9]

➤ Исследуют утреннюю среднюю порцию свободно выпущенной мочи (за ночь концентрация бактерий в мочевом пузыре возрастает). Не следует принуждать пациента к приему жидкости для форсирования диуреза, так как происходит разбавление мочи и снижение числа бактерий.

➤ Для сбора мочи используют стерильные емкости. Нельзя собирать мочу из мочеприемника или судна.

➤ Перед взятием мочи проводят тщательный туалет наружных половых органов с мылом и кипяченой водой во избежание излишней ее контаминации при мочеиспускании нормальной микрофлорой промежности.

➤ Доставка мочи в лабораторию должна осуществляться в максимально короткие сроки. Посев следует проводить не позднее 2 ч после взятия материала либо в течение 8 ч при условии ее хранения в холодильнике. (При 4° С число бактерий в моче обычно остается стабильным в пределах 24 ч).

➤ Взятие мочи следует повторить, если нет условий для ее хранения в холодильнике и с момента взятия образца прошло более 2 часов, в противном случае результаты анализа могут быть недостоверными.

➤ Недопустимо бактериологическое исследование мочи, собранной в течение суток.

➤ Не рекомендуется исследовать мочу, полученную при наличии постоянного катетера.

➤ При проведении скрининговых исследований на туберкулез мочу (в объеме не менее 20 мл) исследуют в течение 3 последовательных дней.

Трактовка результатов

Диагностическим титром бактериурии обычно считают $\geq 10^5$ КОЕ/мл, однако трактовка результатов зависит от вида выделенного микроорганизма, способа взятия материала и наличия симптомов заболевания. Этиология и диагностические титры бактериурии при разных формах инфекций МВП имеют различия.

Дифтероиды, лактобактерии, зеленящие стрептококки, смешанные культуры расценивают как контаминанты. Инфекции МВП, как правило, вызываются одним микроорганизмом, значительно реже двумя – при хронической инфекции. Наличие трех и более видов микроорганизмов в больших количествах определенно указывает на контамина-

цию во время сбора мочи или на ее неправильное хранение.

Материал при инфекциях урогенитального тракта

Основные правила взятия материала у женщин [2, 4]

Амниотическая жидкость

➤ Жидкость собирают через катетер, либо аспирируют при кесаревом сечении, либо пунктируют плодный пузырь.

Уретра

➤ Материал собирают не ранее, чем через 1 ч после мочеиспускания.

➤ Отделяемое из уретры собирают стерильным ватным тампоном.

➤ Если отделяемое получить не удастся, наружное отверстие уретры обмывают мылом и ополаскивают кипяченой водой. Вводят в уретру тонкий стерильный «уретральный» тампон на глубину 2–4 см, аккуратно вращают его в течение 2 с, вынимают, помещают в соответствующую транспортную среду и доставляют в лабораторию.

Вульва, преддверие влагалища

➤ Материал берут стерильным ватным тампоном.

➤ При воспалении бартолиниевых желез производят их пункцию.

Влагалище

➤ Материал берут до проведения мануальных исследований.

➤ После введения зеркала и подъемника во влагалище материал собирают стерильным ватным тампоном с заднего свода или с патологически измененных участков.

Цервикальный канал

➤ Обнажают шейку матки с помощью зеркал и влагалищную ее часть тщательно обрабатывают ватным тампоном, смоченным стерильным физраствором или стерильной водой.

➤ Тонкий стерильный ватный тампон осторожно вводят в цервикальный канал, не касаясь стенок влагалища, и берут материал.

➤ Для бактериологического исследования можно использовать соскоб слизистой, полученный при диагностическом выскабливании стенок цервикального канала.

Матка

- Используют специальные инструменты.
- Материал из шприца помещают в стерильную пробирку.

Придатки матки

- Материал из очага инфекции (гной, экссудат, кусочки ткани) получают при оперативном вмешательстве или при диагностической пункции опухолевидных образований, проводимой через влажные своды.

Приготовление мазков для микроскопии

Помимо взятия материала на посев врач-гинеколог готовит мазки для микроскопии (не менее двух – для окраски по Граму и специальными методами), используя отдельные стерильные тампоны или стерильные гинекологические инструменты.

- Предметные стекла, предназначенные для приготовления мазков, маркируют.

➤ Материал равномерно распределяют на предметном стекле осторожными движениями, избегая грубого втирания и резких штриховых движений инструментом.

➤ Мазок высушивают при комнатной температуре, покрывают чистым предметным стеклом или помещают его в чашку Петри и отправляют в лабораторию.

➤ Не допускается хранение влажного мазка между двумя стеклами.

Трактовка результатов

Обнаружение в амниотической жидкости любых микроорганизмов в монокультуре является этиологически значимым. При этом особое значение имеют: *Streptococcus agalactiae* и *S. pyogenes*, *L. monocytogenes*, *Capnocytophaga* spp., *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*, *N. gonorrhoeae*.

При исследовании материала из протоков бартолиновой железы и абсцессов обнаружение ассоциации микроорганизмов из представителей нормальной микрофлоры при отсутствии в мазках по Граму лейкоцитов и наличии большого числа эпителиальных клеток свидетельствует о некачественном образце. При выделении микроорганизмов в монокультуре учитывают количество (скудный, значительный, массивный рост) и особое внимание уделяют *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, стрептококкам, *G. vaginalis*, *H. influenzae*. Для выявления *C. trachomatis* и *U. urealyticum*. необходимы специальные исследования.

При исследовании биологических материалов из цервикального канала и матки выделение ассоциации нормальных представителей вагинальной микрофлоры при отсутствии лейкоцитов свидетельствует о контаминации образца. Выделение монокультуры при наличии лейкоцитов в мазках по Граму является этиологически значимым. Обязательным является исследование на наличие гонококков. При необходимости проводят специальные исследования на выявление хламидийной, туберкулезной и герпетической инфекции.

При эндометрите этиологическими агентами могут быть *Enterococcus* spp., *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *G. vaginalis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella* spp. и другие аэробные грамотрицательные бактерии (при этом имеет значение выделение монокультуры в значительном количестве и наличие лейкоцитов в мазках по Граму), а также грам(+) и грам(-) неспорообразующие анаэробы. У женщин, использующих внутриматочные средства контрацепции, а также с иммунодефицитными состояниями возрастает роль актиномицетов. Для обнаружения *Chlamydia trachomatis* проводят специальное исследование.

При сальпингитах, воспалительных заболеваниях органов малого таза могут иметь значение *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *S. agalactiae* (и другие стрептококки), *E. coli*, *H. influenzae*, *G. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., актиномицеты (при иммунодефицитах), *C. trachomatis*.

В материалах из уретры обнаружение ассоциации аэробных микроорганизмов из представителей нормальной микрофлоры кожи, фекалий, влажных поверхностей при отсутствии в мазках по Граму лейкоцитов свидетельствует о контаминации образца. При уретрите чаще встречается *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *E. coli*.

При исследовании материала из влажной среды большое значение приобретает сопоставление результатов посева с окраской мазков по Граму. Обнаружение морфологически разных микроорганизмов, в том числе *G. vaginalis*, при отсутствии лейкоцитов и наличии большого количества эпителиальных клеток, отражает нормальную микрофлору влажной среды. Обнаружение в мазке из влажной среды так называемых «ключевых клеток» вместе с грамотрицательными короткими и изогнутыми палочками и коккобациллами при отсутствии или крайне незначительном наличии лактобацилл позволяет в случае соответствующей клинической картины диагностировать бактериальный вагиноз. Выявление при вульвовагините большого количества дрожжеподобных грибов даже при наличии смешанных аэробных бактериальных культур позволяет диагностировать кандидозную инфекцию.

L. monocytogenes может быть выделена из половых путей в послеродовом периоде при наличии листериозной инфекции.

Обнаружение в отделяемом из влагалища *Carpocytophaga* spp. в чистой культуре или в преобладающем количестве в смешанной культуре при наличии лейкоцитов в мазке, окрашенном по Граму, является этиологически значимым. Для определения трихомонадной и гонококковой этиологии вагинита проводят соответствующие целенаправленные исследования.

Общие правила взятия материала у мужчин

Уретра

➤ Материал собирают не ранее 2 часов после мочеиспускания.

➤ Вводят в уретру тонкий стерильный ватный тампон на глубину 2–4 см, аккуратно вращают его в течение 1–2 с, вынимают, помещают в транспортную среду и доставляют в лабораторию.

Простата

➤ Проводят массаж простаты через прямую кишку.

➤ Материал собирают в стерильную пробирку или стерильным ватным тампоном.

➤ Для получения более достоверных результатов можно дополнить это исследование бактериологическим исследованием мочи, полученной перед и сразу после массажа простаты, что позволит выявить источник инфекции. Основным методом лабораторной диагностики простатита, позволяющим определить локализацию очага инфекции, является метод Meares и Stamey: исследованию подвергают первую порцию мочи, среднюю порцию мочи, секрет простаты и порцию мочи, полученные после массажа предстательной железы (так называемая 4-стаканная проба).

➤ При наличии симптомов острого простатита массаж простаты не проводят.

Придатки яичек

➤ Материал собирают путем аспирации с помощью шприца и иглы.

Язва полового члена

➤ Очищают поверхность язвы тампоном, смоченным физраствором.

➤ Производят соскоб язвы до появления серозной жидкости. Стерильной салфеткой удаляют жидкость и органические наслоения. (Следует избегать кровоточивости.)

➤ Надавливают у основания язвы до появления

прозрачной жидкости, аспирируют ее шприцем с тонкой иглой, закрывают иглу защитным колпачком и транспортируют в лабораторию.

Трактовка результатов

Обнаружение в материале из уретры представителей микрофлоры кожи в чистой или смешанной культуре свидетельствует о контаминации образца. Диагностическим является обнаружение в образцах из уретры и простаты при скрининговых исследованиях *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и, возможно, *U. urealyticum*. Заслуживает внимания выделение из уретры грам(–) аэробных бактерий в чистой культуре (особенно *E. coli* у гомосексуалистов), *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*.

При эпидидимите, абсцессах выделение представителей нормальной микрофлоры при отсутствии лейкоцитов и наличии эпителиальных клеток в мазках, окрашенных по Граму, диагностической ценности не представляет. Важным является обнаружение в чистой культуре грам(–) бактерий, включая *Pseudomonas* spp. Другие бактериальные изоляты заслуживают внимания, если при микроскопии мазков, окрашенных по Граму, выявлены лейкоциты.

Материал при исследовании на анаэробы

Общие показания к обследованию [2, 4]:

- сепсис неясной этиологии;
- гангрена, абсцессы, флегмона;
- перитонит;
- экссудативный плеврит;
- нагноения ран с подозрением на анаэробную инфекцию;
- гнойный артрит.

Исследуемые материалы:

- кровь, плевральная, перитонеальная и синовиальная жидкости;
- гной из абсцессов и других закрытых полостей. Если объем гноя превышает 2 мл, то в пробирке под резиновой пробкой сохраняются относительно анаэробные условия в течение нескольких часов;
- материалы из глубоких отделов свища (после очистки и асептической обработки наружного отверстия) и ран. Если нет возможности использовать метод аспирации шприцем, материал берут стерильным ватным тампоном, который помещают в анаэробную транспортную среду сохранения и до транспортировки в лабораторию содержат при комнатной температуре;
- фрагменты костной и мышечной тканей размером 1 см, взятые из глубокого очага воспаления

во время операции (если сроки доставки материалов в лабораторию превышают 15–20 мин, фрагменты тканей погружают в небольшой объем стерильного физраствора).

Не подлежат исследованию на анаэробы:

- отделяемое поверхностных ран и язв;
- мазки из зева, носа и ротовой полости;
- мазки из влагалища и цервикального канала;
- мокрота и бронхиальные смывы;
- моча (кроме мочи, полученной надлобковой пункцией мочевого пузыря);
- содержимое желудка, тонкого и толстого кишечника;
- фекалии (за исключением предполагаемой *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи).

Заключение

Таким образом, клиницисту следует помнить, что качество микробиологической диагностики за-

висит не только от выбранного метода исследования и его характеристик, но и от соблюдения всех правил преаналитического этапа исследования (сбор, транспортировка клинического материала, правила его хранения), а также от знаний и квалификации специалиста, проводящего оценку и интерпретацию результатов исследования на постаналитическом этапе. Улучшение работы специалистов, ответственных за выполнение данных этапов исследования, является одной из наиболее перспективных возможностей повышения качества микробиологического обследования пациента в целом. Кроме того, необходимо учитывать, что наряду с общими принципами исследования биологических проб существуют специфические особенности анализа различных видов клинического материала и выделения микроорганизмов, что требует глубоких знаний как микробиологов, так и клиницистов в этой области.

Литература

1. Преаналитический этап обеспечения качества лабораторных исследований. Справочное пособие. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабинформ; 1999.
2. Isenberg H.D. Collection, transport, and manipulation of clinical specimens and initial laboratory concerns. In: Isenberg H.D., editors. Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington: ASM Press; 1998. p. 1-36.
3. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М.: МГУП; 2002.
4. Miller J.M. A Guide to specimen management in clinical microbiology. 2nd ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 31-140.
5. Miller J.M., Holmes H.T., Krisher K. General principles of specimen collection and handling. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C., editors. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 55-66.
6. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile*. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4:200-32.
7. Gill V.J., Fedorko D.P., Witebsky F.G. The clinician and the microbiology laboratory. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 184-221.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес; 2002. 384 с.
9. Журавлев В.Н., Ахметова Л.И., Сехин С.В. Правила сбора мочи для бактериологического исследования и интерпретация его результатов. Клин микробиол антимикроб химиотер 1999; 1:109-12.

УДК [579.086.04+616.98]-036.22

Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам грамотрицательных аэробных бактерий диско-диффузионным методом на среде АГВ и агаре Мюллера – Хинтон

О.У. Стецюк, Г.К. Решедько

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Представлены результаты сравнительного определения чувствительности грамотрицательных аэробных бактерий к ряду антибиотиков диско-диффузионным методом (ДДМ) на отечественной питательной среде АГВ и агаре Мюллера – Хинтон (МХА) с целью оценки возможности использования для тестирования АГВ – применения международных критериев интерпретации результатов, разработанных для МХА.

Показано, что среда АГВ не соответствует требованиям ВОЗ, предъявляемым к питательным средам для определения чувствительности, по таким ключевым параметрам, как содержание катионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и тимидина, составляющих >100 , >40 и >20 мг/л, в отличие от рекомендованных ВОЗ – ≤ 50 , ≤ 25 и $<0,03$ мг/л соответственно.

Несоответствие состава среды АГВ требованиям, предъявляемым ВОЗ к питательным средам для определения чувствительности; отсутствие современных отечественных стандартов интерпретации и выявленные существенные различия результатов, получаемых на АГВ и на МХА, делают невозможным использование АГВ для тестирования чувствительности синегнойной палочки к имипенему, аминогликозидам и фторхинолонам, а также энтеробактерий – к триметоприму/сульфаметоксазолу.

Ключевые слова: определение чувствительности, диско-диффузионный метод, питательные среды, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Comparison of Results of Antimicrobial Susceptibility Testing of Gram-negative Aerobic Bacteria by Disc Diffusion on Mueller-Hinton Agar and AGV Medium

O.U. Stetsiouk, G.K. Reshedko

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Results of the comparative susceptibility testing of Gram-negative aerobic bacteria by disc diffusion method on Mueller-Hinton Agar (MHA) and the AGV medium that are widely used for susceptibility testing in Russia, are

presented. The aim of the study was to assess the possibility of use of AGV instead of MHA for susceptibility testing by disc diffusion.

AGV was shown not to comply with WHO requirements for susceptibility testing media by several key parameters (Ca^{2+} , Mg^{2+} , and thymidine concentrations that are >100 , >40 and >20 mg/L, respectively, whereas WHO recommends <50 , <25 and $<0,03$ mg/L, respectively).

Inconsistency of AGV composition to WHO require-

Контактный адрес:
Ольга Ульяновна Стецюк
Эл. почта: olga@antibiotic.ru

ments for susceptibility testing media, lack of the updated Russian recommendations for susceptibility testing and significant discrepancies of the results obtained on AGV and MHA make it impossible to use AGV for susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* to

Введение

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам необходимо проводить для каждого возбудителя инфекции, если его чувствительность не может быть достоверно предсказана на основании его идентификации и знаний о его природной чувствительности или резистентности к антимикробным препаратам [1]. Результаты определения чувствительности *in vitro* служат основой для назначения этиотропной антибиотикотерапии, а также для разработки схем эмпирической антибактериальной терапии, создания формуляра антибиотиков [2], сокращения затрат на лечение [3].

Диско-диффузионный метод (ДДМ) является наиболее простым полуколичественным методом определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и широко используется в практической работе микробиологических лабораторий. Однако на результаты определения чувствительности *in vitro* любым методом влияют многие факторы, такие как состав, *pH* [4], толщина слоя агара в чашке Петри [5] и влажность питательной среды, содержание в ней двухвалентных катионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} (особенно при тестировании *Pseudomonas aeruginosa*) [6, 7], тимины и тимидина [8], условия культивирования (температура, атмосфера), скорость диффузии антибиотика в агар и т.д. [9].

Поэтому при определении чувствительности возбудителей к антибиотикам необходимо использовать специальные питательные среды, строго соблюдать условия тестирования, проводить внутренний контроль качества [1, 10].

В настоящее время нормативным документом, определяющим процедуру исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, в России остаются «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» (Минздрав СССР, 1983 г. [11]). Этот документ содержит критерии интерпретации результатов определения чувствительности «непривередливых» микроорганизмов на специальной среде АГВ только к 23 антибиотикам, многие из которых уже не используются в клинической практике. В большинстве стран мира для тестирования используется другая питательная среда – Mueller – Hinton Agar (агар Мюллера – Хинтон – МХА) [12],

imipenem, aminoglycosides, and fluoroquinolones, as well as of Enterobacteriaceae to trimethoprim/sulfamethoxazole.

Key words: susceptibility testing, disc diffusion, media, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

для которой разработаны и регулярно пересматриваются критерии интерпретации результатов определения чувствительности к большому числу (>70) современных антибактериальных препаратов и контрольные значения диаметров зон подавления роста для референтных штаммов [1, 2, 10].

Производство агара Мюллера – Хинтон в нашей стране на сегодняшний день не налажено, а закупка импортной среды для многих российских лабораторий затруднительна по экономическим соображениям. Для отечественной среды АГВ не разработаны критерии интерпретации результатов определения чувствительности ко многим современным антибактериальным препаратам (ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, современным аминогликозидам и макролидам). Это зачастую делает невозможным правильную клиническую интерпретацию результатов тестирования на среде АГВ и может в конечном итоге неблагоприятно влиять на качество лечения пациентов.

Цель настоящего исследования – сравнить результаты определения чувствительности грамотрицательных бактерий к современным антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом на АГВ и МХА и на основании этого оценить возможность использования отечественной питательной среды АГВ вместо МХА для тестирования с применением международных критериев интерпретации результатов, разработанных для МХА.

Материал и методы исследования

В работе были использованы клинические штаммы микроорганизмов, выделенные в бактериологических лабораториях Смоленска и других городов России (Москвы, Новосибирска, Краснодара и Казани). Штаммы были идентифицированы стандартными методами с использованием биохимических тестов и коммерческих систем для идентификации API 20E, API 20NE (bioMerieux, Франция).

Чувствительность микроорганизмов была определена к 11 современным антибактериальным препаратам 6 различных классов: ингибиторозащищенным пенициллинам (ампициллину/сульбактаму, амоксициллину/клавуланату, тикарциллину/клавуланату); антисинегнойному цефалоспорино III поколения – цефоперазону; карбапенемному

антибиотику – имипенему; аминогликозидам (нетилмицину и амикацину); фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину и офлоксацину); антагонистам синтеза фолиевой кислоты – триметоприму/сульфаметоксазолу.

Все штаммы микроорганизмов, включенные в исследование, обладали известным профилем антибиотикорезистентности, определенным путем предварительного тестирования. Выбор видов микроорганизмов определялся спектром активности исследуемых антибиотиков. Выборочная совокупность штаммов была репрезентативной, т.е. представляла реально наблюдаемую в клинике картину антибиотикочувствительности микроорганизмов. В исследование были включены и штаммы, имеющие экстремальные значения чувствительности (высокочувствительные или высокорезистентные к исследуемому антибиотику).

В одинаковых условиях параллельно проводили тестирование микроорганизмов на питательной среде АГВ (Махачкала, Россия) и на МХА (BBL, США) диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS), США: использовали микробную взвесь одинаковой оптической плотности, одинаковые партии коммерческих дисков с антибиотиками, единую методику инокуляции чашек, одинаковые условия инкубации.

При проведении исследования использовали среду АГВ двух различных серий для оценки воспроизводимости результатов, получаемых на этой питательной среде. Каждый штамм микрооргани-

мов тестировали дважды на каждой из серий среды АГВ и на МХА для оценки воспроизводимости результатов во времени.

Схема исследования представлена на рис. 1.

В качестве контрольных использовали штаммы ATCC, рекомендованные NCCLS: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Тестирование контрольных штаммов проводили ежедневно параллельно определению чувствительности клинических штаммов, не менее 5 раз на каждой серии АГВ и на МХА.

Статистический анализ результатов проводили по методу Альтмана [13]. При сравнении результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, полученных на разных сериях среды АГВ и на МХА, как несовпадение результатов рассматривали различие в диаметрах зон подавления роста более ± 3 мм. При статистическом анализе определяли следующие показатели:

- воспроизводимость во времени результатов тестирования на одной серии каждого из агаров, для чего были вычислены парные разности в диаметрах зон подавления роста для каждого штамма, полученные в разные дни, их средние значения и стандартные отклонения для МХА и каждой серии АГВ (см. рис. 1);
- воспроизводимость результатов определения чувствительности на разных сериях среды АГВ, для этого также были рассчитаны парные разности, их средние значения и стандартные отклонения. Воспроизводимость метода оценивалась величиной стандартного отклонения от среднего значения разности парных результатов: чем меньше стандартное отклонение, тем лучше воспроизводимость метода.



Рис. 1. Схема проведения исследования.

Таблица 1. Методика сравнения результатов определения чувствительности, полученных на среде АГВ и референтной среде МХА

		Результат определения чувствительности на референтной среде МХА		
		Ч	У/Р	Р
Результат определения чувствительности на среде АГВ	Ч	Согласие	Малые ошибки	Очень большие ошибки
	У/Р	Малые ошибки	Согласие	Малые ошибки
	Р	Большие ошибки	Малые ошибки	Согласие

Примечание. Ч – чувствительные, У/Р – умереннорезистентные, Р – резистентные штаммы.

Допустимой считалась величина стандартного отклонения ≤ 5 мм;

– пригодность среды АГВ для определения чувствительности с использованием критериев интерпретации результатов NCCLS определяли по среднему значению (M) разности результатов, полученных на АГВ и МХА, стандартному отклонению (σ) и 95% интервалу согласия ($M \pm 2\sigma$) (см. рис. 1). Допустимыми считали значение $s \leq 5$ мм и границы 95% интервала согласия в пределах ± 3 мм;

– кроме того, рассчитывали количество и степень ошибок в интерпретации результатов на АГВ в сравнении с МХА. Допустимым считалось возникновение не более 5% малых, 3% больших (ложная резистентность) и 1,5% очень больших (ложная чувствительность) ошибок в интерпретации результатов определения чувствительности на среде АГВ в сравнении с референтной средой МХА (табл. 1) [14].

Результаты и обсуждение

Использованные клинические штаммы микроорганизмов

В соответствии с требованиями руководств по оценке методов исследований в клинической микробиологии [15], разработке критериев интерпретации результатов и по контролю качества при определении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* [16] исследования подобного рода должны включать до 100 (а в некоторых случаях до 300–500 и более) штаммов микроорганизмов раз-

личных видов. Выборочная совокупность бактерий должна представлять реально наблюдаемую картину распределения штаммов микробной популяции по степени чувствительности к антибактериальному препарату. При этом должно быть протестировано не менее 35 изолятов с известной резистентностью к исследуемому антибиотику [15].

Как видно из табл. 2, число исследованных штаммов микроорганизмов для оценки возможности использования среды АГВ вместо МХА составило от 100 до 236, в зависимости от спектра активности исследуемого антимикробного препарата, что можно считать достаточным для выполнения задач, поставленных в данной работе.

Анализ полученных результатов был проведен отдельно для двух групп микроорганизмов – *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*.

Воспроизводимость результатов тестирования во времени

Воспроизводимость результатов во времени является косвенным показателем, позволяющим судить о стандартизованности выполнения процедуры тестирования, и о том, насколько при выполнении данного исследования было исключено влияние различных посторонних факторов на результаты определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Для исследованных групп микроорганизмов диаметры зон подавления роста, полученные при первом и втором тестировании на МХА и на каждой серии АГВ, были близки (σ в большинстве случаев ≤ 5 мм).

Как видно из табл. 3, воспроизводимость результатов во времени при двукратном тестировании штаммов различных видов микроорганизмов ко всем антибактериальным препаратам, кроме триметоприма/сульфаметоксазола, на МХА и среде АГВ двух серий была хорошей. Значения s составили: для МХА – от 0,40 до 1,25 мм, для АГВ-1 – от 0,42 до 1,20 мм, АГВ-2 – от 0,36 до 1,41 мм. При определении чувствительности штаммов энтеробактерий к триметоприму/сульфаметоксазолу на МХА воспроизводимость результатов во времени также была высокой – значение s составило 0,81 мм.

Таким образом, полученные значения стандарт-

Таблица 2. Антибиотики и число клинических штаммов микроорганизмов, включенных в исследование

Антибиотики	Число штаммов		
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Всего
Ампициллин/сульбактам	101	–	101
Амоксициллин/клавуланат	100	–	100
Тикарциллин/клавуланат	104	50	154
Цефоперазон	101	50	151
Имипенем	136	100	236
Нетилмицин	136	100	236
Амикацин	115	27	142
Ципрофлоксацин	101	54	204
Норфлоксацин	101	54	204
Офлоксацин	104	43	207
Триметоприм/сульфаметоксазол	50	–	110

ного отклонения подтверждают достаточно хорошую воспроизводимость результатов тестирования во времени и удовлетворительное качество определения чувствительности.

Более значительные различия в диаметрах зон подавления роста при определении чувствительности энтеробактерий к триметоприму/сульфаметоксазолу на среде АГВ двух серий (σ от 2,13 до 2,53 мм), вероятно, связаны с недопустимо высоким содержанием в агаре тимина и тимидина, что привело к получению переменных результатов тестирования в разные дни.

Воспроизводимость результатов тестирования на разных сериях среды АГВ

Сравнение результатов тестирования, полученных на разных сериях среды АГВ, представлено в табл. 4. Как видно из представленных данных, стандартные отклонения от средней величины разности значений, полученных при тестировании «непривередливых» микроорганизмов на двух различных сериях АГВ для всех антибактериальных препаратов, за исключением триметоприма/сульфаметоксазола, были незначительны (<1,5 мм) и находились в пределах 0,37–0,94 мм.

При определении чувствительности энтеробактерий к триметоприму/сульфаметоксазолу были получены более значительные различия в диаметрах зон подавления роста на разных сериях среды АГВ, что может свидетельствовать о недостаточной стандартизации ее состава по содержанию тимина и тимидина.

Результаты определения чувствительности к другим антибиотикам, существенно не отличавшиеся при тестировании на разных сериях среды АГВ, показывают, что по остальным параметрам (рН, содержание катионов и т.д.) состав исследованных се-

рий данной питательной среды достаточно стабилен. Это обеспечивает хорошую воспроизводимость результатов определения чувствительности на разных партиях агара к антимикробным препаратам различных классов, за исключением антифолатов.

Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам на АГВ и МХА

Enterobacteriaceae

Диаметры зон подавления роста, полученные на АГВ при тестировании контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 и клинических штаммов *Enterobacteriaceae* к антибактериальным препаратам различных классов, за исключением триметоприма/сульфаметоксазола, были сходны со значениями на референтном агаре МХА. Результаты представлены в табл. 5.

Так, при сравнении результатов определения чувствительности этих бактерий на АГВ и МХА ко всем антибиотикам, кроме ципрофлоксацина и триметоприма/сульфаметоксазола, результаты для 95% протестированных штаммов не отличались более чем на 3 мм, что можно считать допустимым для данного метода исследования.

Несколько большие значения, полученные при определении чувствительности к ципрофлоксацину (границы 95% интервала согласия от –2,76 до 3,36 мм), могут быть связаны с очень высокой активностью этого антибиотика в отношении большинства исследованных штаммов, с образованием зон подавления роста большого диаметра и, следовательно, большим разбросом результатов тестирования.

Для оценки качества выполнения тестирования и возможного влияния питательной среды на результаты было выполнено 5-кратное определение

Таблица 3. Воспроизводимость во времени результатов определения чувствительности к антибиотикам на МХА, АГВ-1 и АГВ-2

Антибиотики	Микроорганизмы	Число штаммов	Стандартное отклонение σ , мм		
			МХА	АГВ-1	АГВ-2
Ампициллин/сульбактам	<i>Enterobacteriaceae</i>	101	1,20	1,01	1,21
Амоксициллин/клавуланат	<i>Enterobacteriaceae</i>	100	0,66	0,78	0,60
Тикарциллин/клавуланат	<i>Enterobacteriaceae</i>	104	1,18	0,98	1,41
	<i>P. aeruginosa</i>	50	0,67	0,88	0,77
Цефоперазон	<i>Enterobacteriaceae</i>	101	0,82	1,04	1,03
	<i>P. aeruginosa</i>	50	0,46	0,52	0,60
Имипенем	<i>Enterobacteriaceae</i>	136	1,25	1,20	1,20
	<i>P. aeruginosa</i>	100	0,98	1,05	0,81
Нетилмицин	<i>Enterobacteriaceae</i>	136	1,25	1,07	1,08
	<i>P. aeruginosa</i>	100	0,75	0,87	0,97
Амикацин	<i>Enterobacteriaceae</i>	115	0,77	0,79	0,87
	<i>P. aeruginosa</i>	27	0,40	0,42	0,36
Ципрофлоксацин	<i>Enterobacteriaceae</i>	101	0,78	1,06	0,98
	<i>P. aeruginosa</i>	54	0,84	1,00	1,06
Офлоксацин	<i>Enterobacteriaceae</i>	104	0,73	0,79	0,90
	<i>P. aeruginosa</i>	43	0,41	0,43	0,40
Норфлоксацин	<i>Enterobacteriaceae</i>	101	0,74	0,88	0,97
	<i>P. aeruginosa</i>	54	0,78	1,00	1,02
Триметоприм/сульфаметоксазол	<i>Enterobacteriaceae</i>	50	0,81	2,53	2,13

Таблица 4. Воспроизводимость результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам на разных сериях среды АГВ

Антибиотики	Стандартные отклонения σ от средних значений разности АГВ-2 – АГВ-1, мм			
	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	N	σ	N	σ
Ампициллин/сульбактам	202	0,83	–	–
Амоксициллин/клавуланат	200	0,83	–	–
Тикарциллин/клавуланат	208	0,94	100	0,52
Цефоперазон	202	0,85	100	0,52
Имипенем	272	0,64	200	0,85
Нетилмицин	272	0,66	200	0,59
Амикацин	230	0,79	54	0,37
Ципрофлоксацин	202	0,69	108	0,73
Норфлоксацин	202	0,75	108	0,75
Офлоксацин	208	0,75	86	0,46
Триметоприм/сульфаметоксазол	100	1,94	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 5 и 8: N - число тестирований

чувствительности соответствующих контрольных штаммов на разных сериях среды АГВ и на МХА. Результаты тестирования контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 35218 приведены в табл. 6.

Как видно из представленных данных, все результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам контрольных штаммов кишечной палочки на МХА находятся в пределах допустимых NCCLS значений, что является показате-

Таблица 5. Сравнение результатов определения чувствительности *Enterobacteriaceae* к антибиотикам на среде АГВ и МХА

Антибиотик	N	Bias (M), мм	σ , мм	Границы 95% интервала согласия, мм	
				нижняя	верхняя
Ампициллин/сульбактам	404	-0,27	1,15	-2,57	2,03
Амоксициллин/клавуланат	400	-0,09	1,17	-2,43	2,25
Тикарциллин/клавуланат	416	-0,36	1,21	-2,78	2,06
Цефоперазон	404	0,31	1,12	-1,93	2,55
Имипенем	544	0,06	0,89	-1,72	1,84
Нетилмицин	544	-0,24	1,11	-2,46	1,98
Амикацин	460	-0,44	0,91	-2,26	1,38
Ципрофлоксацин	404	0,30	1,53	-2,76	3,36
Норфлоксацин	404	0,12	1,36	-2,60	2,84
Офлоксацин	416	0,13	1,00	-1,87	2,13
Триметоприм/сульфаметоксазол	200	-18,02	13,26	-44,54	8,50

лем удовлетворительного качества тестирования. Для всех антибактериальных препаратов, кроме триметоприма/сульфаметоксазола, диаметры зон подавления роста контрольных штаммов на АГВ также соответствовали требованиям NCCLS. При определении чувствительности контрольного штамма *E. coli* ATCC 25922 к триметоприму/сульфаметоксазолу диаметры зон подавления роста оказались меньше допустимых, что может быть объяснено высоким содержанием тимина и тимидина в среде АГВ, нивелирующим антимикробное действие сульфаниламидов и триметоприма.

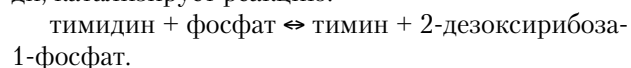
При сравнении результатов тестирования штаммов *Enterobacteriaceae* с определением числа и степени расхождений в интерпретации результатов для всех антибактериальных препаратов, кроме триметоприма/сульфаметоксазола, очень больших ошибок выявлено не было, а процент больших и малых ошибок в большинстве случаев находился в допустимых пределах (табл. 7).

Более высокая частота малых ошибок при определении чувствительности к ампициллину/сульбактаму и амоксициллину/клавуланату, вероятно, связана с тем, что в исследуемых популяциях микроорганизмов был высокий процент штаммов с промежуточным уровнем резистентности к этим антибактериальным препаратам (около 30%).

Высокая частота больших ошибок (ложной резистентности) при интерпретации результатов тестирования к триметоприму/сульфаметоксазолу также подтверждает непригодность среды АГВ для определения чувствительности к антифолатам вследствие высокого нестандартизированного содержания тимина и тимидина.

Для подтверждения этого на среде АГВ был протестирован контрольный штамм *E. faecalis* ATCC 29212, который служит маркером содержания тимина и тимидина в питательных средах для определения чувствительности. Согласно рекомендациям NCCLS [1], среда считается пригодной для определения чувствительности к сульфаниламидным антибиотикам и триметоприму, если при тестировании чувствительности этого контрольного штамма к котримоксазолу образуются зоны подавления роста диаметром 20 мм или более. Так, при тестировании *E. faecalis* ATCC 29212 на МХА была получена зона подавления роста 21 мм вокруг диска с триметопримом/сульфаметоксазолом, а на среде АГВ различных серий зон подавления роста не было получено.

Показано, что тимидин в концентрации 0,1 мг/л снижает антимикробную активность сульфаниламидов, триметоприма и их комбинаций *in vitro* [17–19]. Это объясняется тем, что антифолаты действуют как ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, а наличие свободного тимидина в питательной среде приводит к нивелированию их действия. В большинстве случаев добавление лизированной лошадиной крови приводит к улучшению качества среды для определения чувствительности к сульфаниламидам и триметоприму. Фермент тимидинфосфорилаза, содержащийся в эритроцитах лошади, катализирует реакцию:



Для большинства бактерий (за исключением *E. faecalis*) тимин, по сравнению с тимидином, является более слабым антагонистом действия антифолатов. Снижение концентрации тимидина в среде под влиянием лизированной лошадиной крови

Таблица 6. Сравнение результатов тестирования контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 35218 на АГВ и МХА

Антибиотики	Диаметр зоны подавления роста, мм					
	<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>E. coli</i> ATCC 35218		
	NCCLS	МХА	АГВ	NCCLS	МХА	АГВ
Ампициллин/сульбактам	20–24	23–24	22–24	13–19	16–17	17–18
Амоксициллин/клавуланат	19–25	21–23	20–24	18–22	18–20	18–21
Тикарциллин/клавуланат	25–29	26–29	26–29	21–25	21–24	21–24
Цефоперазон	28–34	30–31	31–32	–	–	–
Имипенем	26–32	29–31	29–32	–	–	–
Нетилмицин	22–30	25–26	24–27	–	–	–
Амикацин	19–26	20–23	21–25	–	–	–
Ципрофлоксацин	30–40	36–40	36–40	–	–	–
Норфлоксацин	28–35	30–35	31–35	–	–	–
Офлоксацин	29–33	30–31	30–33	–	–	–
Триметоприм/сульфаметоксазол	21–28	23–27	14–20	–	–	–

Таблица 7. Интерпретация результатов тестирования *Enterobacteriaceae* по их чувствительности к антибиотикам на среде АГВ и МХА

Антибиотики	Согласие, %	Ошибки, %		
		малые	большие	очень большие
Ампициллин/сульбактам	88,1	11,9	0	0
Амоксициллин/клавуланат	93,2	6,8	0	0
Тикарциллин/клавуланат	96,1	3,9	0	0
Цефоперазон	96,5	3,5	0	0
Имипенем	100	0	0	0
Нетилмицин	95,6	3,7	0,7	0
Амикацин	97,3	2,4	0,3	0
Ципрофлоксацин	97,0	3,0	0	0
Норфлоксацин	97,0	3,0	0	0
Офлоксацин	95,0	5,0	0	0
Триметоприм/сульфаметоксазол	33,0	4,3	62,7	0
Допустимые пределы, %	>90,5	<5	<3	<1,5

или непосредственно тимидин-фосфорилазы ведет к восстановлению образования зон подавления роста этими антибиотиками [8, 20–23].

Для ориентировочной оценки содержания тимидина в питательной среде АГВ в нее было добавлено 5% лизированной лошадиной крови. Несмотря на это, был отмечен видимый рост бактерий вокруг диска с триметопримом/сульфаметоксазолом. По мнению R. Fegone с соавт. [17], это свидетельствует о наличии высоких (>25 мг/л) концентраций тимидина. При этом или концентрация тимидина превышает количество тимидин-фосфорилазы ли-

зированной лошадиной крови, или тимин в высокой концентрации служит антагонистом действия антифолатов.

Pseudomonas aeruginosa

При тестировании чувствительности контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 и клинических штаммов синегнойной палочки к исследуемым антимикробным препаратам, обладающим антисинегнойной активностью, было отмечено, что вид используемой для тестирования питательной среды существенно не влияет на результаты определения

Таблица 8. Сравнение результатов определения чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам на АГВ и МХА

Антибиотики	N	Bias (M), мм	σ , мм	Границы 95% интервала согласия, мм	
				нижняя	верхняя
Тикарциллин/клавуланат	200	0,49	1,34	-2,19	3,17
Цефоперазон	200	0,32	0,80	-2,56	2,04
Имипенем	400	-1,92	1,69	-5,30	1,46
Нетилмицин	400	3,26	3,18	-3,10	9,62
Амикацин	108	1,74	1,79	-1,84	5,32
Ципрофлоксацин	216	1,16	1,89	-2,62	4,94
Норфлоксацин	216	1,11	1,82	-2,53	4,75
Офлоксацин	172	1,17	1,79	-2,41	4,75

чувствительности ДДМ к тикарциллину/клавуланату и цефоперазону (табл. 8).

Однако, значительные величины стандартных отклонений от средних значений и широкие 95% интервалы согласия, полученные при сравнении диаметров зон подавления роста штаммов синегнойной палочки вокруг дисков с имипенемом, нетилмицином, амикацином и фторхинолонами (ципрофлоксацином, норфлоксацином и офлоксацином) на среде АГВ и МХА, указывают на то, что состав среды АГВ оказывает существенное влияние на результаты определения чувствительности к перечисленным антибактериальным препаратам.

При определении чувствительности к аминокликозидам (нетилмицину и амикацину) и фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину и офлоксацину) на среде АГВ было обнаружено положительное смещение результатов относительно референтного агара Мюллера – Хинтон. Таким образом, на среде АГВ при тестировании чувствительности синегнойной палочки к указанным аминокликозидам и фторхинолонам формируются зоны подавления роста большего диаметра, чем на МХА. Это может приводить к получению ложно-чувствительных результатов и недооценке резистентности к этим антимикробным препаратам при тестировании на АГВ с использованием международных критериев интерпретации результатов, разработанных для МХА.

В отличие от тикарциллина/клавуланата и цефоперазона, результаты определения чувствительности к которым не зависят от вида используемой питательной среды, и от аминокликозидов и фторхинолонов, изменения активности которых при тестировании *in vitro* описаны выше; при определении чувствительности к имипенему на АГВ были получены меньшие зоны подавления роста, чем на МХА. Отрицательное смещение результатов на АГВ, в

сравнении с МХА, указывает на возможность получения ложной резистентности к имипенему у штаммов синегнойной палочки при тестировании на АГВ.

Результаты тестирования контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 подтверждают данные, полученные при определении чувствительности клинических штаммов (табл. 9). Так, все диаметры зон подавления роста контрольного штамма синегнойной палочки вокруг дисков с тикарциллином/клавуланатом и цефоперазоном как на МХА, так и на АГВ, соответствовали требуемому NCCLS диапазону значений. При тестировании чувствительности контрольного штамма к имипенему на среде АГВ были получены меньшие зоны подавления роста, чем на МХА; при определении чувствительности к нетилмицину, амикацину и фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину и офлоксацину) – большие. Зоны подавления роста контрольного штамма на АГВ не соответствовали указанным в стандартах NCCLS.

Известно, что основным фактором, способным повлиять на показатели чувствительности *in vitro* синегнойной палочки к аминокликозидам, является содержание двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в питательной среде для определения чувствительности [6, 7, 24]. Все подобные работы, выполненные в 70-е – 80-е годы, изучали влияние концентрации данных катионов на результаты определения чувствительности к самому распространенному антибиотику из группы аминокликозидов – гентамицину. Результатом подобных исследований стала разработка международных требований к содержанию катионов в питательных средах для определения чувствительности [25].

Вторым фактором, способным изменить результаты определения чувствительности к аминокликозидам при тестировании *in vitro*, является pH пита-

Таблица 9. Сравнение результатов тестирования контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 на среде АГВ и МХА

Антибиотики	Диаметр зоны подавления роста, мм		
	NCCLS	МХА	АГВ
Тикарциллин/клавуланат	20–28	21–25	22–27
Цефоперазон	23–29	25–26	26–27
Имипенем	20–28	22–24	19–22
Нетилмицин	17–23	20–21	25–27
Амикацин	18–26	19–25	23–28
Ципрофлоксацин	25–33	27–31	34–36
Норфлоксацин	22–29	25–29	31–34
Офлоксацин	17–21	18–21	20–24

тельной среды. Известно, что аминогликозиды, молекулы которых несут положительный заряд, проявляют большую активность в щелочной среде. В соответствии с рекомендациями производителей рН агара Мюллера – Хинтон должен быть $7,3 \pm 0,1$ [26], а среды АГВ – $7,4 \pm 0,2$ [11].

Снижение *pH* и повышенное содержание двухвалентных катионов оказывают аналогичное антагонистическое действие на активность фторхинолонов (например, ципрофлоксацина и энноксацина) в отношении штаммов синегнойной палочки [27–29] при определении чувствительности *in vitro*. В кислой среде происходит снижение активности не только ципрофлоксацина, но и норфлоксацина и офлоксацина [30]. Кроме того, в исследовании Birkenhead с соавт. [31] было показано влияние избыточного количества катионов цинка и никеля в среде для определения чувствительности на активность имипенема *in vitro*.

Нами был проведен химический анализ *pH* и определение катионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и Zn^{2+} методом атомной абсорбционной спектрофотометрии в МХА (серия 1000Н9DGUH) и АГВ (серии 32475 и 39643), использованных для тестирования этих антимикробных препаратов. Результаты показали, что рН агаров соответствовали рекомендациям производителей и составляли соответственно 7,2, 7,6 и 7,6. Содержание катионов кальция и магния в МХА также практически соответствовало требованиям и составило 56,1 и 11,34 мг/л соответственно, цинка – 56,1 мг/л. В питательной среде АГВ двух серий содержание различных катионов в два и более раз превышало аналогичные показатели МХА и составило: Ca^{2+} – 100,2 и 100,2 мг/л; Mg^{2+} – 40,13 и 42,84 мг/л, Zn^{2+} – 155 и 155 мг/л соответственно. Следует подчеркнуть, что различные исследованные серии среды АГВ были практически идентичны по катионному составу и рН.

Однако, следует признать, что избыточное, не соответствующее международным требованиям [25], содержание катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в отечественной питательной среде АГВ не позволяет объяснить различия результатов (в сравнении с МХА) при определении чувствительности штаммов синегнойной палочки к аминогликозидам и фторхинолонам.

Учитывая, что двухвалентные катионы, встраиваясь в клеточную стенку псевдомонад, снижают ее проницаемость, делая штамм более резистентным к антибактериальным препаратам, размер зон подавления роста вокруг дисков с аминогликозидами и фторхинолонами на среде АГВ должен быть меньше, а не больше, чем на МХА.

Несколько более высокие значения рН среды АГВ по сравнению с МХА также не позволяют объяснить полученные результаты, так как различия в ионной силе сред на 0,2–0,4 (в диапазоне 7,2–7,6) не способны вызвать значительных изменений активности перечисленных антимикробных препаратов (аминогликозидов, фторхинолонов, имипенема) [32].

Аналогичные результаты были получены в 1985 г. С.П. Резван и С.А. Грудиной (Государственный научный центр по антибиотикам, Москва) при сравнении результатов определения чувствительности к аминогликозидным антибиотикам (стрептомицину, канамицину и гентамицину) на средах АГВ (вариант «Унимикон-Ч») и МХА. На АГВ были получены большие зоны подавления роста, чем на МХА, при тестировании чувствительности штаммов синегнойной палочки к указанным аминогликозидам (неопубликованные данные).

Для того чтобы определить, с чем связаны отличия в диаметрах зон подавления роста на АГВ и МХА, в этом исследовании дополнительно определяли МПК аминогликозидных антибиотиков мето-

Таблица 10. Интерпретация результатов тестирования чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам на среде АГВ и МХА

Антибиотики	Согласие, %	Ошибки, %		
		малые	большие	очень большие
Тикарциллин/клавуланат	91,0	9,0	0	0
Цефоперазон	97,5	2,5	0	0
Имипенем	90,5	8,0	0,5	0
Нетилмицин	66,0	17,0	0	17,0
Амикацин	88,5	8,0	0	3,5
Ципрофлоксацин	90,0	9,5	0	0,5
Норфлоксацин	90,0	9,5	0	0,5
Офлоксацин	88,5	10,0	0	1,5
Допустимые пределы, %	>90,5	<5	<3	<1,5

дом разведения в агаре на сравниваемых средах. При этом было установлено, что значения МПК аминокликозидов в отношении исследованных штаммов, полученные на МХА и АГВ, были близки. Поэтому было высказано предположение, что различия в диаметрах зон подавления роста связаны не с влиянием катионов или pH на активность аминокликозидов или питательной среды на скорость роста микроорганизмов, а с различиями в скорости диффузии антибиотиков в агаровом геле.

Несмотря на то, что в нашей работе не удалось выявить истинную причину полученных различий результатов тестирования чувствительности синегнойной палочки к указанным антибиотикам на АГВ и МХА, следует подчеркнуть, что попытки использовать критерии NCCLS для интерпретации результатов определения чувствительности *P. aeruginosa* на среде АГВ недопустимы. Подобная тактика может приводить к получению ошибочных результатов, следствием чего будет назначение неадекватной антибактериальной терапии при синегнойной инфекции у пациентов. Так, при определении чувствительности *P. aeruginosa* на АГВ в сравнении с МХА было выявлено недопустимо большое количество ошибок в интерпретации результатов: малых – при тестировании тикарциллина/клавуланата, имипенема, ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина; малых и очень больших – при тестировании нетилмицина и амикацина (табл. 10).

При определении чувствительности синегнойной палочки на АГВ частота ошибок в интерпретации результатов находилась в допустимых пределах только в случае цефоперазона. Высокая частота малых ошибок при определении чувствительности к тикарциллину/клавуланату, вероятно, вызвана тем, что в исследуемой популяции *P. aeruginosa* большое количество штаммов имело промежуточ-

ный уровень резистентности к этому антибиотику (около 20%).

С клинической точки зрения особенно неблагоприятно получение ложно-чувствительных результатов (очень больших ошибок) при определении чувствительности синегнойной палочки к аминокликозидам (нетилмицину и амикацину), так как пациенту может быть назначен неэффективный препарат на основе ошибочных результатов микробиологического исследования.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что несоответствие состава среды АГВ требованиям, предъявляемым ВОЗ к питательным средам для определения чувствительности [34]; отсутствие современных отечественных стандартов интерпретации и выявленные существенные различия результатов, получаемых на АГВ и МХА, делают невозможным использование АГВ для тестирования чувствительности синегнойной палочки к имипенему, аминокликозидам (нетилмицину и амикацину) и фторхинолонам (ципрофлоксацину, норфлоксацину и офлоксацину), энтеробактерий – к триметоприму/сульфаметоксазолу (табл. 11).

Попытки использовать среду АГВ с применением международных критериев интерпретации результатов, разработанных для МХА, при определении чувствительности к перечисленным препаратам приводят к тому, что результаты анализов, выдаваемые бактериологическими лабораториями, не только мало полезны для клинической практики, но, более того, могут повлечь за собой назначение неадекватной и неэффективной терапии.

Тестирование чувствительности к антимикробным препаратам из группы антифолатов (сульфаниламидам и триметоприму) на среде АГВ обус-

Таблица 11. Результаты определения возможности использования среды АГВ для определения чувствительности к антибиотикам грамотрицательных аэробных бактерий ДДМ с применением международных критериев интерпретации результатов, разработанных для МХА

Антибиотики	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ампициллин/сульбактам	Да	–
Амоксициллин/клавуланат	Да	-
Тикарциллин/клавуланат	Да	Да
Цефоперазон	Да	Да
Имипенем	Да	Нет
Нетилмицин	Да	Нет
Амикацин	Да	Нет
Ципрофлоксацин	Да	Нет
Норфлоксацин	Да	Нет
Офлоксацин	Да	Нет
Триметоприм/сульфаметоксазол	Нет	-

ловливает получение ложно-резистентных результатов в 50–70% случаев вследствие недопустимо высокого содержания в агаре тимина и тимидина. Следовательно, в лабораториях, использующих среду АГВ для определения чувствительности микроорганизмов к триметоприму/сульфаметоксазолу, отмечается гипердиагностика резистентности к нему, что может приводить к заниженной оценке потенциальной эффективности этого антимикробного препарата клиницистами, например, для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

Таким образом, несмотря на определенные возможности использования среды АГВ для тестирования чувствительности некоторых видов «непривередливых» микроорганизмов к ряду антимикробных препаратов ДДМ с использованием международных критериев интерпретации результатов, выявленные существенные ограничения требуют либо модификации состава среды АГВ (в соответствии с требованиями ВОЗ) и разработки отечественных стандартов и критериев интерпретации результатов определения чувствительности, либо перехода рос-

сийских микробиологических лабораторий на использование агара Мюллера – Хинтон.

Мы считаем бесперспективным продолжение промышленного производства среды АГВ и нецелесообразным разработку отечественных стандартов оценки чувствительности, так как это потребует больших материальных затрат и длительного времени. Реальным выходом из сложившейся ситуации является использование международно признанной питательной среды Мюллера–Хинтон со стандартизированным содержанием катионов и низкой концентрацией тимидина. Стоимость этой среды, предлагаемой известными в мире микробиологическими компаниями, на порядок выше стоимости АГВ, однако состав МХА не защищен патентами, и она может быть свободно воспроизведена.

На основании этого мы призываем отечественные микробиологические компании наладить производство агара Мюллера – Хинтон и ходатайствуем перед Минздравом России об издании официальных рекомендаций по использованию для определения чувствительности только агара Мюллера – Хинтон, а не среды АГВ.

Литература

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. 2001: 21 (1).
2. World Health Organization. Manual on antimicrobial resistance and susceptibility testing. Geneva: World Health Organization; 1997.
3. Paladino J.A., Zimmer G.S., Schentag J.J. The economic

- potential of dual individualization methodologies. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 539-45.
4. Houang E.T., Hince C., Howard A.J. The effect of composition of culture media on MIC values of antibiotics. In: Russel A.D., Quesnel L.B., editors. *Antibiotics: assessment of antimicrobial activity and resistance*. The Society of Applied Bacteriology Technical series No. 18. London: Academic Press; 1983. p. 31-48.
5. Bauer A.W., Kirby W.M.M., Sherris J.C., Turck M.

- Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 493-6.
6. D'Amato R.F., Thornsberry C., Baker C.N. Effect of calcium and magnesium ions on the susceptibility of *Pseudomonas* species to tetracyclin, gentamicin, polymixin B and carbenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7: 596-600.
 7. Чайковская С.М., Навашин С.М., Точеная Н.П. Изменения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам под влиянием ионов двухвалентных металлов. *Антибиотики* 1978; (2):118-22.
 8. Bushby S.R.M. Trimethoprim-Sulfamethoxazole: *in vitro* microbiological aspects. *J Infect Dis* 1973; 128:S442-S462.
 9. Cooper K.E. The theory of antibiotic inhibition zones. In: Kavanagh F., editor. *Analytical microbiology*. New York: Academic Press; 1964. p. 1-86.
 10. Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck C.C. *Basic laboratory procedures in clinical bacteriology*. Geneva: World Health Organization; 1991.
 11. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М.: Министерство здравоохранения СССР; 1983.
 12. Mueller J.H., Hinton J. A protein-free medium for isolation of *Gonococcus* and *Meningococcus*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1941; 48:330-3.
 13. Altman D.G. Some common problems in medical research. In: Altman D.G., editor. *Practical statistics in medical research*. London: Chapman & Hal; 1991. p. 396-439.
 14. Jorgensen J.H. Selection criteria for antimicrobial susceptibility testing system. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2841-4.
 15. Elder B.L. Verification and validation of procedures in the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Newsletter* 1997; 19:153-6.
 16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters. Approved guideline. NCCLS Document M23-A. 1994:14(9).
 17. Ferone R., Bushby S.R.M., Burchall J.J. Identification of Harper-Crawston factor as thymidine phosphorylase and removal from media of substances interfering with susceptibility testing to sulfonamides and diamino pyrimidines. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7:91-8.
 18. Koch A.E., Burchal J.J. Reversal of antimicrobial activity of trimethoprim by thymidine in commercially prepared media. *Appl Microbiol* 1971; 22:812-7.
 19. Stokes A., Lacey R.W. Effect of thymidine on activity of trimethoprim and sulfamethoxazole. *J Clin Pathol* 1978; 31:165-71.
 20. Bauer A.W., Sherris J.C. The determination of sulfonamide susceptibility of bacteria. *Chemotherapy* 1964; 9:1-19.
 21. Harper G.J., Crawston W.C. *In vitro* determination of sulfonamide sensitivity of bacteria. *J Pathol Bacteriol* 1945; 57:59-66.
 22. Jones C. Effect of minimal amounts of thymidine on activity of trimethoprim/sulfamethoxazole against *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:144-7.
 23. Then R., Angehrn P. Nature of the bactericidal action of sulfonamides and trimethoprim, alone and in combination. *J Infect Dis* 1973; 128:498-501.
 24. Garrod L.P., Waterworth P.M. The effect of medium composition on the apparent sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to gentamicin. *J Clin Pathol* 1969; 22:534.
 25. Technical recommendations for *in vitro* susceptibility testing. Report of the Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2:S11-S25.
 26. Atlas R.M., Parks L.C. *Handbook of microbiological media*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1997.
 27. Blaser J., Dudley M.N., Gilbert D., Inner S.H. Influence of medium and method on the *in vitro* susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and other bacteria to ciprofloxacin and enoxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:927-29.
 28. Blaser J., Luthy R. Comparative study of antagonistic effects of low pH and cation supplementation on *in vitro* activity of quinolones and aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:15-22.
 29. Sabath L.D. Antagonism of antimicrobial agents by products of inflammation. In: Sabath L.D., editor. *Action of antibiotics in patients*. Bern: Hans Huber Publishers; 1982. p. 74-82.
 30. Smith J.T., Ratcliffe N.T. Activity of 4-fluoroquinolone antibacterials at physiological pH values. In: *Recent advances in chemotherapy, Antimicrobial section 2: Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy, 1985*. Kyoto, Japan. 1985. p. 1861-2.
 31. Birkenhead D., Hawkey P.M., Taylor M.J. The effect of ionic Zn (Zn^{++}) and Nickel (Ni^{++}) on susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems. *Proceedings of the 35th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995*. San Francisco, USA, 1995. Abstract D 21.
 32. Konig C., Simmen H.P., Blaser J. Effect of pathological changes of pH, pO_2 and pCO_2 on the activity of antimicrobial agents *in vitro*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 7:519-26.
 33. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series 610. Annex 5. Geneva: World Health Organization; 1977. p. 144-78.

УДК 615.282.03-085

Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA

По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (P.G. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel, S.G. Filler, W.E. Dismukes, T.J. Walsh, J.E. Edwards. *Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89*)

А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные кандидозы остаются наиболее часто встречающейся формой инвазивной грибковой инфекции, а также составляют значительную часть поверхностных микозов. Важным фактором, обуславливающим необходимость в создании четких рекомендаций, является возрастающая частота кандидозов, что связано в первую очередь с увеличением числа иммунокомпрометированной популяции населения, пандемией ВИЧ-инфекции, широким использованием инвазивных устройств и т.п. Настоящие рекомендации разработаны специалистами Американского общества инфекционных болезней и являются обновленным вариантом рекомендаций 2000 года. Приводятся данные, касающиеся

новых антимикотиков (вориконазол, каспофунгин, липосомальный амфотерицин В), а также подходы к лечению в целом и в отношении отдельных нозологических форм кандидозной инфекции.

Рассмотрены вопросы лечения пациентов с поверхностными и системными кандидозами, подходы к эмпирической и профилактической противогрибковой терапии, а также диагностические и клинические аспекты ведения пациентов с данными формами грибковой инфекции.

Предназначены для широкого круга клиницистов.

Ключевые слова: кандидоз, кандидемия, антимикотики, противогрибковая терапия

Management of Patients with Candidiasis: Overview of New IDSA Guidelines

According to the guidelines of Infectious Diseases Society of America (P.G. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel, S.G. Filler, W.E. Dismukes, T.J. Walsh, J.E. Edwards. *Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89*)

A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Candidiasis remains the most frequently occurred form of invasive fungal infections and represents the major part of superficial mycoses. Important factor that contribute to create an accurate guidelines is the increasing number of candidiasis because of the growing

immunocompromised population, HIV pandemic, wide application of invasive devices etc. The current guidelines were made by a panel of specialists of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and represent the modified version of 2000 guidelines. Some novel antimycotics (voriconazole, caspofungin, liposomal amphotericin B) and recent general approaches to the treatment of different clinical forms of candidiasis are described.

Treatment of patients with systemic and superficial candidiasis, approaches to empiric antifungal therapy,

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

prophylaxis, as well as diagnostic and clinical issues are discussed. For wide range of medical specialists.

Key words: candidiasis, candidemia, antimycotics, antifungal therapy

I. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы кандидоза не вызывает сомнения. Отмечающееся изменение спектра возбудителей с преобладанием не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* нередко приводит к трудностям в достижении терапевтической эффективности. Расширяющийся спектр противогрибковых препаратов требует более четких подходов при выборе показаний и противопоказаний для их применения. В данной статье рассмотрены вопросы, связанные с диагностикой и особенностями клинической интерпретации симптомов кандидозной инфекции различной локализации, а также подходы к лечению и профилактическому использованию противогрибковых препаратов у различных групп пациентов. Рекомендации носят общий характер и должны быть модифицированы в каждом конкретном случае с учетом характера инфекционного процесса, вероятного спектра возбудителей, локальных данных по чувствительности к *антимикотикам* (АМ), предполагаемой продолжительности заболевания, особенностей клинического статуса пациента и профиля лечебного учреждения.

Следует принять во внимание, что некоторые антимикотики или их отдельные лекарственные формы, в частности раствор итраконазола для перорального применения, таблетки с нистатином, не зарегистрированы в России.

II. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Эпидемиология и общие вопросы терапии. Несмотря на то что *Candida albicans* остается наиболее частым возбудителем как системных, так и поверхностных кандидозов, не-*albicans* штаммы рода

Candida становятся все более частой причиной инвазивного кандидоза [1–5]. Это является серьезной проблемой, особенно у пациентов с острыми жизнеугрожающими состояниями. Следует отметить, что чувствительность грибов *Candida* spp. к имеющимся в арсенале АМ хорошо предсказуема на основе видовой идентификации возбудителя (табл. 1) [6, 11, 12–24]. Тем не менее, некоторые штаммы не всегда соответствуют данным правилам. Например, *C. albicans* в большинстве случаев чувствительна ко всем основным АМ, однако резистентность данного вида *Candida* к азолам описана у штаммов, выделенных от большого числа пациентов с ВИЧ-инфекцией, страдающих рецидивирующим орофарингеальным кандидозом, и от пациентов с тяжелой формой инвазивного кандидоза [25], а также от здоровых лиц [26]. В связи с этим определение чувствительности грибов рода *Candida* к азолам все чаще используется для выбора тактики лечения пациентов с кандидозом, особенно в тех случаях, когда эмпирическая *противогрибковая терапия* (ПГТ) оказалась неэффективной. С другой стороны, большинство штаммов грибов рода *Candida* остаются чувствительными к *амфотерицину В* (АмВ), хотя последние данные показывают, что для подавления роста штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* могут потребоваться его максимальные дозы.

Чувствительность к АМ и особенности дозирования АМ. Множество попыток создания стандартизированных, воспроизводимых и клинически значимых методов определения чувствительности привели к появлению рекомендаций Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) M27-A (в обновленном ва-

Таблица 1. Общие данные по чувствительности штаммов *Candida* spp.

Вид	ФЛУ	ИТР	ВОР	5-ФЦ	АмВ	КАС
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч (УР)
<i>C. glabrata</i>	ЧДЗ/Р	ЧДЗ/Р	Ч/УР	Ч	Ч/УР	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	ЧДЗ/Р	Ч/УР	УР/Р	Ч/УР	Ч
<i>C. lusitanae</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч/Р	Ч

Примечание. ФЛУ – флуконазол, ИТР – итраконазол, ВОР – вориконазол, 5-ФЦ – флуцитозин (5-фторцитозин), АмВ – амфотерицин В, КАС – каспофунгин. Здесь и в табл. 2: Ч – чувствительный, ЧДЗ – чувствительный дозозависимый, Р – резистентный, УР – умеренно резистентный. За исключением амфотерицина В, интерпретация проводилась согласно рекомендациям NCCLS M-27A; данные получены из различных источников [1, 6–10].

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *Candida* spp. [28]

Препарат	Чувствительные	Умеренно резистентные		Резистентные
		МПК, мг/л		
Флуконазол	≤8	16–32 (ЧДЗ)		>32
Итраконазол	≤0,125	0,25–0,5 (ЧДЗ)		>0,5
Флуцитозин	≤4	8–16		>16

рианте – M27-A2), которые используются для определения чувствительности дрожжеподобных грибов [27, 28]. На сегодняшний день интерпретационные критерии существуют для флуконазола, итраконазола и флуцитозина (табл. 2) [28–31]. Следует помнить, что данные показатели не могут быть применены к другим методикам тестирования. Кроме того, интерпретационные критерии напрямую связаны с необходимой дозой АМ, в первую очередь азолов. Новая категория «чувствительный – дозозависимый» указывает на то, что клинический эффект может быть достигнут при использовании более высоких дозировок препарата (для флуконазола около 12 мг/кг в сутки) [30, 32]. Несмотря на то что в *клинических исследованиях* (КИ) никогда не применялся данный подход, использование нагрузочной дозы в виде двукратного введения суточной дозировки позволяет быстро достичь высокой концентрации в крови. У итраконазола достижение сывороточной концентрации 2,5 мг/мл является важным этапом для успешного лечения, но его абсорбция при приеме внутрь часто непредсказуема. Интерпретационные критерии построены на основе результатов КИ у пациентов с орофарингеальным кандидозом и кандидозом пищевода (для флуконазола и итраконазола), а также пациентов с инвазивным кандидозом (только для флуконазола) [30] и были подтверждены последующими исследованиями [27, 31, 33, 34]. При выборе терапии следует учитывать фармакологические свойства препарата, его переносимость, лекарственные взаимодействия и данные по чувствительности [27]. Например, большинство штаммов грибов рода *Candida* чувствительны к итраконазолу, но данный препарат долгое время был доступен только в форме для приема внутрь и поэтому активно не использовался в КИ при инвазивном кандидозе.

Надежные интерпретационные критерии для АМВ до сих пор отсутствуют. При использовании методологии NCCLS M27-A2 недостаточно четко идентифицируются штаммы, резистентные к АМВ [6]. Не исключено, что разные варианты данной методики с использованием других сред [6], использование метода разведений в агаре [12, 35, 36] и изме-

рение минимальной фунгицидной концентрации [11] повысят возможность определения резистентности штаммов. Данные методы еще не до конца стандартизованы для использования в рутинной практике, но несколько выводов являются очевидными. Во-первых, резистентность к АМВ является редким явлением среди *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. Во-вторых, штаммы *C. lusitaniae* наиболее часто демонстрируют клинически значимую, но легко идентифицируемую устойчивость. Не все штаммы [11, 23, 37] резистентны, но терапевтическая неэффективность регистрируется часто [38]. В-третьих, увеличивающееся количество данных позволяет предположить, что большое число штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* могут быть резистентны к АМВ [4, 11, 20–22]. Возможно, частично преодолеть данную резистентность поможет использование высоких доз липидных форм АМВ [22]. Однако при определении чувствительности должна всегда использоваться субстанция обычного АМВ, а не липидные формы, которые могут повлиять на показатели чувствительности *in vitro* [39]. Исходя из вышесказанного, большинство подходов к терапии инфекций, вызванных *C. lusitaniae*, *C. glabrata* и *C. krusei*, обязательно должны учитывать возможность резистентности среди штаммов этих видов *Candida*. При использовании АМВ для лечения инфекций, вызванных *C. krusei* и *C. glabrata*, должны применяться дозировки не менее 1 мг/кг в сутки, особенно у пациентов с выраженной нейтропенией.

Для других АМ, в частности новых азолов (вориконозол, равуконазол, позаконазол) и эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), известны показатели *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) в отношении большинства видов кандид, но интерпретация этих показателей и их связь с сывороточными концентрациями до конца не определены [29].

Практическое использование результатов определения чувствительности. Определение чувствительности к антимикотикам не достигло статуса рутинной процедуры и широко не используется. Наиболее реальными и подтвержденными являются данные, касающиеся флуконазола – пре-

парата, проблема резистентности для которого наиболее актуальна. Наибольшее беспокойство вызывают данные о резистентности штаммов *C. glabrata*, уровень устойчивости среди которых превышает 15% [40]. Данные о чувствительности являются полезными при оценке возможных причин неэффективности терапии и могут быть использованы в качестве основы для смены режима парентерального введения препарата любой группы на пероральный прием флуконазола. Это наиболее важно при планировании лечения в амбулаторных условиях и при длительных курсах терапии больных менингитом, остеомиелитом, эндокардитом.

III. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Быстрые темпы создания новых АМ привели к недавнему появлению двух новых зарегистрированных препаратов – вориконазолу и каспофунгину) и к активной разработке четырех других (равуконазол, позаконазол, микафунгин, анидулафунгин). Продолжают накапливаться данные по итраконазолу и липосомальной форме АмВ. У этих АМ имеется высокая активность в отношении грибов рода *Candida*, но количество работ и опыт КИ достаточно ограничены.

Итраконазол. Недавно в США и странах Западной Европы была зарегистрирована новая форма итраконазола на основе гидрокси-пропил- β -циклодекстрина для внутривенного применения. Она назначается в дозе 200 мг каждые 12 ч в течение 2 дней (4 дозы) с последующим переходом на прием препарата внутрь по 200 мг в сутки и позволяет достигнуть адекватных сывороточных концентраций быстрее, чем при использовании только пероральной формы препарата, имеющей переменную фармакокинетику [41–44]. Итраконазол эффективен при лечении кандидоза слизистых оболочек, а наличие парентеральной формы позволяет использовать данный препарат и для лечения инвазивных форм. Итраконазол имеет несколько более широкий спектр активности по сравнению с флуконазолом [45]. К сожалению, КИ парентеральной формы итраконазола при инвазивном кандидозе не проводились, в связи с чем рекомендовать его для лечения инвазивного кандидоза на основании доказательных данных пока не представляется возможным.

Новые азолы. Вориконазол выпускается как в форме для парентерального применения, так и для приема внутрь. Как и флуконазол, он эффективен при кандидозе пищевода, но его применение сопровождается несколько большим числом нежелательных явлений [46]. Среди 4 детей, которые получали

вориконазол, кандидемия была ликвидирована у 2 из 2 пациентов, а диссеминированный кандидоз у 1 из 2 пациентов [47]. Следует отметить, что вориконазол активен в отношении штаммов, резистентных к флуконазолу. Из 12 ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозом пищевода, рефрактерным к терапии флуконазолом, вызванным *C. albicans*, 7 пациентов были вылечены, а у 3 пациентов улучшилось общее состояние после назначения вориконазола [48]. Вориконазол продемонстрировал хорошую эффективность при терапии инвазивного кандидоза, вызванного *C. krusei*, как в эксперименте на животных моделях, так и у пациентов [49, 19].

В апреле 2004 г. вориконазол был зарегистрирован в России по следующим показаниям: 1) инвазивный аспергиллез; 2) тяжелые инвазивные формы кандидозных инфекций, резистентных к флуконазолу (включая *C. krusei*); 3) кандидоз пищевода, вызванный *C. albicans*, у пациентов с иммунодефицитом; 4) грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.; 5) тяжелые микозы при непереносимости или рефрактерности к другим АМ; 6) профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого риска.

In vitro активность других новых азолов – позаконазола и равуконазола достаточно высока [50]. Имеющиеся клинические данные по позаконазолу свидетельствуют о его высокой клинической эффективности при инвазивном кандидозе [51], рефрактерном к терапии флуконазолом, при орофарингеальном кандидозе у пациентов с ВИЧ-инфекцией [52], а также в двух рандомизированных КИ, в которых сравнивалась эффективность позаконазола и флуконазола при кандидозе пищевода [53, 54]. Данные относительно равуконазола включают II фазу рандомизированного КИ, показавшего сопоставимую эффективность флуконазола и равуконазола при кандидозе пищевода [55].

Эхинокандины. Каспофунгин является первым зарегистрированным препаратом из класса эхинокандинов. Как и другие представители этой группы, каспофунгин выпускается только в форме для парентерального применения. Его спектр действия ограничен *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Препараты данного класса не активны в отношении криптококков и большинства мицелиальных грибов [56].

Каспофунгин, как и АмВ и флуконазол, эффективен при лечении орофарингеального и эзофагального кандидоза [57–60]. В одном из КИ была продемонстрирована лучшая переносимость каспофунгина (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) в сравнении с АмВ (0,6–1,0 мг/кг в сутки) при лечении пациентов с инвазивным кан-

дидозом при их сопоставимой клинической эффективности [17]. Каспофунгин оказался эффективен у 72% пациентов с кандидозом пищевода, рефрактерным к лечению флуконазолом [61].

Он активен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, однако МПК его для некоторых штаммов *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* достаточно высока, что имеет определенное клиническое значение [62]. При лечении фунгемии, вызванной *C. parapsilosis*, следует помнить о возможности более отсроченного ответа при использовании данной группы препаратов.

Данные по двум другим препаратам из этой группы – микафунгину и анидулафунсину относительно штаммов *Candida* говорят о схожей с каспофунгином активности, а результаты КИ позволяют предположить такой же спектр показаний для их применения. Имеющиеся клинические данные ограничены открытыми исследованиями по применению микафунгина для лечения кандидоза пищевода [63–65], анидулафунгина – при кандидозе пищевода [66], назначения микафунгина пациентам с кандидемией [67, 68] и рандомизированным, двойным слепым сравнительным исследованием флуконазола и микафунгина, примененных с целью профилактики у пациентов после трансплантации костного мозга в период нейтропении [69].

АМВ и его липидные формы. Наибольшее число КИ проведено с нелипидными формами АМВ. В настоящее время зарегистрировано 3 липидных формы АМВ: липидный комплекс АМВ (Abelcet®), коллоидная дисперсия АМВ (Amphocil®, Amphotec®) и липосомальный АМВ (Ambisome®). В России зарегистрирован только последний из них. Следует помнить, что: 1) общим термином для всех этих препаратов может быть «липосомальные формы АМВ»; 2) указанные формы препаратов имеют различные фармакологические свойства и уровень переносимости и не должны быть взаимозаменяемыми без соблюдения определенных условий; 3) при лечении кандидоза стандартная суточная доза обычного АМВ составляет 0,6–1,0 мг/кг, липосомальных форм – 3–5 мг/кг.

Не исключено, что при некоторых формах кандидоза липосомальные формы будут более эффективны, нежели обычный АМВ [70], но в то же время в определенных ситуациях их применение будет нежелательно. В частности, при кандидозе мочевыводящих путей липосомальные формы за счет их фармакологических свойств создают меньшие концентрации в моче, что приводит к более медленному ответу [71, 72]. Относительный недостаток данных КИ обуславливает противоречия, касающиеся оптимальных дозировок и продолжительности терапии данными препаратами.

При кандидозе в качестве препаратов второй линии у пациентов с непереносимостью АМВ или при неэффективности лечения обычным АМВ одобрены только липосомальный АМВ и липидный комплекс АМВ. Это основано на результатах одного КИ, в котором липидный комплекс АМВ назначался при неэффективности терапии обычным АМВ (500 мг), начальной стадии почечной недостаточности (креатинин ≥ 5 мг/дл или клиренс креатинина < 25 мл/мин), значительном повышении уровня креатинина (до 2,5 мг/дл у взрослых или 1,5 мг/дл у детей [73]) или при тяжелых нежелательных реакциях на обычный АМВ. У пациентов с инвазивным кандидозом также с успехом применялась коллоидная дисперсия АМВ [74, 75]. Исследования *in vivo* и КИ доказали сравнимую с обычным АМВ эффективность, но лучшую переносимость липосомальных форм [76, 77]. Тем не менее, высокая стоимость и недостаточное число рандомизированных КИ при подтвержденном кандидозе ограничивают их применение в качестве препаратов первой линии у данной категории пациентов [78, 79].

Несмотря на то что АМВ долгое время был стандартом лечения инвазивного кандидоза, его токсичность все больше становится значительным лимитирующим фактором. Изначально липидные формы использовались только у пациентов, которые не переносили обычную форму АМВ или у которых имела место рефрактерная к назначению обычного АМВ форма инфекции. Есть данные, свидетельствующие о том, что нефротоксичность, связанная с АМВ, может приводить к увеличению летальности в 6,6 раза [80]. В связи с этим использование липосомальных форм АМВ рекомендуется у пациентов с высоким риском плохой переносимости обычной формы препарата (например, требуется длительная терапия, есть фоновое нарушение функции почек, требуется сопутствующее лечение другим нефротоксичным препаратом) [81, 82]. Нахождение пациента в ОРИТ в момент начала терапии АМВ является дополнительным фактором риска развития почечной недостаточности [82].

Липидные формы зарегистрированы для использования в следующих дозировках: липидный комплекс АМВ – 5 мг/кг в сутки, коллоидная дисперсия – 3–6 мг/кг в сутки, липосомальный АМВ – 3–5 мг/кг в сутки. Оптимальные дозировки при тяжелых кандидозах остаются неясными. Дозы 3–5 мг/кг в сутки рассматриваются как наиболее подходящие для лечения большинства тяжелых кандидозов [83, 84].

Дозировки в педиатрии. Данные о дозировании АМ у детей ограничены. Обычный АМВ по всей видимости обладает одинаковыми фармакокинетиче-

скими свойствами как у новорожденных, так и у взрослых пациентов [85, 86]. В I и II фазах КИ липидного комплекса АмВ (2–5 мг/кг в сутки) при лечении гепатолиенального кандидоза у детей было обнаружено, что площадь под фармакокинетической кривой и максимальные концентрации препарата были одинаковыми с аналогичными показателями у взрослых пациентов с достижением равновесной концентрации через ~7 дней терапии [83]. Незначительное количество данных говорит о возможности использования липосомального АмВ у новорожденных [87]. При использовании флуцитозина следует учитывать, что его клиренс прямо пропорционален уровню клубочковой фильтрации, и у новорожденных с низкой массой тела может иметь место накопление препарата в плазме из-за несовершенной функции почек [88].

Фармакокинетика флуконазола варьирует в зависимости от возраста [89, 90–92]. В связи с более высоким клиренсом у детей (период полувыведения ~14 ч) [89] флуконазол должен назначаться в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч при лечении тяжелых жизнеугрожающих инфекций. При сравнении объема распределения у взрослых (0,7 л/кг) и у новорожденных данный показатель у последних может быть в 2–3 раза выше, затем он снижается до <1 л/кг к 3 месяцу жизни. В сравнении с периодом полувыведения у взрослых (30 ч) данный показатель у новорожденных составляет 55–90 ч [93]. Несмотря на удлиненный период полувыведения, назначение препарата один раз в сутки является обоснованным

у новорожденных с низкой или очень низкой массой тела при рождении при лечении диссеминированных форм кандидоза. Дозировки в размере 5 мг/кг в сутки с успехом применялись у данной категории пациентов при хорошем уровне переносимости [94].

Раствор итраконазола для приема внутрь (5 мг/кг в сутки) при использовании у новорожденных и детей более позднего возраста создает адекватные терапевтические концентрации в плазме [95]. Однако, особенно у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет, этот уровень ниже показателей у взрослых. Применение раствора итраконазола для приема внутрь (2,5 и 5 мг/кг в сутки) у детей с ВИЧ-инфекцией показало его эффективность при лечении орофарингеального кандидоза [96]. Новая форма итраконазола для внутривенного использования не проходила КИ у детей.

Полученные результаты использования эхинокандинов у детей и новорожденных включают небольшое количество пациентов, но свидетельствуют об эффективности и безопасности каспофунгина и микафунгина у детей [97–99].

IV. ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Рекомендуемое лечение по отдельным нозологическим формам приводится в разделе «Основные рекомендации», составленном в соответствии с категориями доказательности рекомендаций, которые приведены в табл. 3.

Таблица 3. Категории доказательности рекомендаций по лечению кандидоза

Категория	Определение
Степень доказательности	
A	Убедительные доказательства «за» использование рекомендации
B	Относительно убедительные доказательства «за» использование рекомендации
C	Слабые доказательства «за» или «против» использования рекомендации
D	Относительно убедительные доказательства «против» использования рекомендации
E	Убедительные доказательства «против» использования рекомендации
Качество доказательств	
I	Данные получены как минимум в одном рандомизированном контролируемом исследовании
II	Доказательства получены как минимум в одном хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации; из когортных исследований или исследований типа «случай–контроль» (предпочтительно многоцентровых); из многоэтапных серийных исследований; или на основании значимых результатов неконтролируемых исследований и экспериментов
III	Доказательства получены из основанных на клиническом опыте мнений авторитетных специалистов, описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов

Кандидемия и острый гематогенный диссеминированный кандидоз

Целью лечения является разрешение симптомов и признаков сепсиса, стерилизация крови и очага(ов) гематогенной диссеминации.

Препаратами выбора являются: АмВ (внутривенно), флуконазол (внутривенно или внутрь), каспофунгин (внутривенно), комбинация АмВ и флуконазола (АмВ только в первые 5–6 дней). Возможно применение флуцитозина в сочетании с АмВ при наиболее тяжелых инфекциях (С-III) [100]. Необходимо удаление сосудистых катетеров, особенно у пациентов без нейтропении (В-II).

Частота встречаемости кандидемий достаточно высока [101, 102] и нередко ассоциирована с клиническими признаками септического синдрома и высокой атрибутивной летальностью [103, 104]. Два больших рандомизированных [105, 106] и два крупных обзорных [107, 108] КИ продемонстрировали сопоставимую эффективность обычного АмВ (0,5–0,6 мг/кг в сутки) и флуконазола (400 мг в сутки). В большом рандомизированном КИ при инвазивном кандидозе каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) продемонстрировал сходную с обычным АмВ (0,6–1,0 мг/кг в сутки) эффективность [17]. При этом каспофунгин лучше переносился и сопровождался более быстрым ответом при предварительном анализе. Флуконазол (800 мг в сутки) и комбинация флуконазола (800 мг в сутки) и обычного АмВ (0,7 мг/кг в первые 5–6 дней) при лечении кандидемии были сравнимы между собой с тенденцией к лучшему ответу (более быстрая стерилизация крови) в группе комбинированной терапии. В другом рандомизированном КИ было обнаружено, что коллоидная дисперсия АмВ (2–6 мг/кг в сутки) эквивалентна по эффективности его обычной форме (0,6–1,0 мг/кг в сутки) при лечении нозокомиального кандидоза [109].

Без адекватной терапии эндофтальмит, эндокардит и другие тяжелые формы диссеминированного кандидоза могут осложнить течение кандидемии и, если состояние расценивается как клинически тяжелое, очень важно, чтобы эмпирическая ППТ была адекватной в отношении наиболее вероятного спектра возбудителей. Следует отметить, что частота кандидемий, вызванных *C. parapsilosis*, значительно возросла среди пациентов педиатрических отделений, но ассоциирована с достаточно низкими показателями летальности [110–113], в то время как кандидемия, обусловленная *C. glabrata*, характеризуется более высокими показателями летальности, особенно среди пациентов с онкологическими забо-

леваниями [113]. У новорожденных риск развития осложнений (офтальмологических, почечных и сердечных) возрастает при продолжительности кандидемии \geq суток [114].

Основные рекомендации. Лечение должно быть начато с удаления всех центральных венозных катетеров, если таковые имеются (В-II). Это обязательная рекомендация для пациентов без нейтропении, включая новорожденных [108, 115–119]. При нейтропении роль кишечника как возможного источника диссеминированного кандидоза может быть подтверждена данными аутопсии, однако у конкретного пациента клинически трудно установить первичный источник фунгемии (кишечник, установленный катетер и т.п.) [107, 108, 120]. Исключение может быть только в отношении фунгемии, обусловленной *C. parapsilosis*, которая в подавляющем большинстве случаев ассоциирована с катетерами (А-II) [107]. Отдельные результаты успешной обработки инфицированных катетеров растворами АМ, содержащими 2,5 мг/мл АмВ [121–125], позволили предложить данную методику при некоторых ситуациях, но продолжительность терапии и возможная частота рецидивов неизвестны.

В качестве начальной терапии могут быть использованы каспофунгин, флуконазол, АмВ или комбинированная терапия флуконазолом и АмВ. У клинически стабильных пациентов, которые не получали до этого препараты азолового ряда, возможной альтернативой может быть использование флуконазола (\approx мг/кг в сутки, т.е. \approx 400 мг в сутки для пациента с массой тела 70 кг) (А-I) [126, 127]. При нестабильном состоянии и отсутствии идентификации возбудителя возможно успешное применение флуконазола, однако предпочтительно использование обычного АмВ (\approx 7 мг/кг в сутки) [126, 127] в связи с его более широким спектром активности. Если выбраны липосомальные формы АмВ, дозировка должна составлять по крайней мере 3 мг/кг в сутки (С-III). Комбинация флуконазола (800 мг в сутки) и обычного АмВ (0,7 мг/кг в сутки первые 5–6 дней) является возможной альтернативой (А-I).

У новорожденных с диссеминированным кандидозом обычно используется АмВ в связи с недостатком опыта применения других АМ у данной категории пациентов. Флуконазол (6–12 мг/кг в сутки) с успехом использовался у небольшого числа новорожденных [128–131]. Данных о фармакокинетике каспофунгина у новорожденных нет.

О степени чувствительности можно предположить после видовой идентификации. При инфекциях, вызванных *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*, может быть использован обычный АмВ

(0,6 мг/кг в сутки), флуконазол (6 мг/кг в сутки) или каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) (А-I). Так как штаммы *C. glabrata* в большинстве случаев имеют сниженную чувствительность к азолам и АмВ, мнения в отношении оптимальной терапии разнятся [127]. *C. krusei* и *C. glabrata* чувствительны к каспофунгину, который может быть хорошей альтернативой в данной ситуации (А-I). Несмотря на то что кандидемия, вызванная *C. glabrata*, в большом числе случаев с успехом отвечает на применение флуконазола (6 мг/кг в сутки) [105, 132], большинство специалистов предпочитают использовать АмВ (2,7 мг/кг в сутки) (В-III) [127]. Основываясь на параметрах фармакокинетики [133], флуконазол (12 мг/кг в сутки; 800 мг в сутки для пациентов с массой тела 70 кг) может быть возможной альтернативой (С-III). Если возбудитель известен или высока вероятность выделения *C. krusei*, следует отдать предпочтение обычному АмВ (1,0 мг/кг в сутки) [С-III]. На основании данных открытых КИ вориконазол был зарегистрирован в Европе и в России для лечения тяжелых инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, резистентными к флуконазолу, включая *C. krusei* [19], и может быть использован как альтернативный препарат (В-III). Многие штаммы *C. lusitaniae* резистентны к АмВ, и для лечения вызванных ими инфекций флуконазол (6 мг/кг в сутки) является препаратом выбора (В-III). Вориконазол и каспофунгин высокоактивны в отношении этого вида кандид. Определение чувствительности может быть проведено при отсутствии ответа на терапию флуконазолом (А-II) или АмВ (В-II) [27, 30].

При кандидемии продолжительность терапии должна составлять 2 недели после последней положительной культуры крови и ликвидации клинических проявлений (А-III). Флуконазол может быть использован для завершения терапии после назначения АмВ или каспофунгина (В-III). Пациенты, у которых во время развития кандидемии отмечается нейтропения, должны получать рекомбинантные цитокины, снижающие продолжительность нейтропении (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) [134]. По мере возможности должно быть снижено действие других факторов иммуносупрессии (например, снижение дозы глюкокортикоидов).

Рецидивирование или персистенция кандидемии во время проводимой противогрибковой терапии могут свидетельствовать о возможном инфицировании катетера [135], выраженной иммуносупрессии [136] или микробиологической резистент-

ности. Необходимо начать терапию с использования препарата другой группы/класса и идентифицировать возбудитель с последующим определением его чувствительности к основным АМ. Инфицированные сосудистые катетеры должны быть по возможности удалены, а иммуносупрессия должна быть скорректирована.

Пациенты с кандидемией должны пройти, по крайней мере, одно офтальмологическое обследование для исключения эндофтальмита (А-II). Некоторые авторы предлагают проводить повторное обследование через 2 недели после первого [137]. У пациентов с нейтропенией офтальмологическое обследование должно проводиться после восстановления нормальных показателей содержания нейтрофилов в крови.

Эмпирическая противогрибковая терапия у лихорадящих пациентов без нейтропении при подозрении на диссеминированный кандидоз

Несмотря на то, что грибы рода *Candida* являются четвертым по частоте возбудителем сепсиса и наиболее частой причиной инвазивной грибковой инфекции у тяжелых пациентов без нейтропении, четких критериев для ранней диагностики инвазивного кандидоза пока не существует. В одном исследовании было выявлено, что кандидемия увеличивает продолжительность госпитализации на 22 дня и стоимость лечения до 34–44 тыс. долларов США [138]. Колонизация грибами рода *Candida*, длительное использование антибиотиков, наличие центральных венозных катетеров, гипералиментация, хирургическое вмешательство (особенно с нарушением целостности слизистой кишечника), длительное нахождение в ОРИТ являются независимыми факторами риска развития инвазивного кандидоза [139–141]. Несмотря на кажущуюся необходимость эмпирической ПГТ, колонизация не всегда свидетельствует об инфекционном процессе [142], и однозначных данных, которые бы определяли контингент пациентов для такой терапии, недостаточно.

Целью лечения является ликвидация ранних скрытых очагов инфекции, вызванной *Candida* spp. Препаратами выбора являются АмВ и флуконазол. Следует помнить, что широкое использование нереконмендованных препаратов или режимов терапии может иметь опасные эпидемиологические последствия, включая селекцию резистентных штаммов.

Основные рекомендации. Роль противогрибковой терапии в данной ситуации до конца не определена. Использование АМ должно быть ограничено группами пациентов, у которых имеется: 1) колонизация грибами рода *Candida* нескольких локусов

[139, 143]; 2) несколько других факторов риска и 3) нет других возможных причин лихорадки (С-III) [127]. Отсутствие колонизации грибами рода *Candida* указывает на низкий риск развития инвазивного кандидоза.

Эмпирическая противогрибковая терапия у длительно лихорадящих пациентов с нейтропенией

Целью лечения является ликвидация скрытой грибковой инфекции и предотвращение развития микозов у пациентов группы высокого риска.

Эмпирическая ПГТ должна быть направлена на дрожжевые и мицелиальные грибы. До недавнего времени АмВ был единственным препаратом широкого спектра действия в парентеральной форме. Итраконазол обладает приемлемым спектром активности и эквивалентен по своей эффективности АмВ [144]. При использовании итраконазола рекомендуется начальная терапия с парентеральным введением, так как биодоступность существующей формы для приема внутрь часто непредсказуема [145, 146]. Использование флуконазола нежелательно, если пациент принимал ранее этот препарат, а также в связи с его относительно узким спектром активности. Вориконазол эффективен у пациентов группы высокого риска (например, после трансплантации костного мозга, при рецидиве острого лейкоза) для предотвращения развития грибковых инфекций [147]. Роль эхинокандинов в лечении таких пациентов до конца не определена.

Нейтропенической лихорадке посвящены недавно опубликованные рекомендации Американского общества инфекционных болезней [134]. Рандомизированные проспективные КИ продемонстрировали, что пациенты с персистирующей нейтропенической лихорадкой на фоне использования антибиотиков широкого спектра имеют риск развития инвазивной грибковой инфекции ~ в 20% случаев [148, 149]. Эмпирическая ПГТ снижает частоту развития клинически явной инвазивной грибковой инфекции в группе пациентов с очень высоким риском ее развития [148–150].

Обычный АмВ (0,5–0,7 мг/кг в сутки) традиционно является препаратом выбора (А-II). Липосомальный АмВ (средняя доза 3 мг/кг в сутки) и обычный АмВ (средняя доза 0,6 мг/кг в сутки) имеют одинаковую эффективность, но лучшую переносимость и меньшее число рецидивов грибковых инфекций отмечается при применении липосомального АмВ, в частности у пациентов после трансплантации костного мозга (А-I) [151]. При сравнении обычного АмВ (средняя доза 0,7 мг/кг в сутки) и итраконазола (200 мг внутривенно каждые 12 ч в

течение 2 дней, затем 200 мг 1 раз в сутки внутривенно, далее 400 мг внутрь 1 раз в сутки) было зарегистрировано одинаковое число рецидивов грибковых инфекций и летальности при лучшей переносимости итраконазола (А-I) [144]. По данным некоторых авторов, вориконазол в целом незначительно уступает липосомальному АмВ [147, 152–155], а в одном из исследований превзошел его по предотвращению развития грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска (А-I). Таким образом, использование вориконазола должно быть ограничено пациентами после аллогенной трансплантации костного мозга и с рецидивами лейкозов. Флуконазол (400 мг в сутки) с успехом применялся у определенных категорий пациентов (А-I) [156–158] и может рассматриваться в качестве альтернативной терапии [127], если: 1) пациент относится к группе низкого риска по развитию инвазивного аспергиллеза; 2) отсутствуют симптомы/признаки, позволяющие заподозрить аспергиллез; 3) имеются локальные эпидемиологические данные, свидетельствующие о низком риске выделения штаммов *Candida*, резистентных к азолам; 4) пациент ранее не получал азоловые препараты с профилактической целью.

Основные рекомендации. ПГТ необходима пациентам с нейтропенией, которые продолжают лихорадить несмотря на адекватную антибактериальную терапию в течение 4–7 дней. Если терапия начата, она должна продолжаться до исчезновения нейтропении. Препаратами выбора могут быть обычный АмВ, его липосомальные формы и итраконазол. Флуконазол может быть использован только у вышеперечисленных категорий пациентов. Вориконазол к настоящему времени продемонстрировал эффективность только у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга и с рецидивами лейкозов.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Данное состояние в большинстве случаев не относится к числу острых и жизнеугрожающих, но для достижения клинического и микробиологического эффекта требует длительной терапии. Целью лечения является эрадикация очагов хронического диссеминированного кандидоза. Важным является подбор наименее токсичных и удобных в применении АМ.

Препаратами выбора являются АмВ и флуконазол. Флуцитозин в комбинации с одним из этих препаратов применяют при рефрактерных случаях.

Открытые и обзорные исследования свидетельствуют об эффективности обычного АмВ [159, 160],

его липидных форм [83] и флуконазола [161, 162]. Последние данные говорят о том, что каспофунгин может быть эффективен при лечении данной формы кандидоза [163].

Основные рекомендации. Флуконазол (6 мг/кг в сутки) является препаратом выбора для клинически стабильных пациентов (В-III). Обычный АмВ (0,6–0,7 мг/кг в сутки) или его липидные формы (3–5 мг/кг в сутки) могут применяться у более тяжелых пациентов или при рефрактерных случаях заболевания. Некоторые эксперты рекомендуют начальный курс АмВ в течение 1–2 нед для всех пациентов с последующим переходом на длительный прием флуконазола внутрь [126]. Терапия должна продолжаться до кальцификации или полной ликвидации органных повреждений, особенно у пациентов, продолжающих получать химиотерапию или иммуносупрессивные препараты. Раннее окончание ПГТ может привести к рецидиву инфекции. Пациенты с хроническим диссеминированным кандидозом могут продолжать курс химиотерапии, включая аблационную терапию у реципиентов костного мозга [160].

Диссеминированный кандидоз кожи у новорожденных

Кандидоз новорожденных – это синдром, при котором имеет место распространенное поражение кожного покрова, обусловленное действием грибов рода *Candida*. Это заболевание считается результатом контаминации амниотической жидкости, у здоровых детей оно обычно ограничено кожей и отвечает на местную терапию Ам [164]. У недоношенных новорожденных, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении и длительным нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек процесс может перейти в инвазивный, приводя к гематогенной диссеминации [165].

У здоровых детей с нормальной массой тела при рождении возможна местная терапия. У пациентов с риском развития острой гематогенной или висцеральной диссеминации рекомендуется использовать те же препараты, что и при лечении острого гематогенного диссеминированного кандидоза. При отсутствии лечения возможно развитие острого диссеминированного кандидоза, который может закончиться летальным исходом.

Обычный АмВ в большинстве случаев достаточно хорошо переносится новорожденными. Флуконазол в данной ситуации изучен плохо. Фармакологические свойства флуконазола варьируют у маленьких детей в зависимости от их возраста, что приводит к трудностям с режимами его дозирования [89–91].

Основные рекомендации. Всем недоношенным и новорожденным с низкой массой тела при рождении, включая детей с длительным нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек с клиническими признаками диссеминированного кожного кандидоза, должна назначаться системная ПГТ. В качестве препарата выбора может быть использован обычный АмВ (0,5–1 мг/кг в сутки, общая доза 10–25 мг/кг) (В-III). Флуконазол может применяться в качестве альтернативного препарата (В-III).

Кандидоз мочевыводящих путей

Кандидоз мочевыводящей системы является гетерогенной группой заболеваний [166]. Наиболее частыми факторами риска кандидурии являются инструментальное вмешательство на мочевыводящих путях, предшествовавший прием антибактериальных препаратов и пожилой возраст пациента [167]. Однако у большинства пациентов выделение грибов рода *Candida* говорит только о колонизации. Целью лечения является эрадикация признаков и симптомов, связанных с инфекцией паренхимы мочевыводящих путей. У отдельных пациентов терапия может снизить риск восходящей инфекции или ее диссеминации. При кандидемии удаление катетера Фолея приводит к ликвидации кандидурии только у 20% пациентов. Однако при других видах катетеров кандидурия может быть ликвидирована у 40% [168] (В-III).

Препаратами выбора являются флуконазол внутрь или внутривенно, АмВ внутривенно или флуцитозин внутрь. При использовании ирригаций с АмВ терапия не эффективна в случае локализации поражения выше уровня мочевого пузыря.

В недавно завершившемся плацебо-контролируемом КИ было обнаружено, что при кандидурии флуконазол (200 мг в сутки в течение 14 дней) ускоряет время эрадикации возбудителя из мочи, но через 2 нед после завершения терапии частота отрицательных культур одинакова в обеих группах (~60% у катетеризированных пациентов и ~73% у некатетеризированных) [168]. Эффективность ПГТ кандидоза мочевыводящих путей также подтверждена недавно завершенным крупным многоцентровым проспективным исследованием [169]. У других пациентов (например, с обструктивной уропатией) кандидурия редко, но может быть источником диссеминированного процесса [170] или маркером острой гематогенной диссеминации [166]. Эти положения наиболее приемлемы для пациентов с нейтропенией, текущими или планируемыми инструментальными вмешательствами на мочевыводящих путях, а также у новорожденных с низкой массой тела при рождении.

Основные рекомендации. Определение клинической значимости кандидурии может быть достаточно сложным процессом [171]. Асимптоматическая кандидурия редко требует лечения (D-III), но она может быть единственным микробиологическим свидетельством диссеминированного кандидоза. Лечение кандидурии показано только пациентам с симптомами инфекции, с нейтропенией, новорожденным с низкой массой тела при рождении, пациентам после пересадки почки и пациентам, у которых планируется инструментальное вмешательство на мочевыводящих путях (B-III). Короткие курсы ПГТ не рекомендуются, наиболее высокая вероятность положительного исхода – при продолжительности лечения от 7 до 14 дней. Удаление стентов, катетеров Фолея позволяет быстрее достичь положительного эффекта. Возможно использование флуконазола (200 мг в сутки 7–14 дней) и АмВ (0,3–1,0 мг/кг в сутки от 1 до 7 дней) [172]. При отсутствии почечной недостаточности флуцитозин (25 мг/кг в сутки внутрь) может быть альтернативой для эрадикации не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* (C-III). Однако при использовании этого препарата в режиме монотерапии высока вероятность быстрого развития резистентности возбудителя [173]. Ирригации мочевого пузыря АмВ (50–200 мг/мл) могут временно приостановить кандидурию [174], но показаны редко, за исключением использования в составе диагностических процедур [175]. Даже при эффективной местной или системной терапии кандидурии частота рецидивов велика и часто связана с продолжающимся использованием мочевого катетера. Персистирующая кандидурия у иммунокомпрометированных пациентов требует проведения ультразвукового исследования или компьютерной томографии почек (C-III).

Кандидоз нижних дыхательных путей

Большинство исследований показали, что пневмония, вызванная грибами рода *Candida*, ассоциирована с высоким уровнем летальности пациентов с онкологическими заболеваниями [176]. Однако в связи с тем, что данные формы кандидозной инфекции встречаются крайне редко, полученные данные основаны на небольших исследованиях и отдельных случаях [177, 178]. В большинстве КИ в качестве терапии использовался АмВ, но менее тяжелые формы могут с успехом отвечать на терапию флуконазолом [179, 180]. Существуют две формы пневмонии, вызванной грибами рода *Candida*: первичная (после аспирации орофарингеального содержимого и исключительно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом) [176, 181, 182] и вторич-

ная (за счет гематогенной диссеминации с параллельным вовлечением других органов). Подтвержденный диагноз может быть поставлен только после проведения гистологического исследования. Наиболее вероятно колонизация дыхательных путей грибами рода *Candida* и/или контаминация респираторного секрета содержимым из ротоглотки, нежели развитие истинной кандидозной пневмонии, и диагноз кандидозной пневмонии, основанный только на микробиологических данных, часто ошибочен [183, 184] (B-III).

Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутривенно или внутрь. Нерациональное использование Ам у пациентов с трахеобронхиальной колонизацией или орофарингеальной контаминацией респираторного секрета может привести к селекции резистентных штаммов.

Основные рекомендации. У большинства пациентов с первичной кандидозной пневмонией и кандидозом гортани для лечения должен использоваться АмВ (0,7–1,0 мг/кг в сутки) (B-III). При вторичной пневмонии, связанной с гематогенным диссеминированием, необходимо использование принципов терапии гематогенного диссеминированного кандидоза. При кандидозном ларингите в менее тяжелых случаях альтернативным препаратом может быть флуконазол (B-III).

Кандидозный остеомиелит, артрит и медиастинит

Тяжелые исходы, проявляющиеся деформацией суставов и нарушением/потерей трудоспособности, при отсутствии лечения делают необходимым применение агрессивной хирургической тактики и ПГТ. Проявления кандидозного медиастинита могут быть мало выраженными и возникать достаточно поздно [185]. Хирургическая санация, биопсия и дренирование позволяют поставить более определенный гистопатологический и микробиологический диагноз до начала продолжительной терапии, которая требуется при данном типе кандидозной инфекции.

Проведено большое количество КИ, в большинстве из которых в качестве начальной терапии использовался внутривенно АмВ, иногда с последующим назначением курса азолового Ам. Несколько исследований свидетельствуют о возможности использования азолов в качестве препаратов первого выбора. После открытой или артроскопической санации полости сустава или постановки дренажа могут быть использованы АмВ (внутривенно) и флуконазол (внутривенно или внутрь).

Основные рекомендации. При остеомиелите необходимо сочетание хирургической санации по-

раженных локусов, особенно в случае остеомиелита позвоночника, на фоне ПГТ [186]. В качестве препарата выбора может быть использован АмВ (0,5–1,0 мг/кг в сутки в течение 6–10 нед) или флуконазол [187–192]. Введение обычного АмВ в костный матрикс безопасно и эффективно при осложненных формах [193]. Исходя из всего вышеперечисленного наиболее рациональной тактикой является хирургическая санация и назначение АмВ, в частности АмВ в качестве начальной терапии (2–3 нед) с последующим переходом на флуконазол с общей продолжительностью лечения от 6 до 12 месяцев (В-III).

При кандидозном артрите адекватный дренаж является важным для успешной терапии [194]. Лечение кандидозного артрита тазобедренного сустава требует открытого дренирования. Есть данные об успешном внутривенном использовании АмВ [195] и флуконазола в сочетании с адекватным дренированием полости сустава. Некоторые КИ свидетельствуют об эффективности изолированного применения флуконазола [196]. Так как парентеральное назначение этих препаратов создает достаточные концентрации в синовиальной жидкости, необходимость внутрисуставного введения препаратов вызывает сомнения. Для лечения требуются длительные курсы терапии, аналогичные таковым при остеомиелите (С-III).

Кандидозный артрит с вовлечением искусственного сустава обычно требует проведения артропластики [197, 198]. После успешной ликвидации очага инфекции и очищения полости сустава может быть поставлен новый протез (С-III).

При кандидозном медиастините должно быть применено хирургическое вмешательство с последующим назначением АмВ или флуконазола [185, 199] (С-III). Ирригация средостения АмВ не рекомендуется из-за опасности развития химического медиастинита. Для лечения требуются длительные курсы терапии, аналогичные таковым при остеомиелите (С-III).

Кандидозная желчного пузыря, поджелудочной железы и брюшины

Целью лечения является эрадикация инфекции *Candida* spp. и предотвращение рецидивов. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутрь или внутривенно.

При заболевании, связанном с использованием катететров для перитонеального диализа, удаление катететров обычно необходимо для достижения эффекта от терапии [200–203]. АмВ и флуконазол могут быть успешно использованы для ПГТ [201–203].

Кандидозный перитонит может быть связан с хирургическим или травматическим повреждением стенки кишечника. К группам риска также относят пациентов после недавнего курса химиотерапии по поводу новообразований или иммуносупрессивной терапии после трансплантации и при воспалительных заболеваниях [204]. Грибы рода *Candida* нередко являются частью полимикробной этиологии данного заболевания и ПГТ показана, если они выделяются в составе полимикробной флоры, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [205–209]. При остром панкреонекрозе суперинфекция грибами рода *Candida* ассоциирована со значительным увеличением показателя летальности [210–213]. В последнем плацебо-контролируемом КИ флуконазол (400 мг в сутки) снижал вероятность развития кандидозного перитонита у хирургических пациентов с повторными перфорациями кишечника или несостоятельностью анастомозов [214]. Следует помнить, что рутинное использование ПГТ в отношении штаммов *Candida* после полной репарации повреждения/перфорации внутренних органов у относительно здоровых пациентов без признаков септического состояния не рекомендуется, так как может способствовать селекции резистентных штаммов.

Основные рекомендации. При поражении желчных путей следует механически восстановить нормальный пассаж желчи в сочетании с терапией АмВ или флуконазолом (С-III). Оба препарата создают достаточные концентрации в желчи и локальные инстиляции не требуются [215].

При катетер-ассоциированном перитоните необходимо удаление катетера и проведение системной ПГТ с использованием АмВ или флуконазола (В-III). Новый катетер может быть установлен только через 2 недели (В-III) [200]. Следует избегать интраперитонеального введения АмВ, так как оно сопровождается выраженным болевым синдромом, связанным с химическим перитонитом.

Кандидозный перитонит, обусловленный попаданием каловых масс в брюшную полость, требует хирургического вмешательства, дренажа и терапии АмВ или флуконазолом (С-III).

При перитоните необходимая продолжительность терапии до конца не ясна и должна опираться на скорость ответа пациента на проводимую терапию. В среднем требуется около 2–3 нед терапии. Хирургические пациенты с рецидивирующими перфорациями кишечника находятся в группе высокого риска развития кандидозного перитонита, избежать которого можно профилактическим назначением Ам (В-I).

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит и гнойный флебит

Несмотря на небольшое количество данных [216], основой для успешного лечения эндокардита, перикардита и гнойного флебита является сочетание хирургического вмешательства и ПГТ. Акцентируя внимание на клиническом случае, при котором стерилизация естественного клапана не наступила после 160 дней терапии обычным АмВ [217], удаление пораженных клапанов, резекция периферических вен и санация инфицированной полости перикарда необходимы для успешного лечения [218, 219]. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутрь или внутривенно. Возможно добавление к АмВ флуцитозина.

Гнойный флебит с вовлечением центральных вен обычно отвечает на продолжительную терапию АмВ [220–222]. При гнойном тромбозе периферических вен необходима хирургическая резекция пораженных вен и ПГТ с использованием АмВ или флуконазола [223]. Необходимость назначения антикоагулянтов до конца не ясна. Кандидозный миокардит обычно является частью синдрома диссеминированного кандидоза, клинически не выражен и лечится как составная часть диссеминированной формы [224]. Кандидозный миокардит может стать причиной полной атриовентрикулярной блокады, требующей установки искусственного водителя ритма [225]. Следует помнить, что данные инфекции ассоциированы с высокими показателями заболеваемости и летальности, что требует придерживаться активной хирургической и терапевтической тактики [226].

Основные рекомендации. При поражении естественного и искусственного клапана сердца лечение должно включать в себя хирургическое удаление пораженного клапана. ПГТ проводится АмВ в максимально переносимых дозах в сочетании или без флуцитозина (В-III) при общей продолжительности лечения не менее 6 нед после хирургического вмешательства (С-III). Кандидозный эндокардит часто рецидивирует и требует тщательного наблюдения за пациентом в течение 1 года после операции [227]. Если удаление клапана невозможно, то рекомендуется длительная, возможно пожизненная супрессивная терапия флуконазолом (С-III) [216, 228, 229]. Описаны положительные исходы при использовании в качестве препаратов первого ряда флуконазола [105] и липосомального АмВ [230].

Кандидозный перикардит требует хирургической санации полости перикарда и/или резекции, в зависимости от распространенности процесса [231,

232]. Необходима длительная терапия АмВ [219] или флуконазолом (С-III).

При кандидозном гнойном тромбозе периферических вен необходима хирургическая резекция пораженных участков с последующим назначением АмВ в течение 2 нед (В-III). После резекции вен подходы к терапии аналогичны таковым при остром гематогенном диссеминированном кандидозе.

Кандидозный менингит

Целью лечения является быстрое устранение признаков и симптомов инфекции и восстановление нормального неврологического статуса. ПГТ всегда должна продолжаться до нормализации всех показателей спинномозговой жидкости, нормализации рентгенологических данных и стабилизации неврологических функций.

Препаратами выбора являются АмВ или флуконазол внутривенно. Возможно присоединение к терапии АмВ флуцитозина.

Наибольшее количество данных представлены исследованиями обычного АмВ [233, 234]. Липосомальный АмВ был успешно использован у 5 из 6 новорожденных с кандидозным менингитом [235]. Флуцитозин часто присоединяется к терапии в связи с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [236]. Комбинация флуконазола и флуцитозина была успешно использована в 1 клиническом случае [237].

Основные рекомендации. В качестве начальной терапии возможно использование комбинации обычного АмВ (0,7–1,0 мг/кг в сутки) и флуцитозина (25 мг/кг 1 раз в сутки) (В-III). Доза флуцитозина должна быть откорректирована индивидуально для достижения сывороточных концентраций 40–60 мкг/мл [173]. Данных по использованию флуконазола при менингите недостаточно: он применялся после вышеуказанных препаратов или для длительной супрессивной терапии. В связи с тенденцией к рецидивам, лечение должно продолжаться минимум в течение 4 нед после исчезновения всех признаков и симптомов инфекционного процесса. Терапия кандидозного менингита, связанного с нейрохирургическими процедурами, должна включать удаление всех инородных материалов и устройств [238, 239].

Кандидозный эндофтальмит

Целью лечения является ликвидация опасных для зрительной функции повреждений.

Наиболее часто препаратом выбора является внутривенный АмВ [240, 241]. Имеются сообщения также об эффективности флуконазола при перо-

ральном и внутривенном применении [242]. Флуцитозин используется в комбинации с АмВ. Применение липидного комплекса АмВ (4,5 мг/кг в сутки в течение 6 нед) в сочетании с витрэктомией сопровождалось хорошим результатом в одном случае [243]. Витрэктомия в некоторых случаях способствует сохранению зрения. Роль введения препаратов в стекловидное тело до конца не ясна.

Несколько сообщений об отдельных и групповых случаях свидетельствуют о том, что обычный АмВ, его комбинация с флуцитозином и флуконазол могут быть эффективными. Тестирование на основе ПЦР-диагностики может быть полезным для подтверждения диагноза [244, 245]. Роль витрэктомии при лечении до конца не ясна, но в последнем исследовании при эндофтальмите, вызванном *C. albicans*, было показано, что ранняя витрэктомия в сочетании с ПГТ наиболее часто приводит к положительному исходу и сохранению зрения [246].

Основные рекомендации. Все пациенты с кандидемией должны пройти, по крайней мере, одно офтальмологическое обследование, желательно квалифицированным специалистом (А-II). Наибольший опыт лечения связан с АмВ, часто в комбинации с флуцитозином (В-III). Флуконазол рекомендуется для последующей терапии (В-III). Для создания оптимальных концентраций в глазном яблоке необходимо использование максимальных доз АмВ. Лечение следует продолжать до полного исчезновения признаков заболевания или четкой стабилизации состояния. Длительность терапии составляет 6–12 нед.

При эндофтальмите неизвестной этиологии рекомендовано проведение диагностической пункции стекловидного тела с исследованием аспирата. Если обнаружены грибковые элементы, рекомендуется назначение инстилляций АмВ. Польза витрэктомии в больших КИ не изучена. Экстраполируя данные из исследований по бактериальному менингиту [247, 248] и отдельных сообщений о кандидозном эндофтальмите [246], можно предположить, что ранняя витрэктомия и интраокулярное введение АмВ может быть использовано у пациентов со значимой потерей зрения.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек (кроме генитального)

Орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода. Целью лечения является ликвидация признаков и симптомов заболевания и предотвращение рецидивов.

Местные азолы (клотримазол), пероральные азолы (флуконазол, кетоконазол, итраконазол) или пероральные полиены (нистатин или АмВ внутрь)

обычно эффективны при лечении орофарингеального кандидоза. При рефрактерных или рецидивирующих инфекциях могут быть использованы азолы (кетоконазол, флуконазол или раствор итраконазола), суспензия АмВ, каспофунгин внутривенно или АмВ внутривенно (при отсутствии ответа на другие АмВ).

При лечении кандидоза пищевода местная терапия неэффективна. Азолы (флуконазол, раствор итраконазола или вориконазол), каспофунгин внутривенно или АмВ внутривенно эффективны при лечении данного заболевания. У пациентов с затрудненным глотанием должна использоваться парентеральная терапия.

Проведено большое число рандомизированных проспективных КИ по оценке терапии орофарингеального кандидоза у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией. Большинство пациентов отвечали на начальную терапию местными препаратами [249–251]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией симптоматические рецидивы могут возникать быстрее при использовании местной терапии, нежели флуконазола [249], хотя развитие резистентности характерно для обоих режимов [252]. Флуконазол эффективнее кетоконазола [253]. Итраконазол в капсулах эквивалентен по эффективности кетоконазолу [254]. Раствор итраконазола лучше абсорбируется нежели капсулы [255] и сравним по эффективности с флуконазолом [256–258]. Дозировки раствора итраконазола, равные 2,5 мг/кг 2 раза в сутки, рекомендованы как наиболее подходящие для лечения орофарингеального кандидоза у детей в возрасте \geq 5 лет [96]. Местный эффект растворов для перорального применения может быть также клинически полезен, как и эффекты, связанные с его абсорбцией [259, 260].

Рецидивирующие инфекции наиболее часто возникают у пациентов с иммуносупрессией, особенно при СПИДе. Длительная супрессивная терапия флуконазолом эффективна для предотвращения орофарингеального кандидоза у пациентов со СПИДом [32, 261–263] и новообразованиями [264]. В одном КИ было обнаружено, что флуконазол в дозе 200 мг в сутки был эффективнее 400 мг в неделю с точки зрения предотвращения случаев орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов [262]. Длительная супрессивная терапия флуконазолом у пациентов с ВИЧ-инфекцией снижает частоту инвазивных микозов, но не влияет на общую выживаемость [32, 261–263].

Пероральные полиены, такие как АмВ или нистатин, менее эффективны, чем флуконазол, при их применении для предотвращения данных инфекций [265]. В плацебо-контролируемом исследова-

нии у пациентов с ВИЧ-инфекцией [266] итраконазол (200 мг в сутки) показал одинаковую с плацебо эффективность по предотвращению развития кандидоза слизистых оболочек. Однако во втором исследовании было выявлено, что итраконазол (200 мг в сутки) был эффективен в качестве супрессивной терапии в течение 6 мес после лечения орального или эзофагального кандидоза [267]. От 64 до 80% пациентов с инфекциями, рефрактерными к флуконазолу, отвечают на лечение раствором итраконазола [268–270]. Возможной альтернативой является внутривенное использование каспофунгина [58]. АмВ внутрь или внутривенно также эффективен у некоторых пациентов [271]. В отдельных случаях внутривенная ПГТ может быть сокращена за счет использования гамма-интерферона или колониестимулирующих факторов в сочетании с пероральными АМ [272, 273].

Большая часть информации, касающейся микробиологии кандидоза пищевода, экстраполирована из исследований по орофарингеальному кандидозу. Известно, что у пациентов со СПИДом или раком пищевода *C. albicans* остается наиболее частым возбудителем [274, 275]. Наличие орофарингеального кандидоза и симптомов эзофагита (дисфагия или одиофагия) являются предвестниками кандидоза пищевода [276]. У большинства пациентов с кандидозом пищевода наблюдается разрешение симптомов через 7 дней после начала терапии [277]. Флуконазол эффективнее кетоконазола, итраконазола (капсулы) и флуцитозина при лечении кандидоза пищевода [278–280]. Капсулы итраконазола в сочетании с флуцитозином сходны по эффективности с флуконазолом [281]. Эффективность раствора итраконазола сравнима с таковой флуконазола [282]. Вориконазол (200 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) имеет аналогичную флуконазолу (400 мг внутрь нагрузочная доза, затем 200 мг в сутки в течение 15 дней) эффективность, но большее число нежелательных явлений [46]. Вориконазол эффективен при лечении случаев, рефрактерных к флуконазолу [48]. Также эффективно внутривенное назначение АмВ [283]. Каспофунгин показал эффективность и переносимость, аналогичные таковым флуконазола [58, 59, 66], включая хороший ответ при эпизодах инфекции, резистентной к данному АМ [61]. У пациентов с поздними стадиями СПИДа рецидивирующие инфекции являются обычным явлением [284] и длительная супрессивная терапия флуконазолом (100 мг в сутки) эффективна для их предотвращения [285].

При сочетании орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода в подавляющем большинстве случаев выделяется *C. albicans* в виде монокульту-

ры или микст-инфекции [250]. Однако описаны случаи симптоматической инфекции, вызванной *C. glabrata* и *C. krusei* [268]. До начала эпохи высокоактивной антиретровирусной терапии штаммы, устойчивые к азоловым препаратам, были ассоциированы с предшествующим использованием азолов, особенно флуконазола внутрь, и уровнем CD4 клеток <50 в 1 мм^3 [286]. Было выявлено, что уровень формирования резистентности к флуконазолу был одинаков как у лиц, получавших длительную супрессивную терапию, так и у пациентов с его эпизодическим приемом [263]. Данные по чувствительности к АМ можно использовать в качестве предиктора клинического ответа на терапию флуконазолом и итраконазолом [30]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией проведение антиретровирусной терапии было ассоциировано со снижением уровня носительства *C. albicans* и частоты симптоматических эпизодов орофарингеального кандидоза [287].

Основные рекомендации. Для лечения первого эпизода орофарингеального кандидоза могут быть использованы клотримазол (местно по 1 таблетке 5 раз в сутки) или нистатин (в виде суспензии 100 000 ЕД/мл или ароматизированные пастилки по 200 000 ЕД) (В-II). Флуконазол для приема внутрь (100 мг в сутки в течение 7–14 дней) также эффективен, а по некоторым данным превосходит эффективность местной терапии (А-I). Раствор итраконазола (200 мг в сутки в течение 7–14 дней) имеет сходную с флуконазолом эффективность (А-I).

Обычно пациенты достаточно хорошо переносят повторные эпизоды орофарингеального кандидоза, особенно при невысокой их частоте (А-I). Супрессивная терапия эффективна для предупреждения рецидивов инфекции (А-I).

Орофарингеальный кандидоз, рефрактерный к использованию флуконазола, может отвечать на терапию итраконазолом (≥ 200 мг в сутки, предпочтительно в форме раствора) примерно в двух третях случаев (А-II). Оральная суспензия АмВ (100 мг/мл, по 1 мл 1 раз в сутки) иногда эффективна у пациентов, не отвечающих на терапию итраконазолом (В-II). Каспофунгин (50 мг в сутки) и АмВ при внутривенном введении (≥ 3 мг/кг в сутки) обычно эффективны и могут быть использованы у пациентов с рефрактерными формами заболеваний (В-II). Инфекция, связанная с наличием зубных протезов, может потребовать их тщательной и расширенной дезинфекции для окончательного излечения [288–290].

Для эффективного лечения кандидоза пищевода необходима системная терапия (В-II). Высокоэффективны 14–21-дневные курсы флуконазола (100 мг в сутки внутрь) и раствора итраконазола

(200 мг в сутки внутрь) (А-I). Кетоконазол и итраконазол в виде капсул менее эффективны в связи с их вариабельной биодоступностью (А-I). Вориконазол эффективен как и флуконазол, но связан с несколько большим числом нежелательных реакций при его использовании (А-I). Каспофунгин (50 мг в сутки внутривенно) имеет одинаковую с флуконазолом и АмВ эффективность (А-I). Супрессивная терапия может быть использована у пациентов с тяжелыми рецидивирующими инфекциями (А-II). При кандидозе пищевода, рефрактерном к терапии флуконазолом, может быть применен итраконазол в виде раствора (200 мг в сутки внутрь), вориконазол (200 мг 2 раза в сутки внутрь) и каспофунгин (50 мг в сутки) (А-II). Внутривенный АмВ (0,3–0,7 мг/кг в сутки) также может быть использован при рефрактерных случаях (В-II).

Кандидозный онихомикоз. Несмотря на то что обычно онихомикоз вызывается дерматофитами, грибы рода *Candida* также могут выступать в качестве этиологического агента [291]. Местная терапия, как правило, неэффективна [292]. Ранее широко применявшийся гризеофульвин в настоящее время вытеснен более эффективными препаратами, в частности тербинафином и итраконазолом [293]. При кандидозном онихомикозе тербинафин имеет ограниченную и непредсказуемую активность *in vitro* [294, 295] и не сопровождается высокой клинической эффективностью [296]. Хотя количество данных по итраконазолу очень невелико, можно говорить о том, что терапия итраконазолом обычно сопровождается положительным ответом [297, 298]. Итраконазол (200 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед, затем ежемесячно в течение 3–4 мес) является наиболее приемлемым препаратом (А-II).

Кандидоз кожи и паронихия. Первичная инфекция кожи обычно возникает в межпальцевых складках, особенно у пациентов с диабетом и ожирением. Местные азолы и полиены, включая клотримазол, миконазол и нистатин, являются эффективными для их лечения. Очень важно сохранять область поражения сухой. При паронихии наиболее важным в лечении является дренирование.

Кандидоз молочных желез. Несмотря на недостаток клинических данных и микробиологических критериев, при появлении болей в области соска или груди у кормящих матерей одной из причин может быть инфицирование *Candida* spp. [299]. Классические признаки мастита при этом отсутствуют (включая лихорадку), и находки при локальном обследовании малоинформативны [300]. Боли как правило усиливаются при кормлении. У ребенка может не быть клинических признаков кандидоза кожи или слизистых оболочек. При микробиоло-

гическом исследовании чаще выделяется бактериальная флора [300, 301], реже – *C. albicans* [300]. Истинная причина болевого синдрома не ясна, но лечение матери и ребенка Ам, по данным некоторых исследований, приводит к улучшению состояния [302, 303]. Оптимальные диагностические критерии и подходы к терапии не установлены, но местное использование нистатина и флуконазола внутрь безопасно для детей [304–306] и может быть выбрано в качестве лечения для матери и ребенка, если есть клиническая вероятность кандидоза.

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек. Персистирующие иммунологические дефекты, особенно у пациентов со СПИДом, приводят к хроническому кандидозу кожи и слизистых оболочек, требующему длительного лечения [307]. Необходимо применение системных Ам и большинство из них, включая кетоконазол, флуконазол и итраконазол, достаточно эффективны [307, 308]. Используемые дозировки аналогичны таковым при других формах кандидоза кожи и слизистых. Как и у пациентов с ВИЧ-инфекцией, описаны случаи развития резистентности кандид к данным препаратам [309, 310].

Вагинальный кандидоз

Целью лечения является быстрая и полная ликвидация признаков и симптомов вульвовагинита и предотвращение рецидивов. Следует стремиться к разрешению признаков и симптомов вагинита через 48–72 ч после начала терапии и эрадикации грибов на 4–7-й день после начала лечения.

Самодиагностика вагинального кандидоза ненадежна. Неправильный диагноз может привести к избыточному использованию местных Ам с последующим риском развития контактного дерматита.

В большом количестве двойных слепых рандомизированных КИ продемонстрирована эффективность многих Ам [311–314], в частности местных азолов (1–7 дней, клотримазол, буптоконазол, миконазол, тиоконазол, терконазол), нистатина (100 000 ЕД в сутки в течение 7–14 дней), пероральных азолов (кетоконазол по 400 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; итраконазол по 200 мг 2 раза в сутки в первый день, затем 200 мг 1 раз в сутки 3 дня; флуконазол 150 мг однократно) [311].

Основные рекомендации. Среди вагинальных кандидозов выделяют осложненные и неосложненные формы [315]. Неосложненный вагинит наблюдается примерно у 90% пациенток и отвечает на короткие курсы пероральной или местной ПГТ, включая однодозовые режимы (А-I). Осложненные вагиниты наблюдаются приблизительно у 10% пациенток и требуют минимум 7 дней терапии в виде местных форм препаратов, назначаемых ежедневно,

или двукратного приема флуконазола в дозе 150 мг с перерывом 72 ч [314] (А-I). Терапия азолами менее эффективна в случае выделения не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* (В-III). Инфекции, вызванные *C. glabrata*, *C. krusei* [316] и другими не-*albicans* штаммами, обычно реагируют на местную терапию борной кислотой (600 мг в сутки в течение 14 дней) (В-II) или флуцитозином (В-II). Штаммы *C. albicans*, резистентные к азолам, встречаются крайне редко [317].

Рецидивирующий вагинит обычно вызывается штаммами *C. albicans*, чувствительными к азолам. После установления контроля над факторами риска (например, диабет) может быть предпринята начальная терапия в течение 2 нед местными или пероральными азолами с последующим переходом на поддерживающий режим продолжительностью 6 мес. В качестве препарата для поддерживающей терапии может быть выбран флуконазол (150 мг 1 раз в неделю) [318], кетоконазол (100 мг в сутки) [319], итраконазол (100 мг в сутки) или ежедневное использование местных азолов (А-I). Длительное применение флуконазола у пациенток с ВИЧ-инфекцией ассоциировано с увеличением селекции не-*albicans* штаммов грибов рода *Candida* [320], однако клиническая значимость этого явления до конца не ясна.

V. ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

См. выше раздел Орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода.

Пациенты с нейтропенией

Целью профилактического использования АМ является предупреждение развития системных грибковых инфекций в группах высокого риска.

Рандомизированные проспективные плацебо-контролируемые КИ показали, что системные АМ могут снизить количество случаев развития поверхностных или инвазивных кандидозов у пациентов группы высокого риска [321]. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутривенно или внутрь, итраконазол внутривенно или внутрь. Наилучшие данные продемонстрированы при сравнении флуконазола (400 мг в сутки) и плацебо при профилактическом применении у пациентов после трансплантации костного мозга [322, 323] и/или пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу острого лейкоза [324]. Итраконазол (2,5 мг/кг каждые 12 ч внутрь) был одинаков по эффективности с флуконазолом (100 мг в сутки), но превзошел его по предотвращению слу-

чаев аспергиллеза при использовании у пациентов, находящихся на химиотерапии или после трансплантации костного мозга [325]. Микафунгин (50 мг в сутки внутривенно на период нейтропении) уменьшал количество случаев эмпирического использования АмВ, что было сравнимо с группой флуконазола (400 мг в сутки), при профилактике в период нейтропении у пациентов после трансплантации костного мозга и был ассоциирован с тенденцией к уменьшению числа случаев аспергиллеза [69]. Профилактика у пациентов после трансплантации костного мозга в одном КИ была ассоциирована со значительным снижением показателей летальности [322, 326].

Основные рекомендации. Флуконазол (400 мг в сутки) или раствор итраконазола (2,5 мг/кг каждые 12 ч внутрь) являются адекватными схемами профилактической терапии для пациентов группы высокого риска развития инвазивного кандидоза (А-I). Не зарегистрированный на сегодняшний день микафунгин демонстрирует высокую активность по результатам недавно проведенного сравнительного КИ [69] и может быть препаратом выбора для профилактики грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией. Эта группа может включать пациентов, получающих стандартную химиотерапию по поводу острого миелолейкоза, после аллогенной трансплантации костного мозга или аутогенной трансплантации у пациентов высокого риска. Однако важно понимать, что среди данной популяции как онкологические заболевания, так и трансплантация костного мозга сопровождаются разной степенью риска и выбор профилактической тактики должен также основываться на локальных данных, особенностях проведения химиотерапии и проч. [327–329]. Оптимальная продолжительность профилактики неизвестна, но как минимум она должна применяться в течение всего периода нейтропении.

Пациенты после трансплантации органов

Целью назначения ППП является предотвращение развития инвазивных грибковых инфекций в период их повышенного риска.

Пациенты перед трансплантацией печени, имеющие 2 фактора риска и более (например, повторная трансплантация, уровень креатинина сыворотки более 2,0 мг/дл, холедохоеюностомия, интраоперационное введение более 40 ед препаратов крови, колонизация грибами менее, чем за 2 дня до трансплантации или более чем через 3 дня после нее), находятся в группе высокого риска развития инвазивных грибковых инфекций, особенно инвазивного кандидоза [330–332]. Пациенты без выше-

указанных факторов относятся к группе низкого риска [333]. АмВ (10–20 мг в сутки в ретроспективном обзорном исследовании [334]), липосомальный АмВ (1 мг/кг в сутки в ретроспективном рандомизированном исследовании в сравнении с плацебо [335]) и флуконазол (100 мг в сутки в ретроспективном обзорном исследовании [336], 100 мг в сутки в проспективном рандомизированном КИ в сравнении с нистатином [337] и 400 мг в сутки в проспективном рандомизированном исследовании в сравнении с плацебо [338]) снижали число эпизодов инвазивной грибковой инфекции. Наиболее крупным и показательным было исследование, проведенное Winston и соавт. [338], в котором флуконазол (400 мг в сутки) уменьшал количество эпизодов грибковых инфекций, включая поверхностные формы с 23% до 6% ($p < 0,001$).

Риск развития кандидоза среди пациентов после трансплантации поджелудочной железы ниже, чем у пациентов после трансплантации печени. При ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 445 последовательных пациентов, было выявлено, что в группе получавших флуконазол для профилактики (400 мг в сутки) частота интраабдоминальной грибковой инфекции составила 6% против 10% пациентов, которые не получали данный препарат [339]. Также было отмечено улучшение показателя выживаемости через год после трансплантации среди пациентов, у которых не было инфекции.

Данные по небольшому количеству пациентов после трансплантации тонкого кишечника зафиксировали 20 случаев инвазивной грибковой инфекции среди 29 пациентов после трансплантации, 16 из которых были вызваны грибами рода *Candida* [340], что подтверждает потенциальную пользу профилактики. Риск инвазивного кандидоза после трансплантации других внутренних органов незначителен для рекомендации профилактического назначения АмВ [341]. Нерациональное профилактическое использование препаратов у пациентов с

низким риском может приводить к селекции резистентных штаммов.

Основные рекомендации. Пациенты после трансплантации печени относятся к группе высокого риска и должны получать профилактическую ПГТ в ранний послеоперационный период (А-I).

Пациенты в ОРИТ

Целью назначения ПГП является предотвращение развития инвазивных грибковых инфекций в период повышенного риска их развития.

Профилактика может быть необходима в стационарах, где, несмотря на жесткие меры по инфекционному контролю, отмечается высокая заболеваемость [342]. Препаратами выбора являются АмВ внутривенно, флуконазол внутривенно или внутрь. Флуконазол внутрь (400 мг в сутки) снижает число инвазивных кандидозов у некоторых взрослых пациентов в хирургических ОРИТ с предполагаемой продолжительностью пребывания не менее 3 дней [343]. У недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г терапия флуконазолом в течение 6 недель (3 мг/кг внутривенно каждый третий день в течение первых 2 недель жизни, затем через день в течение третьей и четвертой недель и затем ежедневно в течение пятой и шестой недель жизни) снижала количество эпизодов инвазивного кандидоза с 20% до 0% ($p = 0,008$) [344]. Профилактика флуконазолом (400 мг в сутки) снижает количество кандидозных перитонитов у пациентов с рецидивирующей перфорацией кишечника [214].

Основные рекомендации. Медицинские учреждения с высокой распространенностью инвазивного кандидоза во взрослых или детских ОРИТ, помимо мер по инфекционному контролю, должны применять профилактику флуконазолом у отобранных в соответствии с клиническими и микробиологическими данными пациентов (факторы риска, предполагаемый возбудитель, предшествующее использование антимикотиков и т.д.) (А-I).

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

УДК 618.1-089.1-008.281

Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии (Пособие для врачей)*

В пособии анализируется сложившаяся в стране тактика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) при абдоминальных операциях на основе результатов многоцентрового ретроспективного исследования состояния антибиотикопрофилактики при абдоминальных операциях в стационарах России. Представлены режимы проведения ПАП, кото-

рые должны быть стандартом при абдоминальных операциях. Пособие предназначено для хирургов, анестезиологов, клинических фармакологов, госпитальных эпидемиологов.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, антибиотикопрофилактика, инфекции в области хирургического вмешательства.

Antimicrobial Prophylaxis in Abdominal Surgery (Guidelines for clinicians)

Currently used approaches to antimicrobial prophylaxis (AMP) in abdominal surgery based on the results of multicenter retrospective study of AMP in abdominal surgery in Russian hospitals are analyzed in this paper. Antimicrobial prophylaxis regimens that should be a standard in abdominal surgery are presented.

For surgeons, intensive care specialists, clinical pharmacologists, hospital epidemiologists.

Key words: abdominal surgery, antimicrobial prophylaxis, surgical site infections.

* Печатается в сокращенном виде

Под редакцией В.Д. Федорова, В.Г. Плешкова, Л.С. Страчунского

Авторский коллектив:

А.В. Беденков – НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск
 Н.А. Ефименко, А.С. Базаров – Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России, Москва
 В.Н. Французов – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва
 В.М. Шумейко, Р.Н. Диго – Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток
 В.А. Руднов – Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург
 Н.И. Коротков, В.П. Коськин – Ивановская государственная медицинская академия, Иваново
 Е.А. Оганесян – Областная клиническая больница, Калуга
 А.И. Гречишкин, Н.В. Власова – Муниципальное лечебно-диагностическое учреждение, Краснодар
 Д.А. Здитовецкий, В.Ю. Рогустов – Красноярская государственная медицинская академия, Красноярск
 А.А. Рог, С.Н. Гусятин – Городская клиническая больница №15, Москва
 М.Н. Зубков, М.М. Зубков – Городская клиническая больница № 23, Москва
 С.В. Скальский, С.Ф. Иванова – Омская государственная медицинская академия, Омск
 И.В. Смирнов, Н.Ю. Гончаренко – Рязанский государственный медицинский университет, Рязань
 Е.А. Столяров, В.В. Косарев – Самарский государственный медицинский университет, Самара
 С.А. Шляпников, И.Ф. Оранский – С.-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, С.-Петербург
 А.А. Муконин, А.В. Голуб – Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск
 А.И. Цирьев – Сибирский государственный медицинский университет, Томск
 Б.А. Гиберт, Э.А. Ортенберг – Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

Пособие разработано в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН

Утверждено заместителем председателя секции общей хирургии Ученого совета МЗ РФ – академиком РАМН В.К. Гостищевым 15 марта 2004 г., протокол № 2.

Введение

Среди всех инфекционных осложнений, развивающихся у хирургических пациентов, на долю *инфекций в области хирургического вмешательства* (ИОХВ) приходится порядка 40%, две трети из которых связаны с областью операционного разреза и одна треть затрагивает орган или полость. В структуре причин послеоперационной летальности ИОХВ составляют около 75% всех случаев [1]. Согласно данным отечественных авторов частота возникновения послеоперационной инфекции при проведении плановых операций составляет 6,5% и колеблется в зависимости от вида оперативного вмешательства [2]. Так, по данным Н.Н. Каншина и соавт., частота инфекции после аппендэктомии составляет 13,1% в госпитальном периоде и 23,3% в постгоспитальном периоде [3].

Развитие ИОХВ не только приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре в среднем на одну неделю, но и повышает общую стоимость лечения на 10–20% [1, 4]. В США экономические потери, связанные с ИОХВ, составляют 1,5 млрд долларов США в год [1, 4].

В целом вопрос в пользу проведения *периоперационной антибиотикопрофилактики* (ПАП) как одного из ведущих факторов предупреждения развития ИОХВ был решен в мире к концу 1970-х годов.

Показано, что при введении антибиотика за 1 ч до операции ИОХВ развивается в 0,5% случаев. Назначение антибиотиков после окончания операции при поступлении пациента в палату не приводит к существенному снижению частоты развития ИОХВ [5].

В то же время у многих российских хирургов сложилось скептическое отношение к антибиотикопрофилактике. Во многом это связано с тем, что «антибиотикопрофилактика» начинается после окончания операции, когда больной поступает в палату. Обычный курс такой профилактики составляет 5–7 сут и включает в себя антибиотики, имеющиеся в отделении (бензилпенициллин, полусинтетические пенициллины, аминогликозиды). Лишь в отдельных стационарах используются протоколы ПАП с введением первой дозы препарата перед началом операции. Нечетко определены показания для ПАП. При ее проведении не всегда осуществляется правильный выбор препарата и, что особенно важно для эффективной профилактики, часто не соблюдается время введения антибиотика относительно начала операции [6].

В то же время далеко не все пациенты, подвергающиеся абдоминальным операциям, нуждаются в профилактическом назначении антибиотиков. Неоправданное применение антибиотиков повышает

стоимость лечения и способствует появлению и распространению резистентных штаммов микроорганизмов [4].

В результате многоцентрового исследования выявлены особенности профилактического применения антибиотиков при абдоминальных операциях в стационарах России и предложены методы ее оптимизации.

Демографические характеристики

В исследовании приняли участие 16 хирургических отделений и стационаров из различных регионов РФ. В общей сложности были проанализированы результаты лечения 3836 пациентов (51% женщин и 49% мужчин, средний возраст пациентов составил $50,0 \pm 17,4$ лет), находившихся на стационарном лечении и перенесших одну из следующих операций: операция на желудке, холецистэктомия, аппендэктомия, грыжесечение, колоректальная операция (колотомиа, колостомия, резекция ободочной кишки, гемиколэктомия, субтотальная резекция ободочной кишки, колэктомия, экстирпация прямой кишки, резекция прямой кишки).

Частота развития ИОХВ и ее влияние на длительность пребывания в стационаре

Общая частота развития ИОХВ при абдоминальных операциях составила 6,9%. Наиболее часто они развивались при колоректальных операциях (13,9%), за ними следуют операции на желудке (10,4%), аппендэктомия (5,1%), грыжесечение (4,1%) и холецистэктомия (2,5%).

Полученные данные в большинстве случаев соответствуют результатам, полученным ранее другими исследователями. Так, частота развития ИОХВ после холецистэктомии во Франции составляет 2,3% [7]. Согласно данным систематического обзора при использовании ПАП частота развития ИОХВ в колоректальной хирургии составляет 11,1% [8]. В исследовании, проведенном отечественными авторами, частота развития госпитальной ИОХВ после аппендэктомии составила 13,1% [3], что значительно превышает полученные нами данные (5,1%).

Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, можно предположить, что реальная частота развития ИОХВ в отделениях абдоминальной хирургии в российских стационарах превышает полученные нами результаты. Развитие послеоперационной инфекции при всех видах оперативных вмешательств значительно увеличивало продолжительность пребывания пациентов в стационаре (табл. 1).

В проведенном ранее исследовании увеличение срока лечения пациентов в стационаре при развитии инфекции после аппендэктомии составило

Таблица 1. Средняя длительность пребывания больных в стационаре в зависимости от развития ИОХВ

Вид операции	Развитие ИОХВ	Число пациентов	Средняя длительность, дни	Стандартное отклонение, дни	<i>p</i>
Операция на желудке	Нет	706	22,7	11,5	<0,001
	Да	68	37,2	18,8	
Холецистэктомия	Нет	817	16,0	9,0	<0,001
	Да	21	26,7	12,4	
Аппендэктомия	Нет	761	8,3	3,3	<0,001
	Да	37	16,6	9,1	
Грыжесечение	Нет	713	12,4	7,0	<0,001
	Да	31	28,4	16,8	
Колоректальная операция	Нет	553	27,4	12,1	<0,001
	Да	78	39,1	15,2	

19,5 дней [3]. Согласно результатам другого исследования, развитие ИОХВ после холецистэктомии увеличивало сроки лечения в стационаре на 9,5 дней, грыжесечения – на 12,2 дней, колэктомии – на 23,7 дней [9]. Развитие послеоперационной инфекции после колоректальных операций приводило к пролонгации госпитализации на 12,0–12,6 дней [8] (в нашем исследовании – на 11,7 дней).

ПАП при чистых вмешательствах

Грыжесечение

Антибактериальная терапия в предоперационном периоде при грыжесечении в среднем продолжалась $5 \pm 2,2$ дней и проводилась у 3,8%, ПАП – у 28,4% больных. Послеоперационная антибактериальная терапия в среднем длилась $6,5 \pm 2,9$ дней. Частота ее проведения составила 79,9%.

Наиболее часто при проведении предоперационной терапии назначались: ампициллин – 21,1%, ампициллин/оксациллин – 10,5% и гентамицин – 10,5%. ПАП была представлена цефуроксимом (42,5%), цефазолином (16,4%) и амоксициллином/клавуланатом (15,1%). В послеоперационном периоде преимущественно назначались гентамицин (24,6%), ампициллин (14,7%) и ампициллин/оксациллин (14,7%).

Следует отметить, что грыжесечение не требует проведения антибиотикопрофилактики, так как результаты рандомизированных клинических исследований не подтвердили, что она достоверно снижает частоту ИОХВ [10, 11].

ПАП при условно-чистых вмешательствах

Операции на желудке (резекция и гастрэктомия)

При проведении операций на желудке предоперационная терапия назначалась в 11,9% случаев и

продолжалась в среднем $7,2 \pm 3,6$ дней. Принимая во внимание тот факт, что подавляющее большинство оперативных вмешательств (77%) было представлено операциями типа Бильрот I, II и гастрэктомией, использование ПАП в 45% случаев являлось недостаточным. Частота проведения послеоперационной антибактериальной терапии при операции на желудке составила 96,4% при средней продолжительности $6,6 \pm 3,5$ дней.

Наиболее часто при проведении предоперационной терапии назначались: метронидазол (30,1%), ампициллин (14,6%) и бензилпенициллин (12,2%). Для ПАП наиболее часто использовались цефотаксим (20,3%), цефуроксим (19,6%) и цефазолин (17,6%). В послеоперационном периоде преимущественно назначались гентамицин (30,3%), цефазолин (11,2%) и ампициллин/оксациллин (10,4%).

Учитывая, что ПАП при условно-чистых вмешательствах показана только пациентам из группы высокого риска [12], выявленную частоту ПАП (45%) трудно интерпретировать, так как дизайн исследования не включал оценку факторов риска пациентов. Использование цефотаксима является нецелесообразным, так как его активность против грамположительной флоры уступает активности цефалоспоринов I–II поколений.

Холецистэктомия

При холецистэктомии предоперационная антибактериальная терапия назначалась 20,5% пациентам в течение $5,7 \pm 3,2$ дней. ПАП использовалась в 40,1% случаев, причем на долю открытой и минилапаротомической холецистэктомии приходилось 65,3% всех операций. Частота проведения послеоперационной антибактериальной терапии составила 80,2% при продолжительности $6,2 \pm 2,8$ дней.

Предоперационная антибактериальная терапия чаще проводилась ампициллином (19,9%), бензилпенициллином (19,9%) и гентамицином (18,8%).

При проведении ПАП наиболее часто использовались: цефуроксим (35,9%), амоксициллин/клавуланат (17,6%) и цефазолин (14,8%). В послеоперационном периоде терапия преимущественно была представлена гентамицином (29,5%), ампициллином (17,2%) и бензилпенициллином (12,9%).

Принимая во внимание тот факт, что открытым способом данная операция выполнялась в 44,1% случаев, в 34,7% – лапароскопическим и в 21,2% – минилапаротомическим, полученная частота антибиотикопрофилактики соответствует существующим в настоящее время рекомендациям. Так, при проведении открытой холецистэктомии антибиотикопрофилактика показана и достоверно снижает частоту послеоперационной инфекции, что подтверждено результатами метаанализа проспективных клинических исследований [13]. Лапароскопическая холецистэктомия на основании последних рекомендаций не требует проведения антибиотикопрофилактики [14–16]. Выбор цефуроксима с точки зрения существующих рекомендаций является обоснованным [12].

ПАП при контаминированных вмешательствах

Аппендэктомия

Предоперационная антибактериальная терапия назначалась в 1,3% случаев в течение $2,1 \pm 1,6$ дней. ПАП при аппендэктомии, у 95,4% больных выполняемой открытым способом, использовалась в 21,6% случаев. Послеоперационная терапия назначалась в 91,8% случаев в течение $6,5 \pm 2,7$ дней.

В предоперационном периоде наиболее часто терапия была представлена ампициллином (41,7%), гентамицином (25%) и метронидазолом (8,3%). При проведении ПАП преимущественно назначались цефазолин (38,5%), цефуроксим (21,8%) и метронидазол (10,3%). Послеоперационная антибактериальная терапия чаще проводилась гентамицином (29,2%), ампициллином (17,1%), ампициллином/оксациллином (11,2%).

Согласно доказательным данным, аппендэктомия является абсолютным показанием к антибиотикопрофилактике [17–19]. Проведение антибиотикопрофилактики при аппендэктомии позволяет сократить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем с 10 до 1% случаев [12]. По данным Н.Н. Каншина и соавт., частота ИОХВ после аппендэктомии составляет 13,1% в госпитальном периоде и 23,3% в постгоспитальном периоде [3]. При аппендэктомии препаратами выбора для антибиотикопрофилактики являются амоксициллин/клавуланат и ампицил-

лин/сульбактам. Назначение цефазолина с данной целью нецелесообразно, так как ИОХВ чаще вызываются грамотрицательными микроорганизмами, в том числе анаэробами.

Колоректальные операции

Длительность предоперационной антибактериальной терапии составила $6,1 \pm 3,7$ дней, а частота назначения – 17,7%. ПАП при колоректальных операциях, являющихся абсолютным показанием к ее проведению, назначалась только в 65,5% случаев. При продолжительности послеоперационной терапии в $7 \pm 3,3$ дня она использовалась в 95% случаев.

При проведении предоперационной терапии наиболее часто назначались: метронидазол (40,1%), канамицин (11,7%) и гентамицин (10,5%). ПАП была чаще представлена цефазолином (18,8%), гентамицином (18,3%) и цефуроксимом (17,7%). В послеоперационном периоде для антибактериальной терапии преимущественно использовались гентамицин (28,8%), метронидазол (11,9%) и цефазолин (11,4%).

Данный вид оперативных вмешательств является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов с профилактической целью [8]. Согласно данным проспективных контролируемых исследований проведение ПАП при колоректальных оперативных вмешательствах позволяет снизить частоту ИОХВ с 40,2 до 12,9% [8]. Кроме того, так же как и в случае с аппендэктомией, ИОХВ вызывается теми же возбудителями и наиболее предпочтительно с профилактической целью использовать амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, комбинацию гентамицина с метронидазолом, а не цефалоспорины I–II поколения.

Практические рекомендации по ПАП в абдоминальной хирургии

Под *периоперационной антибиотикопрофилактикой* понимают назначение пациенту антибактериального препарата до микробной контаминации операционной раны или развития ИОХВ, а также при наличии признаков контаминации, когда первичным методом лечения является хирургическое вмешательство, а назначение антибиотика имеет своей целью снизить до минимума риск развития раневой инфекции.

Одним из основных факторов, влияющих на развитие ИОХВ, является степень микробной обсемененности операционной раны. В зависимости от нее операционные раны принято подразделять на чистые, условно-чистые, контаминированные и грязные (табл. 2).

Таблица 2. Классификация хирургических ран при абдоминальных операциях

Хирургические раны	Характеристика	Примеры
Чистые	Неинфицированная операционная рана, в области которой нет воспаления и не было вскрытия полостей органов ЖКТ. Раны закрываются первичным натяжением и, при необходимости, дренируются закрытым дренажем. Операционные разрезы по поводу непроникающей (тупой) травмы	Грыжесечение, спленэктомия, непроникающая травма живота
Условно-чистые	Операционные раны с контролируемым доступом в ЖКТ без необычной контаминации, включая операции на желчевыводящих путях, аппендиксе, если не было признаков инфекции и серьезных нарушений асептики во время операции	Пилоропластика, операции на пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, желчевыводящих путях, колотомия на механически очищенной кишке
Контаминированные	Открытые свежие травматические раны. Операции с серьезными нарушениями асептики или значительным истечением содержимого ЖКТ. Разрезы, при которых обнаруживаются признаки острого негнойного воспаления	Аппендэктомия (острый неперфоративный, негангренозный аппендицит), колоректальные операции
Грязные	Травматические раны с нежизнеспособными тканями. Операционные раны, в области которых уже имелась инфекция или произошла перфорация кишечника (подразумевается, что микроорганизмы, способные вызвать ИОХВ, присутствовали в области оперативного вмешательства уже до операции)	Операции по поводу перфорации полого органа (перфоративный аппендицит, перфорация дивертикула толстой кишки, перфорация высоко контаминированных нижних отделов кишечника)

Проведение ПАП рекомендуется при условно-чистых (например, пилоропластика) и контаминированных ранах (например, острый неперфоративный, негангренозный аппендицит), что приводит к снижению частоты развития ИОХВ.

При оперативных вмешательствах с образованием чистых ран (например, грыжесечение) ПАП **не показана**. Исключения составляют случаи, когда вероятность развития ИОХВ существенно повышается за счет наличия факторов риска (например, герниопластика с имплантацией искусственных материалов, тяжелая сопутствующая патология, пожилой возраст).

Критерии выбора препарата для ПАП

Спектр активности препарата должен включать наиболее частых возбудителей ИОХВ, в первую очередь стафилококков, так как они ответственны за 80% осложнений, а также анаэробов, являющихся частыми возбудителями послеоперационной инфекции при абдоминальных операциях.

Доза антибиотика соответствует обычной терапевтической дозе.

Временем введения препарата для большинства плановых и экстренных операций принято считать время проведения вводного наркоза – **за 30–40 минут** до операции. Это обусловлено необходимостью создания эффективной концентрации антибиотика

в операционной ране на момент первого разреза.

Кратность введения определяется периодом полувыведения антибиотика. Как правило, препарат вводится однократно. Повторная доза назначается при продолжительности оперативного вмешательства, превышающей в 2 раза период полувыведения антибиотика. Продолжение введения антибиотика после операции при отсутствии прямых показаний не приводит к повышению эффективности, так как не предотвращает развитие ИОХВ и является нерациональным, ввиду увеличения расходов, частоты развития нежелательных лекарственных реакций и роста антибиотикорезистентности.

Основным путем введения является внутривенный, что обеспечивает оптимальную концентрацию в крови и тканях к моменту операции.

Заключение

Установлено, что ПАП проводится при грыжесечении, операциях на желудке, холецистэктомии, аппендэктомии и колоректальных операциях соответственно в 28,4, 45, 40,1, 21,6 и 65,5% случаев. Частота развития ИОХВ колеблется от 2,5% (холецистэктомия) до 13,9% (колоректальные операции). Учитывая ретроспективный характер исследования, можно предполагать, что реальные цифры превышают полученные результаты. Развитие ИОХВ способствует увеличению сроков госпитализации на

Таблица 3. Режимы ПАП при абдоминальных операциях

Локализация или вид операции	Препараты	Доза для взрослого
Пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка (включая эндоскопические вмешательства), группа высокого риска ¹	Цефуроксим	1,5 г, в/в
	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
	Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Желчевыводящие пути, группа высокого риска ²	Цефуроксим	1,5 г, в/в
	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
	Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Толстый кишечник <i>Плановые операции</i>	Внутрь:	
	канамицин (или гентамицин)+ эритромицин ³	1,0 г 1,0 г
	Парентерально:	
	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
	Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
	<i>Экстренные операции</i>	Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам		1,5 г, в/в
Гентамицин ⁴		0,08 г, в/в
+ метронидазол		0,5 г, в/в
Герниопластика с имплантацией искусственных материалов ⁵	Цефазолин	1,0–2,0 г, в/в
	Цефуроксим	1,5 г, в/в
Аппендэктомия (аппендикс без перфорации)	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
	Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в

Примечание.

¹ Патологическое ожирение, обструкция пищевода, сниженная кислотность желудочного сока или ослабленная перистальтика ЖКТ;

² возраст старше 70 лет, острый холецистит, нефункционирующий желчный пузырь, механическая желтуха, камни общего желчного протока. Профилактика не показана в случае лапароскопической холецистэктомии при отсутствии факторов риска;

³ проводится короткий курс деконтаминации после соответствующей диеты и очищения желудка: канамицин (гентамицин) и эритромицин по 1 г в 13:00, 14:00 и 23:00 за один день до операции и в 8:00 в день операции;

⁴ может вызвать нейромышечную блокаду;

⁵ в случае лапароскопической или нелапароскопической герниопластики без имплантации искусственных материалов и при отсутствии факторов риска ПАП не показана.

8 (аппендэктомия) и до 16 (грыжесечение) дней. Независимо от наличия или отсутствия ИОХВ в подавляющем большинстве случаев (от 79,9 до 96,4%) пациентам назначается послеоперационная антибактериальная терапия в течение от 6,2 до 7 дней.

Мониторинг рутинной практики ПАП на локальном, региональном и национальном уровнях в соответствии с подходами, изложенными в данном

пособии, а также предложенная стратегия выбора антибиотиков и режимов их назначения позволят повысить эффективность ПАП, усилить защиту хирургических пациентов от ИОХВ и снизить экономические затраты, связанные с нерациональным назначением антибиотиков с профилактической целью, а также развитием послеоперационной раневой инфекции.

Литература

- Solomkin J.S. Antibiotic resistance in postoperative infections. Crit Care Med 2001;29 (4 Suppl):N97-9.
- Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: 1991.
- Каншин Н.Н., Воленко А.В., Файнберг К.А., и соавт. Осложнения заживления раны после аппендэктомии. Медицинские и экономические аспекты. Хирургия 1991; (3):119-23.

- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:250-78.
- Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical infection. N Engl J Med 1992; 326:281-6.
- Roy M.C., Gagne E., Paradis A. Antimicrobial prophylaxis in surgery: evaluation of practice in tertiary care

- hospital. Proceedings of the 37th ICAAC; 1997 Sep 28-Oct 1; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 1997. Abstract J-158.
7. Golliot F., Astagneau P., Brucker G. Surveillance of surgical site infections: results of the INCISO 1998 Network. *Ann Chir* 1999; 53:890-7.
 8. Song F., Glenny A. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Health Technol Assess* 1998; 2(7):1-110.
 9. SCRIP 1997; 2269:5.
 10. Taylor E.W., Byrne D.J., Leaper D.J., et al. Antibiotic prophylaxis and open groin hernia repair. *World J Surg* 1997; 21:811-5.
 11. Platt R. Guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. In: Abrutyn E., Goldmann D.A., Scheckler W.E., editors. *Saunders infection control reference service*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 229-34.
 12. Kernodle D.S., Kaiser A.B. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 3177-91.
 13. Meijer W.S., Schmitz P.I., Jeekel J. Meta-analysis of randomised, controlled trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990; 77:283-90.
 14. Frantzides C.T., Sykes A. A reevaluation of antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1994; 4:375-8.
 15. Garcia N., Kapur S., McClane J., Davis J.M. Surgical infections and prophylactic antibiotics: 341 consecutive cases of gall bladder surgery in the era of laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 1997; 7:157-62.
 16. Lippert H. Antimicrobial prophylaxis in laparoscopic and conventional cholecystectomy. Conclusions of a large prospective multicenter quality assurance study in Germany. *Chemother* 1998; 44:355-63.
 17. Donovan I.A., Ellis D., Gatehouse D., et al. One-dose antibiotic prophylaxis against wound infection after appendectomy: a randomised trial of clindamycin, cefazolin sodium and a placebo. *Br J Surg* 1979; 66:193-6.
 18. Willis A.T., Ferguson I.R., Jones P.H., et al. Metronidazole in prevention and treatment of *Bacteroides* infections after appendectomy. *Br Med J* 1976; 1:318-21.
 19. Winslow R.E., Dean R.E., Harley J.W. Acute nonperforating appendicitis. Efficacy of brief antibiotic prophylaxis. *Arch Surg* 1983; 118:651-5.

УДК 618.1-089.168.1-085

Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

Г.В. Ершов, Д.Н. Бочкарев, И.В. Смоленов

Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-1, Волгоград, Россия

Проведено микробиологическое обследование 188 женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) с целью определения этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей ВЗОМТ, не относящихся к микроорганизмам, передающихся преимущественно половым путем. Материалом для исследования (204 образца) было отделяемое из цервикального канала (48,5%), аспират из полости матки (29,9%), аспират при пункции Дугласова пространства (8,8%) и интраоперационный материал (12,8%). Рост микроорганизмов отсутствовал в 112 образцах. Структура выделенной микрофлоры была следующей: представите-

ли семейства *Enterobacteriaceae* (преимущественно *E. coli*) – 41 (35,9%), *Streptococcus* spp. – 23 (20,2%), *Enterococcus faecalis* – 13 (11,4%), *Staphylococcus* spp. – 12 (10,5%). Анаэробы (20,2%) представлены в основном грамотрицательными бактериями (*Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.). Основными выявленными проблемами антибиотикорезистентности были продукция β -лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий (39%) и метициллинорезистентность у *Staphylococcus* spp. (50%).

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, этиология, антибиотикорезистентность.

Etiological Structure and Antimicrobial Resistance of Pathogens Isolated from Women with Pelvic Inflammatory Diseases

Ershov G.V., Botchkarev D.N., Smolenov I.V.

Regional Clinical Hospital Volgograd-1, Volgograd, Russia

The aim of the study was to investigate the etiological structure and antimicrobial resistance of pathogens other than *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* isolated from women with pelvic inflammatory diseases. One hundred eighty eight women with pelvic inflammatory disease (PID) were examined. Specimens for culture (n=204) were: cervical swabs (48.5%), uterine aspirate (29.9%), punctate of rectouterine pouch (8.8%) and intraoperative material (12.8%). No significant growth were observed in 112 specimens. *Enterobacteriaceae* (predominantly

E. coli) were found in 41 (35.9%) specimens, *Streptococcus* spp. – in 23 (20.2%), *E. faecalis* – in 13 (11.4%), *Staphylococcus* spp. – in 12 (10.5%) specimens. Anaerobic bacteria (predominantly *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.) were cultured from 20.2% of specimens.

The main problems of antimicrobial resistance in isolated microorganisms detected were ESBL production in *Enterobacteriaceae* (39%), and methicillin resistance in *Staphylococcus* spp. (50%).

Key words: pelvic inflammatory diseases, etiology antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Дмитрий Николаевич Бочкарев

Эл. почта: bochkar.lab@mail.ru

В группу *воспалительных заболеваний органов малого таза* (ВЗОМТ) включают эндометрит, сальпингит, tuboовариальные абсцессы, пельвиоперитонит и сочетание вышеуказанных патологий [1]. В США ежегодно регистрируются свыше 1 млн случаев острого сальпингита, причем около 20% из них подлежат госпитализации. ВЗОМТ являются наиболее частой гинекологической причиной обращения за неотложной помощью. По поводу данной группы заболеваний в США ежегодно регистрируется 2,5 млн амбулаторных визитов, от 125 до 150 тыс госпитализаций и 100 тыс хирургических вмешательств [2–4]. В России число пациентов с сальпингоофоритом в 1997 г. составило 1206,1 на 100 тыс женщин, а в 1999 г. – 1360,6. По сравнению с 1993 г. рост заболеваемости воспалительными заболеваниями придатков матки составил 67% [5].

Neisseria gonorrhoeae – первый микроорганизм, участие которого было доказано в развитии ВЗОМТ. Приблизительно у 15% женщин с гонококковой инфекцией цервикального канала развивается ВЗОМТ [6–8]. Каких-либо специфических симптомов и признаков, позволяющих отличить случаи развития ВЗОМТ на фоне гонококковой инфекции от инфекции другой этиологии, не существует. Тем более что гонококковая инфекция цервикального канала во многих случаях протекает бессимптомно, чем объясняется либо отсутствие лечения, либо его позднее назначение. В целом, *N. gonorrhoeae* является причиной около трети всех случаев ВЗОМТ [6–9].

Роль *Chlamydia trachomatis* как возбудителя ВЗОМТ признана с середины 70-х годов XX века. Хламидии обнаруживаются в более 30% случаев ВЗОМТ [10]. Как и при гонококковом цервиците, около 15% хламидийной инфекции цервикального канала приводит к развитию ВЗОМТ [11].

Согласно данным исследования, проведенного в Китае, частота выделения *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* при ВЗОМТ составила 6,9% и 4,6% соответственно [12].

На основании данных исследования, проведенного в Швеции, сделано заключение, что частота случаев ВЗОМТ, связанных с гонококковой инфекцией, имеет тенденцию к снижению, в то время как частота случаев негонококковых ВЗОМТ увеличивается [13]. Однако это вероятнее всего связано не с изменением этиологической структуры возбудителей ВЗОМТ, а с увеличением диагностических возможностей.

Таким образом, не вызывает сомнения, что наиболее важную роль в развитии ВЗОМТ играют возбудители инфекций, передаваемых половым путем,

в первую очередь *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Однако ряд других микроорганизмов, среди них – представители вагинальной микрофлоры, такие как грамположительные и грамотрицательные анаэробы, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, и представители семейства *Enterobacteriaceae* – также имеют определенное значение в этиологии ВЗОМТ [1].

В ранее проведенных исследованиях у пациентов с ВЗОМТ из клинического материала были выделены стрептококки групп А и В, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptococcus* sp. и *Peptostreptococcus* spp. [8, 14]. Более поздние исследования подтвердили данные о возможной связи *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* с ВЗОМТ [15]. В этих исследованиях показано, что среди пациенток с ВЗОМТ, вызванных гонококком, смешанная полимикробная инфекция составила около 35%.

Согласно исследованиям, проведенным в Индии в одном регионе, количество клинических образцов, из которых выделено несколько микроорганизмов, составляло 43,2%. Преобладающими микроорганизмами среди аэробов были коагулазонегативные стафилококки, *E. coli* и *Staphylococcus aureus*, среди анаэробов грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы были представлены в равном соотношении [16]. В другом регионе Индии количество микробных ассоциаций достигало 62,7%. Преобладающими аэробными микроорганизмами были коагулазонегативные стафилококки, *E. coli* и *Enterococcus faecalis*, а наиболее часто выделяемыми анаэробами были пептострептококки и представители рода *Bacteroides* [17]. Согласно исследованиям, проведенным в Калифорнийском университете [18], у 30% обследованных женщин с ВЗОМТ были выделены аэробные и/или анаэробные бактерии, тогда как, по данным исследователей Техасского университета, у 95% обследованных ими пациенток были выделены аэробные и у 38% – анаэробные микроорганизмы [19]. В исследованиях, проведенных в Испании, доля *E. coli* в структуре патогенов составила 15,2% [20]. Данные исследователей из Финляндии [21] свидетельствуют, что наиболее значимыми аэробными микроорганизмами у пациенток с ВЗОМТ были *E. coli* и *H. influenzae*. Доля выделенных анаэробных микроорганизмов по результатам исследования, проведенного в Венгрии, составила 30% [22], а доля стрептококков и энтерококков – 17% и 9% соответственно. Интересны данные, собранные Национальным комитетом Франции по пневмококковым инфекциям, согласно которым 0,9% всех полученных штаммов пнев-

мококков за период с 1992 по 1996 гг. были выделены из полового тракта женщин с ВЗОМТ [23].

Большое разнообразие потенциальных возбудителей, вызывающих ВЗОМТ у женщин, требуют пристального внимания и оценки как значения каждого из них в отдельности, так и различных их сочетаний для разработки режимов рациональной антибактериальной терапии.

Цель настоящего исследования – изучение региональной структуры и резистентности возбудителей ВЗОМТ, не передающихся половым путем.

Материалы и методы

В исследование включали пациенток, госпитализированных в гинекологические отделения стационаров Волгограда в 2001–2002 гг., с амбулаторно возникшими острыми или обострениями хронических ВЗОМТ.

Наличие ВЗОМТ предполагалось при обнаружении следующих основных признаков: болезненность при пальпации в нижней части живота, при влагалищном исследовании, пастозность и увеличение размеров придатков матки, болезненность при тракциях шейки матки, а также наличие двух или более вспомогательных критериев: аксиллярная температура более 38,3° С, патологические выделения из цервикального канала или влагалища, повышение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка. Верификация диагноза ВЗОМТ проводилась при помощи трансвагинального ультразвукового исследования, а также при наличии характерных лапароскопических находок (воспалительные образования придатков матки, спаечный процесс в малом тазу, непроходимость, гиперемия, отечность и инфильтрация маточных труб), свидетельствующих о наличии ВЗОМТ [1].

Все больные на момент включения в исследование либо не получали антибактериальную терапию, либо она проводилась в течение не более одних суток.

В настоящей работе не проводилось выделение *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, исходя из доказанной их роли в возникновении ВЗОМТ у женщин и развитии их осложнений.

Приемлемыми образцами для бактериологического исследования считался материал, полученный во время оперативного вмешательства (открытый или лапароскопический доступ), а также материал, полученный при пункции Дугласова пространства: выпот в брюшную полость, содержимое маточных труб, образцы тканей резецируемых маточных труб и яичников [24, 25]. Кроме того проводилось исследование образцов, полученных из цервикального канала и полости матки [16, 17, 24, 25]. Перед культуральным исследованием образцов, полученных

из цервикального канала или полости матки, нативный материал окрашивали по Граму. Результаты исследования мазка, окрашенного по Граму, использовали в дальнейшем для интерпретации роста колоний микроорганизмов на чашках первичного посева [24].

При отсутствии лейкоцитов в мазке и значительном количестве морфологических типов микроорганизмов в мазке и колоний на чашках первичного посева считалось, что данный образец взят с нарушением техники забора материала и/или контаминирован влагалищной микрофлорой. Дальнейшая работа с такими образцами не проводилась.

При исследовании образцов, полученных во время оперативного вмешательства (выпот в брюшную полость, образцы тканей маточных труб или яичников) или при пункции Дугласова пространства, идентифицировались и учитывались как значимые все микроорганизмы, выросшие в чистой культуре.

Идентификация аэробных грамположительных кокков, грамотрицательных аэробных ферментирующих бактерий проводилась обычными рутинными методами на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств микроорганизмов. Для идентификации аэробных грамотрицательных неферментирующих бактерий применялись коммерческие тест-системы Oxi/Ferm Tube Test (Becton Dickinson, США).

Культивирование анаэробных микроорганизмов осуществлялось с использованием анаэроостатов и газогенерирующих пакетов (Difco, Becton Dickinson, США).

Идентификацию микроорганизмов проводили до вида, при невозможности – до рода.

Определение чувствительности выделенной аэробной флоры к антибиотикам при помощи диско-диффузионного метода и интерпретация полученных результатов проводились согласно стандартам Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) [26]. Использовались агар Мюллера–Хинтон (Becton Dickinson, США; bioMerieux, Франция), диски с антибиотиками (Becton Dickinson, США; bioMerieux, Франция). Контроль качества методики постановки чувствительности, качества используемых реагентов (сред и дисков с антибиотиками) производился при помощи контрольных штаммов Американской коллекции типовых культур (АТСС). Использовались контрольные штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Для фенотипической детекции бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у представителей се-

мейства *Enterobacteriaceae* использовался метод двойных дисков [26, 27].

Выбор антибактериальных препаратов для определения чувствительности микроорганизмов проводился с учетом выделенного микроорганизма. Для анаэробной микрофлоры определение чувствительности не проводилось. Резистентные и промежуточно-резистентные микроорганизмы были объединены в группу нечувствительных штаммов.

Полученные данные анализировались с помощью программы мониторинга за антибиотикорезистентностью, предоставленной Всемирной организацией здравоохранения WHONET 5.1.

Результаты исследования

Всего обследовано 188 женщин с ВЗОМТ, их средний возраст составил $30 \pm 9,5$ лет (от 15 до 52 лет). Среди них пациенток с обострением хронического сальпингофорита было 154 (81%), с острым сальпингофоритом – 1 (<1%), с обострением хронического метроэндометрита – 10 (5%), с острым метроэндометритом – 16 (9%), пациенток с тубоовариальным образованием было 7 (4%) (рис. 1).

У женщин, включенных в исследование, в целом проанализировано 204 различных образца (рис.2). Из них 99 (48,5%) составили образцы, полученные из цервикального канала, 61 (29,9%) исследованный образец был получен из полости матки, 44 (21,6%) образца были представлены материалом, полученным при пункции Дугласова пространства или отобранным при проведении оперативного вмешательства (выпот в брюшную полость, образцы резецируемых тканей яичников и маточных труб).

Состав выделенных микроорганизмов

Из исследованных образцов было выделено 226 штаммов. Причем в 49,6% образцов рост микроорганизмов отсутствовал или образец был контаминирован посторонней микрофлорой. Из 40,2% образцов была выделена аэробная грамположительная (стафилококки, стрептококки, энтерококки) и грамотрицательная (представители семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие бактерии) микрофлора. Остальные 10,2% штаммов были представителями анаэробной микрофлоры. Большинство анаэробных микроорганизмов (17 из 23 изолятов) были выделены из материала, полученного при проведении оперативного вмешательства (образцы резецированных тканей), пункции Дугласова пространства или из полости матки. У 23 пациенток из клинического материала были выделены по 2 клинически значимых штамма различных микроорганизмов, причем у 11 из них это было сочета-

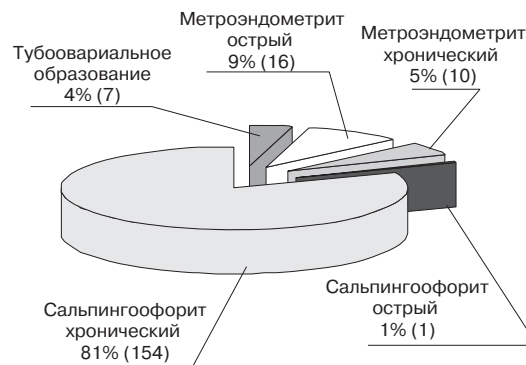


Рис. 1. Структура воспалительных заболеваний пациенток, включенных в исследование

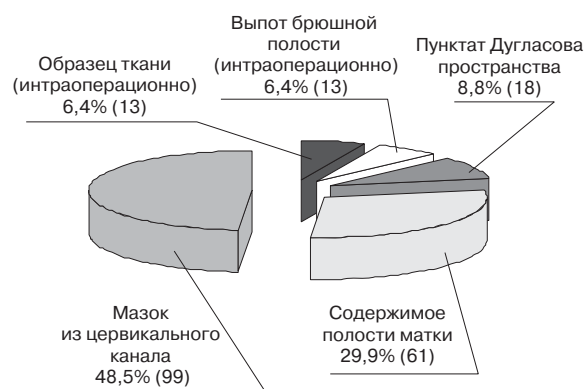


Рис. 2. Источники получения исследованных образцов

ние анаэробов и аэробов. У 10 пациенток были выделены по два различных штамма аэробных микроорганизмов, у 2 – сочетания анаэробов.

В структуре выделенной микрофлоры (рис. 3) преобладали (35,9%) представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* – 35 штаммов, *Klebsiella oxytoca* – 3 и по 1 штамму *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter gergoviae*). На долю стрептококков и анаэробных микроорганизмов пришлось по 20,2%. Штаммы пневмококка были выделены у одной пациентки из пунктата Дугласова пространства и биопсийного материала. Анаэробы были представлены в основном грамотрицательными бактериями: *Fusobacterium* spp. (11 штаммов), *Bacteroides urealyticus* (6 штаммов), *Prevotella* spp. (4 штамма) и *Porphyromonas* spp. (1 штамм). Кроме того был выделен 1 грамположительный

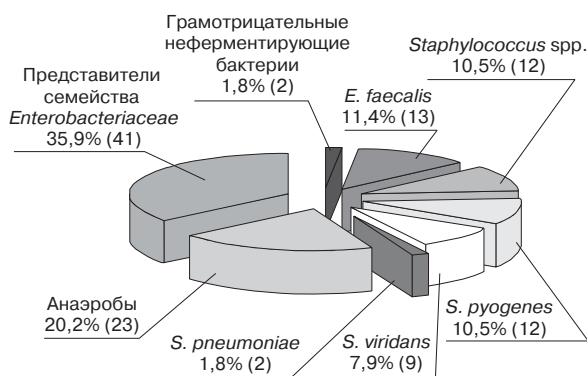


Рис. 3. Структура выделенной микрофлоры

анаэробный кокк – *Peptostreptococcus* spp. Энтерококки были представлены одним видом – *Enterococcus faecalis* (13 штаммов). Среди стафилококков наиболее часто выделялись коагулазонегативные штаммы (*S. epidermidis* – 8 штаммов и *S. haemolyticus* – 2 штамма), а *S. aureus* был представлен всего 2 штаммами. Аэробные грамотрицательные неферментирующие бактерии выделялись редко: по 1 штамму *Pseudomonas fluorescens* и *Flavobacterium* spp.

Чувствительность к антибиотикам

Enterobacteriaceae

Определение чувствительности выделенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *E. gergoviae*) выявило высокую частоту резистентности к тетрациклинам (тетрациклину и доксициклину), ампициллину, ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином (цефазолин, цефотаксим, цефоперазон) и ко-тримоксазолу (рис. 4). Высокая частота резистентности к цефалоспорином I–III поколений обусловлена наличием штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Количество штаммов, продуцирующих эти ферменты, составило 39% (16 из 41 протестированных представителей семейства *Enterobacteriaceae*). Доля нечувствительных к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) штаммов составила 19,5% (8 штаммов). Наибольшую чувстви-

Рис. 4. Частота нечувствительности к различным антибиотикам штаммов (резистентные и промежуточно-резистентные) *Enterobacteriaceae* (n=41)

тельность микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* продемонстрировали к аминогликозидам: 1 изолят был промежуточно-резистентен к гентамицину, 5 – к амикацину.

Staphylococcus spp.

Большинство протестированных штаммов были резистентны к бензилпенициллину – 83,3%. Частота резистентности к оксациллину составила 50%. Из протестированных штаммов стафилококков по 40% были нечувствительны к гентамицину, ципрофлоксацину и тетрациклину, 33,3% – к ко-тримоксазолу. Не было выявлено штаммов, устойчивых к клиндамицину и ванкомицину.

Streptococcus spp.

Клиндамицин обладал относительно высокой активностью в отношении выделенных стрептококков (*S. pyogenes* и *S. viridans*). К нему были нечувствительны лишь 3 из 12 штаммов *S. pyogenes* и 1 из 9 штаммов *S. viridans*. Наименее активным из протестированных препаратов в отношении стрептококков оказался тетрациклин (все штаммы *S. pyogenes* и 4 из 9 штаммов *S. viridans* были резистентны). Все выделенные штаммы *Streptococcus* spp. были чувствительны к бензилпенициллину и ванкомицину. Из 12 штаммов *S. pyogenes* 1 был резистентен и 4 промежуточно-резистентны к офлоксацину. Протестированные 2 штамма *S. pneumoniae* были чувствительны к пенициллину, клин-

дамицину, офлоксацину и резистентны к ко-тримоксазолу.

Enterococcus spp.

Среди 13 протестированных изолятов *E. faecalis* не было ни одного штамма, резистентного к пенициллину, в то время как все штаммы были нечувствительны к ципрофлоксацину (3 – резистентны, 9 – промежуточно резистентны). К тетрациклину и доксициклину было нечувствительно по 5 из 13 штаммов. У 5 штаммов *E. faecalis* выявлен высокий уровень резистентности к гентамицину. Все штаммы были чувствительны к ванкомицину.

Обсуждение результатов

Понятие воспалительных заболеваний органов малого таза является собирательным [1, 5]. В него входят различные нозологические формы, в этиологии которых ведущую роль часто играют возбудители, передающиеся половым путем. Поэтому подавляющее большинство проведенных за последние десятилетия исследований в области этиологии и антибактериальной терапии ВЗОМТ было направлено на изучение именно этих возбудителей. Результатом этих исследований явились неоспоримые доказательства этиологической значимости при ВЗОМТ таких микроорганизмов, как *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* [1]. Однако накопленные данные свидетельствуют [1, 16, 17], что помимо вышеуказанных микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ часто играют роль и микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре и в норме колонизирующие нижние отделы полового тракта женщин.

В ходе настоящего исследования анаэробы составили 20% от всех выделенных микроорганизмов в сравнении с 9,1% [17], 30% [22] и 38% [19] согласно данным, представленным в доступной литературе. Причем среди них преобладали грамотрицательные бактерии рода *Fusobacterium* spp. и *Bacteroides* spp., тогда как в других работах соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов было примерно одинаковым [16] или преобладали пептококки и пептострептококки [17]. Среди аэробных микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae* (из них, как и в большинстве других исследований – *E. coli*), тогда как грамположительные микроорганизмы (стафилококки и энтерококки) выделялись относительно редко. В нашем исследовании также выделялись стрептококки (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*), что не противоречит данным литературы [1, 15, 22, 23].

Таким образом, значительную роль в развитии и поддержании воспаления при ВЗОМТ, помимо

N. gonorrhoeae и *C. trachomatis*, могут играть аэробные грамотрицательные бактерии (представители семейства *Enterobacteriaceae*), грамположительные аэробные кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки), а также анаэробная микрофлора.

Инфекционная этиология ВЗОМТ у женщин подразумевает в качестве этиотропной терапии использование антибактериальных препаратов. И в американских [1], и в европейских руководствах [28] при ВЗОМТ в качестве возможных вариантов терапии рассматриваются цефалоспорины II–III поколений (цефокситин, цефотетан, цефтриаксон), аминогликозиды (гентамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин), клиндамицин, метронидазол и доксициклин. Официальные российские руководства, посвященные данному вопросу, в настоящее время отсутствуют, в связи с чем используемые в России схемы терапии часто являются неадекватными и не учитывают локальную ситуацию с антибиотикорезистентностью [5]. Так, например, в реальной клинической практике гинекологи г. Волгограда для терапии ВЗОМТ широко используют природные и полусинтетические пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, ампициллин/оксациллин), тетрациклин и ко-тримоксазол.

Основными проблемными с точки зрения антибиотикорезистентности возбудителями в ходе проведенного исследования являлись представители семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра, и метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus* spp. Это ставит под сомнение эффективность назначения при таких инфекциях монотерапии пенициллинами и цефалоспоридами.

Несмотря на то что гентамицин оказался наиболее активным препаратом в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, он проявляет низкую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, анаэробов и гонококков, в связи с чем, как и другие аминогликозиды, не может считаться препаратом выбора для терапии ВЗОМТ.

В отношении грамположительной флоры достаточно высокой активностью обладал клиндамицин. Кроме того этот антибиотик обладает высокой активностью и в отношении анаэробных микроорганизмов, а в одном из исследований он продемонстрировал *in vitro* активность против *C. trachomatis*, сравнимую с активностью азитромицина [29].

Фторхинолоны продемонстрировали относительно невысокую активность *in vitro* в отношении выделенных патогенов. Однако, учитывая то, что

- рицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. КМАХ 2001; 3:223-42.
28. Ross J.D.C. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease and perihepatitis. Int J STD AIDS 2001; 12(Suppl.3):84-8.
29. Rice R.J., Bhullar V., Mitchell S.H., Bullard J., Knapp J.S. Susceptibilities of *Chlamydia trachomatis* isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:760-2.
30. Schentag J.J., Gilliland K.K., Paladino J.A. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? Clin Infect Dis 2001; 15(Suppl 1):39-46.
31. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29:497-502.

УДК [616.211+616.216]-002.1-085.281

Тимпаноцентез: риск осложнений преувеличен

Вопрос:

Уважаемые коллеги!

У меня на приеме бывает достаточно много детей с острым средним отитом. Назначение антибактериальной терапии, местного лечения не всегда приводит к быстрому полному выздоровлению ребенка. Встречаются осложнения острого среднего отита, одним из которых является нарушение слуховой функции. После перенесенного острого среднего отита в барабанной полости часто остается жидкость, обуславливающая впоследствии развитие секреторного среднего отита, который способствует развитию стойкой тугоухости у ребенка. Бывают случаи, когда острый средний отит приводит к хронизации процесса в среднем ухе, а иногда и к внутричерепным осложнениям. В литературе пишут, что детям с острым средним отитом необходимо выполнять тимпаноцентез. Действительно ли всем детям необходим тимпаноцентез, какова техника его выполнения в современных условиях и бывают ли осложнения?

В.Г. Харитонова

врач-оториноларинголог,
г. Москва

Ответ:

Правильная тактика лечения неперфоративной формы острого среднего отита предупреждает развитие у ребенка тяжелых внутричерепных осложнений и предотвращает развитие тугоухости. В последнее время большинство оториноларингологов указывают на необходимость более широкого применения тимпаноцентеза [1]. Тимпаноцентез или тимпанопункция - прокол барабанной перепонки с получением жидкости из барабанной полости для бактериологического исследования. При остром среднем отите выделяют следующие показания для выполнения тимпаноцентеза [2]:

- наличие выраженного болевого синдрома, со-

провождающегося плачем или криком ребенка в течение нескольких часов;

- высокая температура и выраженные симптомы интоксикации у новорожденных и детей грудного возраста;
- иммунодефицитные состояния (СПИД, острый лейкоз и т.д.);
- изменения барабанной перепонки (гиперемизированная или мутная, взбухающая, плохо подвижная), сохраняющиеся после двух курсов антибактериальной терапии;
- средний отит, сопровождающийся развитием гнойных осложнений;
- необходимость авиаперелета ребенка с острым средним отитом.

Техника выполнения тимпаноцентеза достаточно проста при наличии опыта у оториноларинголога и соответствующего медицинского оборудования. Наружный слуховой проход очищают от ушной серы и обрабатывают раствором антисептика (70% этиловым спиртом или повидон-йодом с последующим промыванием изотоническим раствором натрия хлорида). Тимпаноцентез проводится оториноларингологом с помощью хирургического отоскопа и иглы надлежащего размера (обычно 18–20-го калибра), закрепленной на стерильном шприце. Прокол делают в передне-нижнем квадранте барабанной перепонки. Жидкость аспирируют одноразовым шприцем. Учитывая беспокойное поведение ребенка и болезненность процедуры, перед выполнением тимпаноцентеза назначают парацетамол с кодеином и диазепам (или мидазолам или лоразепам) внутрь. Применение местной анестезии является спорным, так как может привести к значительному снижению достоверности результатов микробиологического исследования жидкости среднего уха [2]. Если все-таки проводят местную анестезию, то предпочтительно использование 15% раствора лидокаина или 8% раствора тетракаина [3].

От тимпаноцентеза следует отличать миринготомию, которая производится по показаниям при экссудативном среднем отите. Миринготомия –

разрез барабанной перепонки для удаления жидкости из среднего уха. Материал для микробиологического исследования берут с помощью назофарингеального тампона [4].

Существует достаточно много преимуществ активной тактики ведения детей с острым средним отитом с применением тимпаноцентеза. Главным его достоинством является немедленное облегчение ушной боли за счет снижения давления в барабанной полости. После выполненного тимпаноцентеза у ребенка в большинстве случаев быстро нормализуется температура, уменьшаются симптомы интоксикации [5].

Тимпаноцентез способствует частичному дренированию полостей среднего уха, препятствует организации экссудата с развитием спаек в среднем ухе, служит профилактикой тимпанофиброза. Также тимпаноцентез помогает дифференцировать гнойное содержимое барабанной полости от стерильного выпота [6]. Необходимо отметить, что только с помощью тимпаноцентеза можно получить неконтаминированный материал из среднего уха для бактериологического исследования, что позволяет установить истинную этиологию отита и провести соответствующую этиотропную терапию с учетом чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам [7].

Вместе с тем в нашей стране распространено мнение, что тимпаноцентез является опасной процедурой. Однако в отечественной и зарубежной литературе мы не нашли отрицательных высказываний по поводу тимпаноцентеза. Риск при проведении тимпаноцентеза не превышает риск при люмбальной пункции [8]. Кроме того, указанный риск является в большей степени теоретическим, чем реальным, в том случае, когда процедура выполняется подготовленным врачом-оториноларингологом. Осложнения могут возникнуть при неконтролируемых движениях ребенка, поэтому необходима хорошая премедикация и фиксация ребенка. Технические трудности возникают в том случае, если наружный слуховой проход не очищен или резко сужен, что затрудняет визуализацию барабанной перепонки. Использование иглы несоответствующего диаметра и отсутствие хирургичес-

кого отоскопа также повышает риск осложнений при тимпаноцентезе [3].

В зарубежной литературе описаны единичные случаи осложнений при тимпаноцентезе. Это – ранение стенки слухового прохода вследствие недостаточной фиксации ребенка, повреждение слуховых косточек, нетипично расположенных сосудов и нервов барабанной полости, кровотечение и др. Однако знание анатомии среднего уха и хорошая фиксация помогают предупредить данные осложнения. Так, I. Brook констатировал, что при более 1000 проведенных за последние 25 лет тимпаноцентезов не наблюдалось тяжелых осложнений и только менее чем в 5% случаев было легкое кровотечение, которое самопроизвольно прекратилось [9].

Отрицательным моментом тимпаноцентеза является плач и общее беспокойство ребенка во время осмотра. По данным R.H. Schwartz и M.E. Pichichero, все дети плачут во время тимпаноцентеза, но в 85% случаев плач продолжается менее 2 мин [3]. С родителями ребенка обсуждаются все вопросы, касающиеся тимпаноцентеза, и всегда подписывается информированное согласие. Перфорация барабанной перепонки после тимпаноцентеза закрывается в течение 24–48 ч.

Вместе с тем, необходимо помнить, что тимпаноцентез не позволяет полностью дренировать барабанную полость, не уменьшает частоту развития персистирующего среднего отита с выпотом, не снижает частоту рецидивов и ни в коем случае не заменяет антибактериальной терапии. Также следует отметить, что тимпаноцентез противопоказан детям с геморрагическими диатезами [3].

Таким образом, обобщая вышесказанное, можно заключить, что тимпаноцентез, выполненный по показаниям и проведенный квалифицированным ЛОР-врачом, можно рекомендовать для более широкого применения у детей с острым средним отитом [9].

О.А. Егорова,

к.м.н., старший научный сотрудник
НИИ антимикробной химиотерапии
Эл. почта: egorova@antibiotic.ru

Литература

1. Pichichero M.E. Acute otitis media: part I: Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Phys* 2000; 61:2051-6.
2. Hoberman A., Paradise J.L., Wald E.R. Tympanocentesis technique revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(2):25-6.
3. Schwartz R.H., Pichichero M.E. Myringotomy and tym-

- panocentesis: a lost skill revisited. Available from URL: <http://idinchildren.com/200110/10primer.asp>.
4. DeRosa J., Grundfast K.M. Surgical management of otitis media. *Pediatr Ann* 2002; 31:814-20.
5. Conen R., Boucherat M., Bingen E. Treatment failure in otitis media: an analysis. *J Chemother* 1994; 6(4):17-22.

6. Pichichero M.E. Assessing accuracy and tympanocentesis skills in management of otitis media among pediatricians. Arch Pediatr Adol Med 2001; 155:1137-42.
7. Dowell S.F., Butler J.C, Giebink G.S., et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:1-9.
8. Tympanocentesis underutilized for severe otalgia. Available from URL: www.aocme.org.
9. Brook I. Tympanocentesis in the diagnosis and treatment of otitis media. Infect Med 2001; 18:363-6.

Список конференций

<p>1–6 августа 2004</p> <p>8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics Брисбан, Австралия</p> <p>Контактная информация: Petersen P. Тел: +612 9241 1478 Факс: +612 9251 3552 E-mail: cpt2004@icmsaust.com.au Сайт: http://www.cpt2004.com/</p>	<p>9–10 сентября 2004</p> <p>Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Литвак Н.Э., Демидова О.А. Тел: (095) 915 5682 Факс: (095) 915 2340 E-mail: clinpharm@yandex.ru Сайт: http://www.clinpharm.narod.ru</p>	<p>9–11 сентября 2004</p> <p>World Conference on Dosing of Antiinfectives «Dosing the Magic Bullets» & Paul Ehrlich's Symposia on Non-Antiinfective Areas Нюрнберг, Германия</p> <p>Контактная информация: Sorgel F. Тел: +49 911 518 290 Факс: +49 911 518 2920 E-mail: ibmp@osn.de Сайт: http://www.ehrlich2004.org/</p>
<p>16–18 сентября</p> <p>11-я Научная конференция Европейского общества по химиотерапии инфекционных заболеваний Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: 117105, Москва, ул.Нагатинская, д.3а, ГНЦА, комн.Б206 Тел/Факс: (095) 234 98 92 Факс: 111 51 55 E-mail: alliance@antimicrob.ru Сайт: http://www.antimicrob.ru/11_esc.htm</p>	<p>23–24 сентября 2004</p> <p>IV Всеармейская конференция «Интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций» Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Базаров А.С. 105229, г.Москва, Е-229, Госпитальная площадь, 3 ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко, кафедра хирургии ГИУВ МО РФ Тел/Факс: (095) 263 50 56, 263 55 28, 263 55 26 E-mail: sia-r@krasno.ru Сайт: http://www.antibiotic.ru</p>	<p>30 сентября–3 октября 2004</p> <p>42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA 2004) Бостон, США</p> <p>Контактная информация: Whitaker G.J. Infectious Diseases Soc. of America, 66 Canal Center Plaza, Suite 600 Arlington, VA 22314 USA Тел: +1 (703) 299 0200 Факс: +1 (703) 299 0204 E-mail: info@idsociety.org Сайт: http://www.idsociety.org/</p>
<p>6–7 октября 2004</p> <p>Вторая научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Тел: (095) 915 2303, (095) 109 1330 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru Сайт: www.infomedfarmdialog.ru</p>	<p>8–9 октября 2004</p> <p>Семинар Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) «Инфекции в ОРПТ» Сочи, Россия</p> <p>Контактная информация: Галкин Д.В. Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: galkin@antibiotic.ru Сайт: http://www.antibiotic.ru</p>	<p>11–12 октября 2004</p> <p>I Южнороссийская конференция по антимикробной терапии Краснодар, Россия</p> <p>Контактная информация: Решедько Г.К. Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: galina@antibiotic.ru Сайт: http://www.antibiotic.ru</p>

<p>17–20 октября 2004</p> <p>30th ESCMID Postgraduate Education Course – ESCMID/SHEA Training Course in Hospital Epidemiology Фрейбург, Германия</p> <p>Контактная информация: kongress & kommunikation GmbH, Hugstetter Strabe 55 D-79106 Freiburg, Germany Тел: +49 761 270 7318 Факс: +49 761 270 7317 E-mail: gunser@kongress-und-kommunikation.de Сайт: www.schlossreinach.de/eng/index2.htm</p>	<p>19–21 октября 2004</p> <p>Всероссийская научно-практическая конференция «Генодиагностика инфекционных заболеваний» Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Бочкарев Е.Г., Снегирева Н.Б. 111123, г. Москва, Новогиреевская ул., д.За, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России Тел: (095) 176 78 84 Факс: (095) 305 54 23 E-mail: : konf5@pcr.ru Сайт: http://www.pcr.ru</p>	<p>24–27 октября 2004</p> <p>11th International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections Чарльстон, США</p> <p>Контактная информация: Nelson J. Тел: +1 212 877 8533 Факс: +1 917 441 0413 E-mail: jnelson@ue4u.com Сайт: http://www.uemeded.com/rsvp/invitation/invitation.asp?id=/839919370420</p>
<p>30 октября – 2 ноября 2004</p> <p>44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Вашингтон, США</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 202 942 9248 Факс: +1 202 942 9340 E-mail: icaac@asmusa.org Сайт: http://www.icaac.org/44ICAAC/callsym.asp</p>	<p>2–5 ноября 2004</p> <p>Актуальные вирусные инфекции - теоретические и практические аспекты Санкт-Петербург, Россия</p> <p>Контактная информация: Дорошенко Е. Тел: (812) 234 04 18 Факс: (812) 234 0418/(812) 234 62 00 E-mail: meeting@influenza.spb.ru Сайт: http://www.influenza.spb.ru/</p>	<p>3–5 ноября 2004</p> <p>3rd National Conference (with International participation) of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Chemotherapy Йаси, Румыния</p> <p>Контактная информация: Nechifor M. Тел: +40 744 508 642 Факс: +40 232 211 820 E-mail: nechifor@umfiasi.ro Сайт: http://www.ischemo.org/meeting.asp</p>
<p>10–11 ноября 2004</p> <p>2-я Международная конференция «Инфекции и сопроводительная терапия у онкологических больных» Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Петухова И.Н., Волкова З.В. Тел: (095) 324 97 24, (095) 324 18 50, Факс: (095) 324 18 30 E-mail: ndmitr@cancercenter.ru Сайт: http://www.eso.ru/programm_infect.htm</p>	<p>17-20 ноября 2004</p> <p>The 5th Louis Pasteur Conference on Infectious Diseases: Pathogens and their Eco-systems Париж, Франция</p> <p>Контактная информация: Bobichon S. Факс: +33 140 613 405 E-mail: clp@pasteur.fr Сайт: http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/CLP5/</p>	<p>1–2 декабря 2004</p> <p>Российская научно-практическая конференция «Узловые вопросы борьбы с инфекцией»</p> <p>Контактная информация: 195009, Россия, Санкт-Петербург, а/я 35, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). Тел: (812) 248 3381; (812) 248 3433 Факс: (812) 329 7165 E-mail: 12160603@gelio.spb.ru Сайт: www.infectology.ru</p>

10–12 декабря 2004**2nd International Symposium
Resistant Gram-Positive
Infections**

Berlin, Germany

Контактная информация:

K.I.T.GmbH Convention- and
Incentive- Organization,
Kurfurstendamm 71 D – 10709
Berlin/Germany

Тел: +49 30 246 03 240

Факс: +49 30 246 03 310

E-mail: rgpi@kit.de

Сайт: <http://www.grampos.com>**2–5 апреля 2005****15th Congress of the European
Society of Clinical Microbiology
and Infectious Diseases
(ECCMID 2005)**

Копенгаген, Дания

Контактная информация:

Eur. Soc. of Clinical Microbiology
and Infectious Diseases, HQ Basel
Clarastrasse 57, PO Box 6 CH-4005
Basel, Switzerland

Тел: +41 61 686 77 99

Факс: +41 61 686 77 98

E-mail: info@escmid.orgСайт: <http://www.escmid.org/>**23-26 апреля 2005****HIV International Symposium**

Кливленд, США

Контактная информация:

The Cleveland Clinic Educational
Foundation, P.O. Box 931653,
Cleveland, Ohio 44193-1082Тел: +1 800 762 8173 / 216 444
5696

Факс: +1 216 445 1642

4 мая 2005**European Society for Clinical
Virology 8th Annual (Summer)
Meeting (ESCV)**

Женева, Швейцария

Контактная информация:

24, rue Micheli-du-Crest

Тел: +41 22 372 40 86

Факс: +41 22 372 40 88

E-mail: werner.wunderli@hcuge.ch**17–21 мая 2005****23rd Annual Meeting of the
European Society for Paediatric
Infectious Diseases (ESPID)**

Валенсия, Испания

Контактная информация:

ESPID 2004, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, CH-1211 Geneva 1,
Switzerland

Тел: +41 22 908 0488

Факс: +41 22 732 2850

E-mail: espid@triangle3.comСайт: <http://www.espid.org/>**24–26 мая 2005****Международная конференция
«Современная антимикробная
терапия»**

Москва, Россия

Контактная информация:

Иванова Е.А.

Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27

Факс: (0812) 61 12 94

E-mail: ivanova@antibiotic.ruСайт: <http://www.antibiotic.ru>**4–6 июня 2005****24th Congress of the Internatio-
nal Society of Chemotherapy
(ICC)**

Манила, Филиппины

Контактная информация:

P.O. Box 302, NL-1000 AH
Amsterdam, Netherlands

Тел: +31 020 504 02 00

Факс: +31 020 504 02 25

E-mail: congrex@congrex.nlСайт: [http://www.ischemo.org/
conferences.asp](http://www.ischemo.org/conferences.asp)**18–22 июня 2005****American Society for Virology
24th Annual Scientific Meeting
(ASV)**

Пенн, США

Контактная информация:

Grossberg S.E.

Тел: +1 414 456 8104

Факс: +1 414 456 6566

E-mail: ASV@mcw.eduСайт: [http://www.mcw.edu/asv/
meetings.html](http://www.mcw.edu/asv/meetings.html)**23–27 июля 2005****Pseudomonas 2005**

Марсель, Франция

Контактная информация:

Filloux A.

CNRS-IBSM-LISM Chemin Joseph
Aiguier 31, Marseille cedex 20 13402
France

Тел: +33 49 116 4127

Факс: +33 49 171 2124

E-mail: filloux@ibsm.cnrs-mrs.frСайт: [http://www.fems-microbiolo-
gy.org/fems/events/design/
events.htm](http://www.fems-microbiology.org/fems/events/design/events.htm)

23–28 июля 2005**IUMS 2005: Joint Meeting of the International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, International Congress of Virology, International Congress of Mycology**

Сан-Франциско, США

Контактная информация:

Mackenzie J.

Тел: +61 7 3365 6265

Факс: +61 7 3365 4648

E-mail: jmac@biosci.uq.edu.auСайт: <http://www.iums2005.org/>**4–8 сентября 2005****CHRO 2005: 13th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms**

Золотой Берег, Австралия

Контактная информация:

Korolik V.

Institute of Glycomics, Microbial Glycobiology, Griffith University, Gold Coast PMB 50, Gold Coast Mail Centre, QLD, Australia

Тел: +61 7 5552 8321

Факс: +61 7 5552 8908

E-mail: v.korolik@griffith.edu.auСайт: <http://www.chro2005.com/>**11–15 сентября 2005****XVI Congress for Tropical Medicine & Malaria**

Марсель, Франция

Контактная информация:

209, rue de l'Universite 75007

Paris, France

Тел: +33 1 53 85 00 20

Факс: +33 1 53 85 00 39

E-mail: alexandra@albine-conseil.fr

Сайт:

<http://www.iftm-pharo2005.org/>**21–24 сентября 2005****45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**

Новый Орлеан, США

Контактная информация:

American Society for Microbiology, 1752 N Street, NW, Washington, DC, USA

Факс: +1 202 942 9340

E-mail: icaac@asmusa.org

Сайт:

<http://www.icaac.org/45icaac.asp>

Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте www.m-vesti.ru)

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес cmac@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений p , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах*1. Стандартная журнальная статья*

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin D.M., Clayton D., Black R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9 (2):XI-XII.

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. Статья, содержащая опровержение

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Книги и другие монографии*16. Физические лица в качестве авторов*

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Редакторы, составители в качестве авторов

Norman I.J., Redfem S.J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. Организация в качестве автора и издателя

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. Глава в книге

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Материалы конференции

Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. Доклад на конференции

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:
Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOE169200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health

services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. Диссертация

Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. Патент

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Другие опубликованные материалы

25. Газетная статья

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

26. Аудио- и видеоматериалы

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. Юридические материалы

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. Карта

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. Классическая литература

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13–16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Неопубликованные материалы

32. В печати

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Электронные материалы

33. Журнальная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan–Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ).

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).